



## ТЕМА НОМЕРА:

НАУЧНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
СОБЛЮДЕНИЯ КОНВЕНЦИЙ  
О ЗАПРЕЩЕНИИ ХИМИЧЕСКОГО  
И БИОЛОГИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

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

# ВЕСТНИК ВОЙСК РХБ ЗАЩИТЫ

JOURNAL OF NBC PROTECTION CORPS

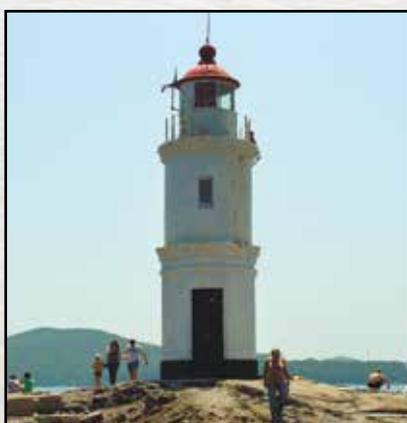
## В НОМЕРЕ:

Том 3, № 2  
апрель-июнь  
2019

- ◆ Современные биокатализаторы на основе гексагистидинсодержащей органофосфатгидролазы для химической и биологической защиты (англ.)
- ◆ Химическое оружие в ирано-иракской войне 1980–1988 годов.  
2. Применение химического оружия в боевых действиях

# Наша замечательная Россия

## Маяк и кошка Токаревского, Владивосток



Когдаходишьсо стороны Японского моря в пролив Босфор Восточный под Владивостоком, то как бы из-под воды возвышается белая башня. И пока корабль не подойдет ближе, ты находишься в плену этой оптической иллюзии. Но вот появляется тоненькая полоска суши, плывущая над водой, а на ней люди, непонятно как там оказавшиеся. Это маяк Токаревского – одно из мистических мест Владивостока (фотография вверху). Построен в 1876 г. для обеспечения безопасного прохода судов в порт Владивосток при плавании проливом Босфор Восточный. Справа находятся острова Русский и Елены, слева – полуостров Муравьёва-Амурского (материковая часть Владивостока) – фотография внизу в центре (ее центральную часть занимает построенный в 2012 г. вантовый мост на остров Русский). С берегом маяк соединен кошкой Токаревского (узкая каменистая коса, обсыхающая во время отлива), ее длина – около 750 м, фотография внизу справа (ржавые железные сваи – остатки старого деревянного моста). Название маяку дано в честь гидрографа Михаила Яковлевича Токаревского (1809–1858). Современная башня маяка каменная, круглая, высотой 11,9 м, на восьмигранном фундаменте, построена в 1910 г. Штатный цвет башни белый (фотография внизу слева). Огонь красный и белый, дальность действия маяка – 12 миль. Токаревская кошка якобы находится между тремя разломами морского дна. Тектонические плиты в этих разломах давят друг на друга, отчего возникает вибрация основания дна. Лично я ее не ощутил, но люди с воображением считают, что благодаря ей здесь образуется дыра во времени и можно заглянуть в свою прошлую и будущую жизнь.

*Фотографии М.В. Супотницкого*



# ВЕСТНИК ВОЙСК РХБ ЗАЩИТЫ

ISSN 2587-5728  
(Print)  
Том 3, № 2  
2019 г.

Журнал издается  
с 2017 года

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

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 мед. наук, проф. Гладких В.Д. (Москва)  
Емельянов И.М. (Кострома)  
канд. хим. наук Иноземцев В.А. (Вольск)  
д-р техн. наук, проф. Кондратьев В.Б. (Москва)  
д-р биол. наук, проф. Стяжкин К.К. (Тамбов)  
канд. мед. наук Туманов А.С. (Киров)  
канд. техн. наук Тырышкин С.Н. (Москва)  
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  
ПИ № 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: 19.06.2019 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@cniihm.ru

## СОДЕРЖАНИЕ

### Проблемы соблюдения конвенций о запрещении химического и биологического оружия

Синтез О-тирозинфосфорилированных аддуктов различных производных метилфосфоновой и фосфорной кислот в качестве соединений сравнения для анализа биомедицинских проб  
В.И. Крылов, И.И. Крылов, В.А. Яшкир, И.В. Рыбальченко . . . . . 103

### Химическая безопасность и защита от химического терроризма

Современные биокатализаторы на основе гексагистидинсодержащей органофосфатгидролазы для химической и биологической защиты (англ.)  
Е.Н. Ефременко, И.В. Лягин . . . . . 111

### Биологическая безопасность и защита от биологических угроз

Нейро- и кардиотоксины актиний: структура, функция и перспективы применения в научной и медицинской практике  
Р.С. Калина, М.М. Монастырная . . . . . 117

Мембранные технологии в производствах иммунобиологических лекарственных препаратов, выпускаемых филиалом федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров)  
А.А. Лещенко, Д.А. Шаров, В.В. Бирюков, И.В. Косенков, И.П. Погорельский, А.Г. Лазыкин, А.В. Ежов, С.В. Багин, С.В. Логвинов, Д.А. Мохов, В.В. Крупин . . . . . 137

### Химическое и биологическое оружие в войнах и конфликтах

Химическое оружие в ирано-иракской войне 1980–1988 годов.  
2. Применение химического оружия в боевых действиях  
М.В. Супотницкий, Н.И. Шило, В.А. Ковтун . . . . . 150

### Исторический архив

Химическое оружие: история исследования фосфорорганических отравляющих веществ за рубежом  
И.А. Нельга, И.В. Медвецкий, А.В. Злобин, С.В. Третьяков, А.В. Шерстюк, И.В. Костюченко . . . . . 175

### Хроника

Сюкрев Вячеслав Петрович (к 80-летию со дня рождения) . . . . . 194  
Участие представителей войск РХБ защиты ВС РФ в масштабной военно-патриотической акции «Сирийский перелом» . . . . . 196  
В Первой мобильной бригаде РХБ защиты прошли торжественные мероприятия, посвященные 40-летней годовщине со дня образования. . . . . 198

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. 2019. № 1. С. 89–96). 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.



# JOURNAL

## OF NBC PROTECTION CORPS

ISSN 2587-5728  
(Print)  
Vol. 3 No 2  
2019

Published since  
2017

«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 Centres» 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**

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  
Zavvalova 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. (Москва)

**Editorial Council Members:**

Doctor of Medical Sciences, Professor  
Gladkikh V.D. (Moscow)

Emelyanov I.M. (Kostroma)

Candidate of Chemical Sciences

Inozemcev V.A. (Volsk)

Doctor of Technical Sciences, Professor

Kondratyev V.B. (Moscow)

Doctor of Biological Sciences, Professor

Styazhkin K.K. (Tambov)

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

Candidate of Technical Sciences

Tyryshkin S.N. (Moscow)

Candidate of Chemical Sciences, Professor

Kholstov V.I. (Moscow)

**CRC preparation:** Slastilova L.M. (Moscow)

**Address of the Editorial Office**

Federal State Budgetary Establishment

«27 Scientific Centres» 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

ПМ № ФС 77-69472, April 25, 2017.

All rights reserved. Links to the journal are

obligatory while citing.

The publication data for the journal is 19 June,

2019.

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@cniihm.ru

### Contents

#### The Problems of Adherence to the Chemical and Biological Weapons Conventions

Synthesis of O-tyrosine Phosphorylated Adducts of Methylphosphonic and Phosphoric Acid Derivatives as Reference Compounds for the Analysis of Biomedical Samples  
V.I. Krylov, I.I. Krylov, V.A. Yashkir, I.V. Rybalchenko. . . . . 103

#### Chemical Security and Protection against Chemical Terrorism

Advanced Biotocatalysts Based on Hexahistidine-Containing Organophosphorus Hydrolase for Chemical and Biological Defense  
E.N. Efremenko, I.V. Lyagin . . . . . 111

#### Biological Security and Protection against Biological Threats

Neuro- and Cardiotoxins from Sea Anemones: Structure, Function and Potential of Application in Research and Medical Practice  
R.S. Kalina, M.M. Monastyrnaya . . . . . 117

Membrane Technology in the Production of Immunobiological Preparations Produced by the Branch Office of the FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of Russia (Kirov)  
A.A. Leshchenko, D.A. Sharov, V.V. Biryukov, I.V. Kosenkov, I.P. Pogorelsky, A.G. Lazykin, A.V. Ezhov, S.V. Bagin, S.V. Logvinov, D.A. Mokhov, V.V. Krupin . . . . . 137

#### Chemical and Biological Weapons in Wars and Conflicts

Chemical Weapons in the Iran-Iraq War (1980–1988).  
2. Combat Use of Chemical Weapons  
M.V. Supotnitskiy, N.I. Shilo, V.A. Kovtun . . . . . 150

#### Historical Archives

Chemical Weapons: History of the Study of Organophosphorus Toxic Agents Abroad  
I.A. Nelga, I.V. Medvetzky, A.V. Zlobin, S.V. Tretyakov,  
A.V. Sherstyuk, I.V. Kostyuchenko. . . . . 175

#### Cronicle

Syukrev Vyacheslav Pavlovich (80th Birth Anniversary) . . . . . 194  
Participation of NBC Protection Troops Representatives in Military and Patriotic Action  
«Syrian Breakthrough» . . . . . 196  
NBC Protection Troops 1 Mobile Brigade: 40 Years of Formation. . . . . 198

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. 2019. V. 3. No 1. P. 89–96).*  
*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.*

## Синтез О-тирозинфосфорилированных аддуктов различных производных метилфосфоновой и фосфорной кислот в качестве соединений сравнения для анализа биомедицинских проб

В.И. Крылов, И.И. Крылов, В.А. Яшкир, И.В. Рыбальченко

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

Поступила 29.01.2019 г. Принята к публикации 17.06.2019 г.

Фосфорорганические отравляющие вещества (ФОВ) включены в 1-й Список Приложения по химикатам Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении (КХО). Для контроля за соблюдением КХО необходимы методы, позволяющие ретроспективно установить факт воздействия ФОВ на людей. Характерными долгоживущими биомаркерами экспонирования к ФОВ являются продукты фосфорилирования тирозина, которые могут образовываться в организме человека при поражении заринном, зоманом, табуном и V-газами американского, российского и китайского производства. Нами разработаны способы синтеза и выделения тирозиновых аддуктов производных метилфосфоновой и фосфорной кислот, используемых в качестве образцов сравнения. Схема синтеза включает последовательную защиту карбоксильной и аминной групп тирозина, его О-фосфорилирование соответствующими алкилфосфонатами и фосфатами, очистка от примесей методом колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , элюент – хлористый метилен/этилацетат 1:1), снятие защитных групп с выделением соответствующих О-фосфорилированных тирозиновых аддуктов. После колоночной хроматографии выделены продукты с чистотой более 90 %, что позволило вовлекать их в дальнейшие превращения с использованием катализатора без угрозы его «отравления». Бензил- и карбоксибензильную защиту фосфорилированных L-тирозинов (12–17) снимали с помощью каталитического гидрирования молекулярным водородом при атмосферном давлении. Целевые аддукты фосфорилирующих реагентов и L-тирозина были получены с выходами 63–82 % в виде кристаллических белых веществ, легко растворимых в воде и этаноле, плохо – в хлористом метиле и ацетонитриле.

**Ключевые слова:** аддукт; биомаркер; колоночная хроматография; синтез; тирозин; фосфорилирование; фосфорорганические отравляющие вещества; ЯМР спектроскопия.

**Библиографическое описание:** Крылов В.И., Крылов И.И., Яшкир В.А., Рыбальченко И.В. Синтез О-тирозинфосфорилированных аддуктов различных производных метилфосфоновой и фосфорной кислот в качестве соединений сравнения для анализа биомедицинских проб // Вестник войск РХБ защиты. 2019. Т. 3. № 2. С. 103–110.

Фосфорорганические отравляющие вещества (ФОВ) включены в 1-й Список Приложения по химикатам Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении (КХО)<sup>1</sup> и подлежат строгому контролю в отношении запрещения их разработки, производства, накопления

<sup>1</sup> Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении. ООН, Женева, 1993.

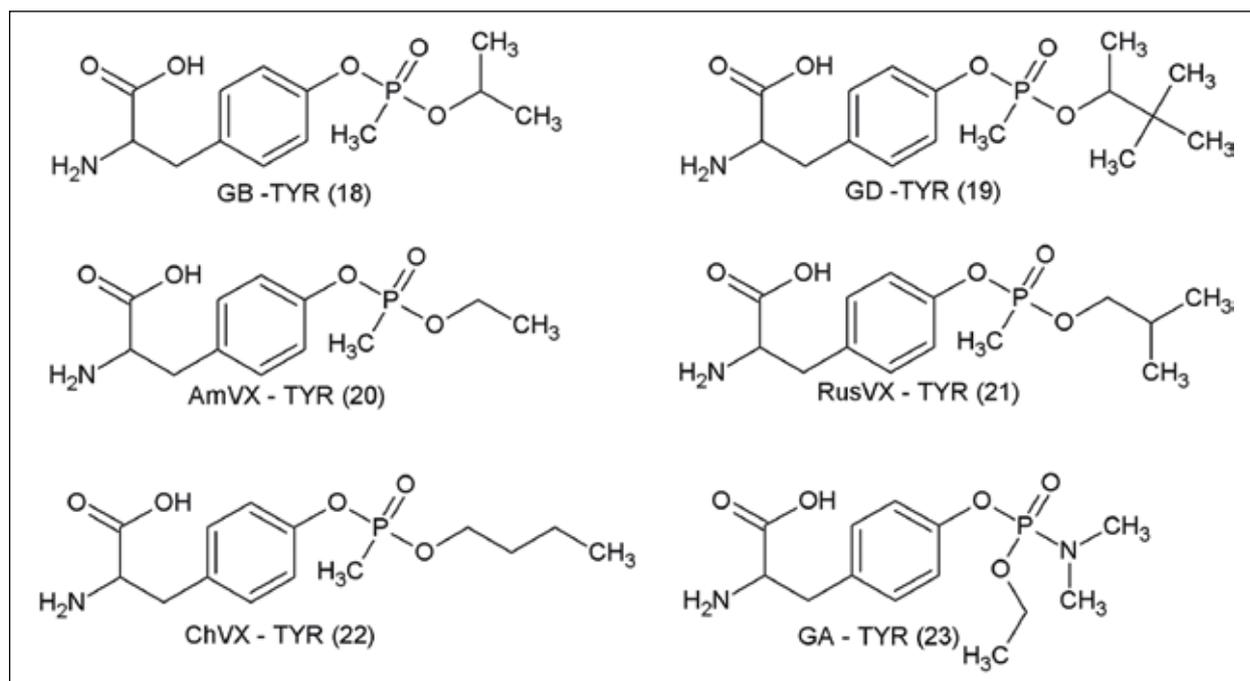


Рисунок 1 – Аддукты фосфорилирования тирозина

и применения. При осуществлении всеобъемлющего контроля за соблюдением КХО в последние годы особое значение придается методам аналитического контроля биомедицинских проб<sup>2</sup> [1, 2], источником которых являются люди и (или) животные и которые считаются наиболее информативными при установлении ретроспективного воздействия ФОВ на организм.

Веществами или биомаркерами, подтверждающими факт воздействия ФОВ на людей и животных, рекомендуется считать как свободные метаболиты этих ОВ, так и их аддукты с ДНК и аминокислотами плазмы крови. В частности, показано [1], что характерными долгоживущими биомаркерами ФОВ являются продукты фосфорилирования тирозина (рисунок 1), наличие которых в биомедицинских пробах однозначно свидетельствует о поражении организма и может быть зафиксировано методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в комбинации с тандемной масс-спектрометрией [3, 4]. Вместе с тем, для достоверной идентификации данных аддуктов указанным методом требуется использование соединений сравнения.

Цель работы – синтез фосфорилированных производных тирозина, которые могут образовываться в организме при поражении заринном, зоманом, табуном и V-газами американского, российского и китайского производства.

Исходя из анализа данных источников [5–8], нами предложена схема синтеза (рисунок 2), включающая последовательную защиту карбоксильной и аминной групп тирозина, его О-фосфорилирования соответствующими алкилфосфонатами и фосфатами, снятие защитных групп с выделением соответствующих О-фосфорилированных тирозиновых аддуктов [8]. Защиту L-тирозина (1) осуществляли в две стадии. На первом этапе L-тирозин (1) обрабатывали бензиловым спиртом (2) в присутствии стехиометрического количества п-толуолсульфокислоты, получали бензиловый эфир L-тирозина в виде соли (п-толуолсульфоната) (3) с выходом 85 % от теоретического.

Далее при взаимодействии полученной соли (3) с карбоксибензилхлоридом (4) в присутствии двух эквивалентов триэтиламина в метаноле при 0 °С получили бензиловый эфир N-карбоксибензил-L-тирозина (5) в виде белого кристаллического вещества (из гексан/этанол 2:1) с выходом 80 % от расчетного.

Соответствующие O-алкилметилхлорфосфонаты (6–10) и O-этил-N,N-диметиламидохлорфосфат (11) были получены по известным методикам [9–11].

Фосфорилирование бензинового эфира N-карбоксибензил-L-тирозина (5) O-алкилметилхлорфосфонатами (6–10) и O-этил-N,N-диметиламидохлорфосфатом (11) для повышения выходов реакций проводили при предвари-

<sup>2</sup> Там же

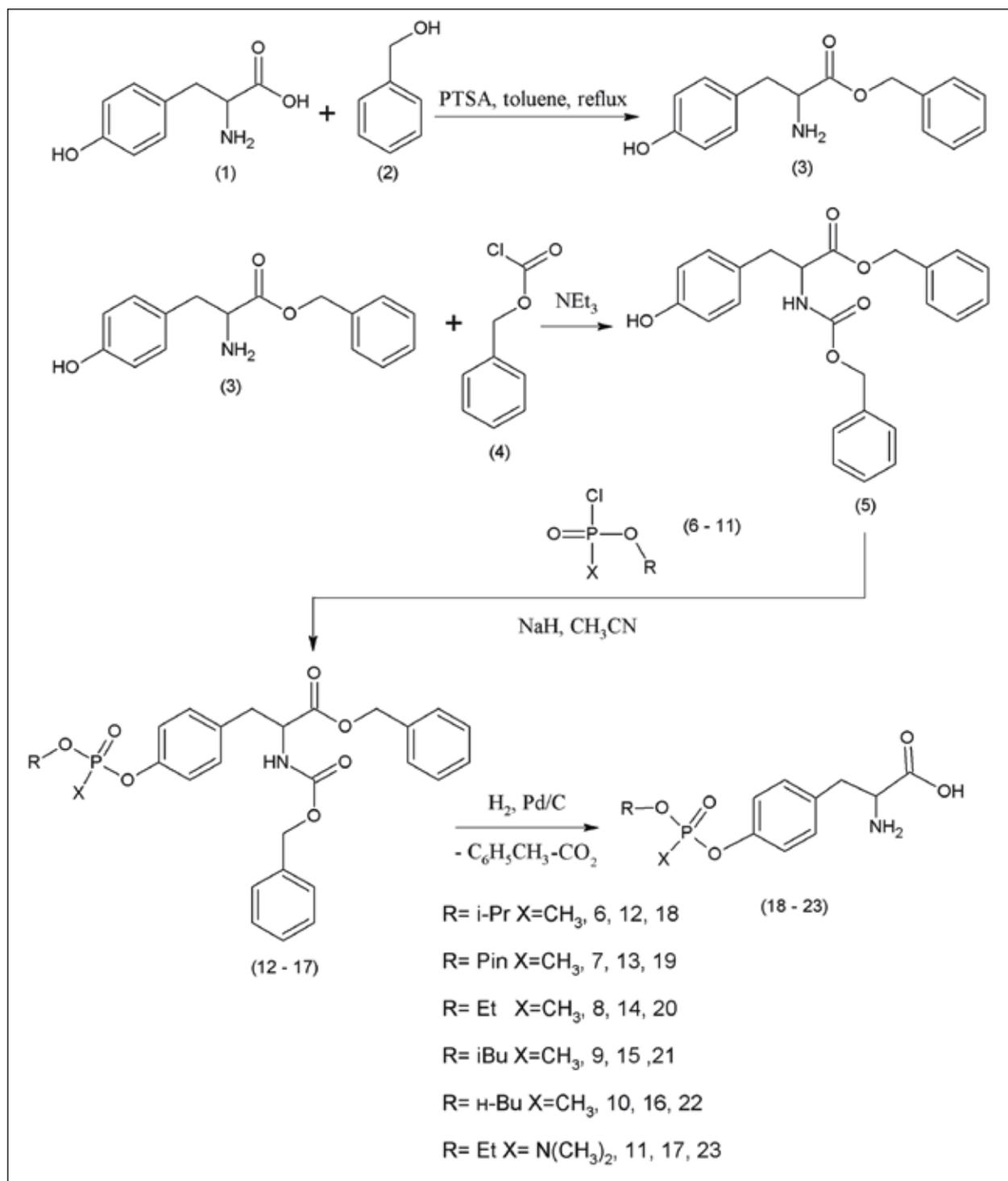


Рисунок 2 – Схема поэтапного синтеза целевых продуктов

тельной обработке (5) гидридом натрия в ацетонитриле. По результатам ТСХ и данным ЯМР спектроскопии, полученные в результате реакций фосфорилированные бензильные эфиры N-карбоксибензил-L-тирозина (12–17) в виде вязких жидкостей содержат много примесей. Нами была разработана методика их очистки методом колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ,

элюент – хлористый метилен/этилацетат 1:1). Во всех случаях были выделены продукты с чистотой более 90 %, что позволило вовлекать их в дальнейшие превращения с использованием катализатора без угрозы его «отравления».

На последней стадии бензил- и карбоксибензильную защиту фосфорилированных L-тирозинов (12–17) снимали с помощью ката-

литического (10 % Pd на активированном угле) гидрирования молекулярным водородом при атмосферном давлении. Целевые аддукты фосфорилирующих реагентов и L-тирозина (GB-TYR (18); GD-TYR (19); AmVX-TYR (20); RusVX-TYR (21); ChVX-TYR (22); GA-TYR (23)) были получены с выходами 63–82 % в виде кристаллических белых веществ, легко растворимых в воде и этаноле, плохо – в хлористом метиле и ацетонитриле.

### Экспериментальная часть

Регистрацию  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  ЯМР спектров проводили на спектрометре AgilentDD2 NMRSystem 600 при температуре 20 °С. Частота регистрации спектров  $^1\text{H}$  600 МГц и  $^{31}\text{P}$  242,88 МГц. Шкалу для протонных экспериментов градуировали по отношению к сигналу соответствующего дейтерорастворителя, для экспериментов  $^{31}\text{P}$  по отношению к внутреннему стандарту (фосфорная кислота). Текущий контроль осуществлялся с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Marchery-Nagel AlugramSILG/UV254, детектирование проводили на УФ облучателе Ультрамаг-K3254/365 при длине волны 254 нм.

*n*-Толуолсульфонат бензилового эфира L-тирозина (3)

Смесь 10 г (0,055 моль) L-тирозина (1), 25 мл бензилового спирта (2), 120 мл толуола и 12,6 г (0,066 моль) моногидрата *n*-толуолсульфокислоты кипятили 7 ч в колбе, снабженной насадкой Дина-Старка, до полного отделения воды. Смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок фильтровали, промывали диэтиловым эфиром, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из этанола. Выход (3) составил 20,7 г (85 % от теоретического) в виде белого кристаллического вещества.

Бензиловый эфир *N*-карбоксивензил-L-тирозина (5)

Растворяли 10,9 г (0,0246 моль) (3) в 100 мл метанола, добавляли 5 г (0,0495 моль) триэтиламина, охлаждали до температуры 0 °С и прибавляли 4,2 г (0,0246 моль) карбоксивензилхлорида. Смесь перемешивали 8 ч при 0 °С, отогревали до комнатной температуры, выливали в 100 мл воды, экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл), промывали экстракт водой, насыщенным раствором NaCl, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этанол (2:1), получили 7,93 г (80 % от теоретического) (5) в виде легкоплавких ( $T_{\text{пл}}=102\text{--}104$  °С) белых кристаллов.

Общая методика получения *O*-алкилметилхлорфосфонатов (6–10)

В четырехгорлую колбу емкостью 500 мл, снабженную мешалкой, термометром, капельной

воронкой, хлоркальциевой трубкой и помещенную в охлаждающую баню (температура минус 5 °С), помещали 20,4 г (0,153 моль) метилдихлорфосфоната в 250 мл сухого диэтилового эфира. Из капельной воронки при интенсивном перемешивании, медленно, при 0 °С, прибавляли смесь 0,15 моль соответствующего сухого спирта, 15,5 г (0,153 моль) триэтиламина и 150 мл сухого диэтилового эфира. После прибавления реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре и оставляли на ночь. Хлоргидрат триэтиламина отделяли, фильтрат упаривали, выдерживали при пониженном давлении (15 мм рт. ст.) при 40 °С 20 мин, переносили в прибор для перегонки в вакууме и перегоняли 3 раза, собирая каждый раз фракцию с постоянной температурой кипения. В результате получили в виде бесцветных жидкостей:

*O*-изопропилметилхлорфосфонат (6) 13,15 г (56 % от теоретического) с  $T_{\text{кип}} = 54\text{--}56$  °С при 5 мм рт. ст.,  $n_{\text{D}}^{20}=1,3340$ .

*O*-пинаколилметилхлорфосфонат (7) 23,7 г (78 % от теоретического) с  $T_{\text{кип}} = 82\text{--}84$  °С при 5 мм рт. ст.,  $n_{\text{D}}^{20}=1,3440$ .

*O*-этилметилхлорфосфонат (8) 14,4 г (66 % от теоретического) с  $T_{\text{кип}} = 64\text{--}66$  °С при 10 мм рт. ст.,  $n_{\text{D}}^{20}=1,3460$ .

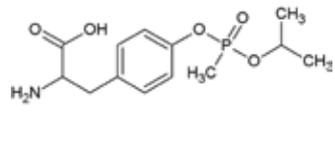
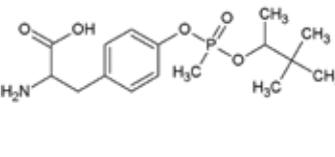
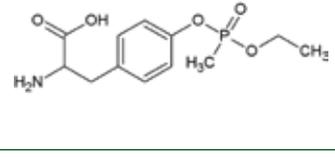
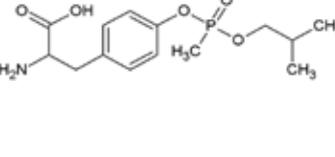
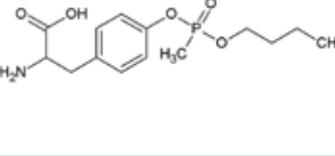
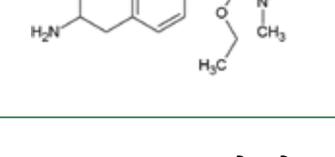
*O*-изобутилметилхлорфосфонат (9) 20,1 г (77 % от теоретического) с  $T_{\text{кип}} = 74\text{--}76$  °С при 5 мм рт.ст.,  $n_{\text{D}}^{20}=1,3340$ .

*O*-*n*-бутилметилхлорфосфонат (10) 12 г (56 % от теоретического) с  $T_{\text{кип}} = 80\text{--}82$  °С при 5 мм рт. ст.,  $n_{\text{D}}^{20}=1,3382$ .

*O*-этил-*N,N*-диметиламидохлорфосфат (11)

В капельную воронку помещали раствор 2,3 г (0,05 моль) сухого этилового спирта в 100 мл диэтилового эфира и добавляли по каплям к интенсивно перемешиваемому раствору 7,67 г (0,05 моль) хлорокси фосфора в 100 мл диэтилового эфира при температуре минус 5 °С в аргоновой атмосфере. Смесь отогревали до комнатной температуры, перемешивали 20 ч, диэтиловый эфир отгоняли на роторном испарителе, остаток переносили в прибор для перегонки в вакууме и перегоняли, собирая фракцию при температуре 71–73 °С при 20 мм рт. ст. Выход *O*-этилдихлорфосфата составил 6,92 г (85 % от теоретического). Раствор 3,83 г (0,085 моль) сухого диметиламина в 20 мл диэтилового эфира был добавлен по каплям к интенсивно перемешиваемому раствору 6,92 г (0,0425 моль) *O*-этилдихлорфосфата в 30 мл диэтилового эфира при температуре 0 °С. Реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и перемешивали 2 ч, затем фильтровали от гидрохлорида диметиламина, фильтрат упаривали на роторном испарителе, остаток переносили в прибор для перегонки в вакууме и перегоняли, собирая фракцию 98 °С при 12 мм рт. ст. Выход *O*-этил-*N,N*-диметиламидохлорфосфата (11) составил 5,47 г (75 % от теоретического) в виде бесцветной жидкости,  $n_{\text{D}}^{20}=1,4422$ .

Таблица 1 – Данные  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  ЯМР спектроскопии O-фосфорилированных тирозинов (18–23)

№ п/п соединения	Выход, % от теоретического	Структурная формула соединения	$^1\text{H}$ ЯМР, $\delta$ , м.д.; J, Гц	$^{31}\text{P}$ ЯМР {1H}, $\delta$ , м.д.; J, Гц
18	63		7.38, д, 2H, J=6.3; 7.20, д, 2H, J=6.3; 4.82, 1H, дисептет, J=8.0, 6.2, O-CH; 3.8, м, 1H, CH-NH <sub>2</sub> ; 3.32, м, CH <sub>2</sub> -Ar; 3.03, м, 1H CH <sub>2</sub> -Ar; 1.68, д, 3H, J=17.7 CH <sub>3</sub> -P; 1.38, д, 6H, J=6.2 CH <sub>3</sub> ; 1.30, д, 6H, J=6.2, 2xCH <sub>3</sub>	28.2
19*	79		7.38, д, 2H, J=6.3; 7.20, д, 2H, J=6.3; 4.48, м и 4.59, м, 1H, O-CH; 3.8, м, 1H, CH-NH <sub>2</sub> ; 3.32, м, CH <sub>2</sub> -Ar; 3.03, м, 1H CH <sub>2</sub> -Ar; 1.66, д и 1.62, д 3H, CH <sub>3</sub> -P, J=17.6; 1.38, д и 1.15, д, 3H, CH <sub>3</sub> -CH, J=6.3; 0.96, с и 0.91, с, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C	28.71 28.00
20	74		7.38, д, 2H, J=6.3; 7.20, д, 2H, J=6.3; 4.22, ддк, 2H, J=10.2, 8.0, 7.1, O-CH <sub>2</sub> (AB); 3.8, м, 1H, CH-NH <sub>2</sub> ; 3.32, м, CH <sub>2</sub> -Ar; 3.03, м, 1H CH <sub>2</sub> -Ar; 1.64, д, 3H, J=17.7, CH <sub>3</sub> -P; 1.38, т, 3H, J=7.1, CH <sub>3</sub>	29.4
21	82		7.38, д, 2H, J=6.3; 7.20, д, 2H, J=6.3; 3.84, ддд, 2H, J=9.7, 7.3, 6.7, CH <sub>2</sub> -O (AB); 3.8, м, 1H, CH-NH <sub>2</sub> ; 3.32, м, CH <sub>2</sub> -Ar; 3.03, м, 1H CH <sub>2</sub> -Ar; 1.89, м, 1H, CH; 1.68, д, 3H, J=17.6, CH <sub>3</sub> -P; 1.97, м, 1H, CH; 0.98, д, 6H, J=6.8, 2xCH <sub>3</sub>	29.41
22	63		7.38, д, 2H, J=6.3; 7.20, д, 2H, J=6.3; 4.03, м, 2H, O-CH <sub>2</sub> ; 3.8, м, 1H, CH-NH <sub>2</sub> ; 3.32, м, CH <sub>2</sub> -Ar; 3.03, м, 1H CH <sub>2</sub> -Ar; 1.67, д, 3H, J=17.6, CH <sub>3</sub> -P; 1.60, м, 2H, CH <sub>2</sub> ; 1.33, м, 2H, CH <sub>2</sub> ; 0.89, т, 3H, J=7.0, CH <sub>3</sub>	29.48
23	79		7.38, д, 2H, J=6.3; 7.20, д, 2H, J=6.3; 4.15-3.95, м, 2H, CH <sub>2</sub> -O; .8, м, 1H, CH-NH <sub>2</sub> ; 3.32, м, CH <sub>2</sub> -Ar; 3.03, м, 1H CH <sub>2</sub> -Ar; 2.58, д, 6H, J=10.3, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 1.32, тд, 3H, J=7.1, 1.0, CH <sub>3</sub>	6.8

Примечание.

\*Сигналы представлены двумя пиками, характерными для диастереомеров.

Общая методика фосфорилирования бензилового эфира N-карбокси-бензил-L-тирозина (12–17)

К охлаждаемому до температуры 5 °С раствору 1,7 г (0,0042 моль) (5) в 40 мл сухого ацетонитрила при перемешивании прибавляли

120 мг (0,005 моль) NaN, предварительно отмытого гексаном от минерального масла, перемешивали 30 мин при комнатной температуре и прибавляли 0,005 моль соответствующего фосфорильного производного (6–11), продолжали

перемешивание 1 ч, контролируя ход реакции по ТСХ.

Реакционную смесь упаривали в вакууме до половины объема, выливали в 40 мл воды, экстрагировали хлороформом (3×30 мл). Экстракт промывали 20 мл воды, сушили над  $MgSO_4$ , концентрировали при пониженном давлении и образующуюся в остатке бесцветную вязкую жидкость подвергали очистке хроматографией на колонке 150×30 мм,  $SiO_2$  (GeduranSi 60 40–63 мкм, Merck), элюент – метилхлорид/этилацетат 1:1, скорость элюирования 1 мл/мин, при этом были выделены (12–17) по данным  $^1H$  ЯМР с чистотой 90–97 %.

О-(О-изопропил)метилфосфонил-N-карбоксібенизил-L-тирозина бензиловый эфир (12) 1,59 г (72 % от теоретического).

О-(О-пинаколил)метилфосфонил-N-карбоксібенизил-L-тирозина бензиловый эфир (13) 1,87 г (78,5 % от теоретического).

О-(О-этил)метилфосфонил-N-карбоксібенизил-L-тирозина бензиловый эфир (14) 1,48 г (69 % от теоретического).

О-(О-изобутил)метилфосфонил-N-карбоксібенизил-L-тирозина бензиловый эфир (15) 1,82 г (80,5 % от теоретического).

О-(н-бутил)метилфосфонил-N-карбоксібенизил-L-тирозина бензиловый эфир (16) 1,59 г (72 % от теоретического).

#### **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.

#### **Список источников**

1. Берзин И.А., Романов В.С., Савельева Е.И. и др. Определение метаболитов фосфорорганических отравляющих веществ в биомедицинских пробах с использованием твердофазной экстракции // Российский биомедицинский журнал. 2009. Т. 10. С. 44.
2. Black R.M., Clarke R., Read R.W. et al. Application of gas-chromatography mass-spectrometry and the gas-chromatography-tandem mass spectrometry to the analysis of chemical warfare samples, found to contain residues of the nerve agent sarin, sulphur mustard and their degradation products // J. Chromatogr. A. 1994. V. 662. № 2. P. 301–321.
3. Родин И.А., Браун А.В., Ставрианиди А.Н. и др. Обнаружение маркеров нервно-паралитических веществ методом ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии-танDEMной спектromетрии // Аналитика и контроль. 2012. Т. 16. № 3. С. 254.
4. Sato A., Yoshida M., Hara S. Primary amino acid lithium salt as a catalyst for asymmetric Michael addition of

О-этил-N,N-диметиламидофосфорил-N-карбоксібенизил-L-тирозина бензиловый эфир (17) 1,87 г (78,5 % от теоретического).

*Общая методика гидрогенолиза фосфорильных аддуктов бензилового эфира N-карбоксібенизил-L-тирозина (18–23)*

В прибор для гидрирования при атмосферном давлении помещают полученный ранее соответствующий фосфорильный аддукт О-бензил-N-карбоксібенизил-L-тирозина, 50 мл этанола и 100 мг 10 % палладия на активированном угле. Прибор заполняют водородом и встряхивают 8 часов, пропуская медленный ток водорода. Катализатор отфильтровывают, растворитель удаляют в вакууме и остаток растирают с 5 мл ацетонитрила, фильтруют и промывают на фильтре 10 мл диэтилового эфира. Получают О-фосфорилированные тирозины (18–23). Данные  $^1H$  и  $^{31}P$  ЯМР спектроскопии приведены в таблице 1.

#### **Выводы**

В результате исследований осуществлен синтез соединений сравнения фосфорилированных аддуктов L-тирозина, которые были с успехом применены лабораторией 27 НЦ МО РФ в рамках проведения 2 и 3 профессиональных биомедицинских тестов ОЗХО.

isobutyraldehyde with beta-nitroalkenes // Chem. Commun. (Camb.) 2008. № 46. P. 6242–6244.

5. Hiroyuki Nakamura, Masaru Fujiwara, Yoshinori Yamamoto. A concise synthesis of enantiomerically pure L-(4-Boronophenyl)alanine from L-tyrosine // J. Org. Chem. 1998. V. 63. P. 7529–7530.

6. Hutton C.A., Skaff O. A convenient preparation of dityrosine via Miyaura borylation-Suzuki coupling of iodotyrosine derivatives // Tetrahedron Let. 2003. V. 44. P. 4895–4898.

7. Williams N.H., Harrison J.M., Read R.W. et al. Phosphorylated tyrosine in albumin as a biomarker of exposure to organophosphorus nerve agents // Arch. Toxicology. 2007. V. 81. P. 627–639.

8. Bryant P.J.R., Ford-Moore A.H., Perry B.J. et al. The preparation and physical properties of isopropyl methylphosphonofluoridate (Sarin) // J. Chem. Soc. 1960. P. 1553–1555.

9. Briseno-Roa L., Hill J., Notman S. et al. Analogues with fluorescent leaving groups for screening and selection of enzymes that efficiently hydrolyze organophosphorus nerve agents // *J. Med. Chem.* 2006. V. 49. P. 246–255.

10. Jalalifar M., Javidan A., Khalikov Sh. Synthesis of

ethyl and phenyl amido(ethoxyphenylalaninyl)phosphate compounds // *Asian. J. Chem.* 2012. V. 4. P. 1097–1100.

11. Kruithof C.A., Dijkstra H.P., Lutz M. et al. Non-tethered organometallic phosphonate inhibitors for lipase inhibition: positioning of the metal center in the active site of cutinase // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2008. P. 4425–4432.

#### Об авторах

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

Крылов Владислав Игоревич. Научный сотрудник отдела.

Крылов Игорь Иванович. Старший научный сотрудник отдела, канд. хим. наук, доцент.

Яшкир Вадим Анатольевич. Старший научный сотрудник отдела, канд. хим. наук, доцент.

Рыбальченко Игорь Владимирович. Ведущий научный сотрудник отдела, доктор хим. наук, профессор.

**Контактная информация для всех авторов:** 27nc\_1@mil.ru

**Контактное лицо:** Крылов Владислав Игоревич; 27nc\_1@mil.ru

## Synthesis of O-tyrosine Phosphorylated Adducts of Methylphosphonic and Phosphoric Acid Derivatives as Reference Compounds for the Analysis of Biomedical Samples

V.I. Krylov, I.I. Krylov, V.A. Yashkir, I.V. Rybalchenko

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

Organophosphorus chemical agents are included in the 1st List of the Annex on Chemicals of the Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction (Chemical Weapons Convention, CWC). For the purposes of verification of compliance with the provisions of the CWC, special methods, which are considered the most informative at determining the retrospective effects of organophosphorus toxicants on the body, are necessary. Typical long-lived biomarkers of organophosphate toxic agents are tyrosine phosphorylation products, the presence of which in biomedical samples clearly indicates the exposure to sarin, soman, tabun and V-series agents. We have elaborated methods for the synthesis and isolation of tyrosine adducts derivatives of methylphosphonic and phosphoric acids, used as reference samples. The synthesis scheme included the consecutive protection of carboxyl and amino groups of tyrosine, its O-phosphorylation by the corresponding alkylphosphonates and phosphates, the removal of protective groups with the release of corresponding O-phosphorylated tyrosine adducts. Their purification from impurities was carried out, using column chromatography (SiO<sub>2</sub>, eluent: dichloromethane/ethyl acetate 1:1). The purity of the obtained products was more than 90 %, so it was possible to involve them in further transformations with the use of catalyst without the threat of its «poisoning». Benzyl and carboxybenzyl protection of phosphorylated L-tyrosines (12–17) was removed by means of catalytic hydrogenation by molecular hydrogen under atmospheric pressure. Target adducts of phosphorylated reagents and L-tyrosin were obtained (63–82 %) in form of crystal white substances, readily soluble in water and ethanol, and poorly – in dichloromethane and acetonitrile.

**Keywords:** adduct; biomarker; column chromatography; synthesis; tyrosine; phosphorylation; organophosphorus nerve agents; NMR spectroscopy.

**For citation:** Krylov V.I., Krylov I.I., Yashkir V.A., Rybalchenko I.V. Synthesis of O-tyrosine Phosphorylated Adducts of Methylphosphonic and Phosphoric Acid Derivatives as Reference Compounds for the Analysis of Biomedical Samples // *Journal of NBC Protection Corps*. 2019. V. 3. № 2. P. 103–110.

#### 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.

#### References

1. Berzin I.A., Romanov V.S., Savelyeva Ye.I. et al. Detection of organophosphorus poisonous substances metabolites in biomedical samples by solid-phase extraction // *Russian Biomedical Journal*. 2009. V. 10. P. 44 (in Russian).
2. Black R.M., Clarke R., Read R.W. et al. Application of gas-chromatography mass-spectrometry and the gas-chromatography-tandem mass spectrometry to the analysis of chemical warfare samples, found to contain residues of the nerve agent sarin, sulphur mustard and their degradation products // *J. Chromatogr. A*. 1994. V. 662. № 2. P. 301–321.
3. Rodin I.A., Braun A.V., Stavrianidi A.N. et al. Detection of nerve agents markers by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *Analytics and control*. 2012. V. 16. № 3. P. 254 (in Russian).
4. Atsushi Sato, Masanori Yoshida, Shoji Hara. Primary amino acid lithium salt as a catalyst for asymmetric Michael addition of isobutyraldehyde with b-nitroalkenes // *Chem. Comm*. 2008. P. 6242–6244.
5. Hiroyuki Nakamura, Masaru Fujiwara, Yoshinori Yamamoto. A concise synthesis of enantiomerically pure L-(4-Boronophenyl)alanine from L-tyrosine // *J. Org. Chem*. 1998. V. 63. P. 7529–7530.
6. Hutton C.A., Skaff O. A convenient preparation of dityrosine via Miyaura borylation-Suzuki coupling of iodotyrosine derivatives // *Tetrahedron letters*. 2003. V. 44. P. 4895–4898.
7. Williams N.H., Harrison J.M., Read R.W. et al. Phosphorylated tyrosine in albumin as a biomarker of exposure to organophosphorus nerve agents // *Arch. Toxicology*. 2007. V. 81. P. 627–639.
8. Bryant P.J.R., Ford-Moore A.H., Perry B.J. et al. The preparation and physical properties of isopropyl methylphosphonofluoridate (Sarin) // *J. Chem. Soc*. 1960. P. 1553–1555.
9. Briseno-Roa L., Hill J., Notman S. et al. Analogues with fluorescent leaving groups for screening and selection of enzymes that efficiently hydrolyze organophosphorus nerve agents // *J. Med. Chem*. 2006. V. 49. P. 246–255.
10. Jalalifar M., Javidan A., Khalikov Sh. Synthesis of ethyl and phenyl amido(ethoxyphenylalaninyl)phosphate compounds // *Asian J. Chem*. 2012. V. 24. P. 1097–1100.
11. Kruithof C.A., Dijkstra H.P., Lutz M. et al. Non-tethered organometallic phosphonate inhibitors for lipase inhibition: positioning of the metal center in the active site of cutinase // *Eur. J. Inorg. Chem*. 2008. P. 4425–4432.
9. Briseno-Roa L., Hill J., Notman S. et al. Analogues with fluorescent leaving groups for screening and selection of enzymes that efficiently hydrolyze organophosphorus nerve agents // *J. Med. Chem*. 2006. V. 49. P. 246–255.
10. Jalalifar M., Javidan A., Khalikov Sh. Synthesis of ethyl and phenyl amido(ethoxyphenylalaninyl)phosphate compounds // *Asian J. Chem*. 2012. V. 4. P. 1097–1100.
11. Kruithof C.A., Dijkstra H.P., Lutz M. et al. Non-tethered organometallic phosphonate inhibitors for lipase inhibition: positioning of the metal center in the active site of cutinase // *Eur. J. Inorg. Chem*. 2008. P. 4425–4432.

#### Authors

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

Vladislav Igorevich Krylov. Researcher of the Department.

Igor Ivanovich Krylov. Senior Researcher of the Department. Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor.

Vadim Anatolyevich Yashkir. Senior Researcher of the Department. Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor.

Igor Vladimirovich Rybalchenko. Leading Researcher of the Department. Doctor of Chemical Sciences, Professor.

**Contact information for all authors:** 27nc\_1@mil.ru

**Contact person:** Krylov Vladislav Igorevich; 27nc\_1@mil.ru

# Advanced Biocatalysts Based on Hexahistidine-Containing Organophosphorus Hydrolase for Chemical and Biological Defense

E.N. Efremenko, I.V. Lyagin

*Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry,  
Leninskie Gory 1-3, Moscow 199991, Russian Federation*

The advanced biocatalysts based on hexahistidine-tagged organophosphorus hydrolase (His<sub>6</sub>-OPH) were recently developed for the detoxification of various organophosphorus compounds and degradation of N-acyl homoserine lactones. Due to enzyme immobilization, some of obtained biocatalysts are quite stable, easy to use and very effective/active (e.g. tens of millions of substrate solution volumes appeared to be treated with column cartridges containing immobilized His<sub>6</sub>-OPH). Recently, the possible bioengineering of different stabilized nanocomplexes of His<sub>6</sub>-OPH due to its non-covalent binding with different compounds (polymers, antioxidants, antimicrobials, etc.) was demonstrated. Firstly, it was realized by computer modeling via molecular docking. Polymers of amino acids (polyglutamic and polyaspartic acids) were established to be the most effective stabilizers of the enzyme that enabled effective preservation of the enzyme activity. Up to 100 %-retention of initial catalytic characteristics of the enzyme was reached in obtained enzymatic complexes. Such nanobiocatalysts were stabilized against inactivating effects of solvents, temperatures and were able to circulate in vivo for at least 25 hours. It appeared that different antioxidants can be applied as partners of the enzyme in the nanocomplexing. Thus, a new set of original enzymatic antidotes were developed possessing dual action: both hydrolytic activity against organophosphorus neurotoxins and improved antioxidant activity. Additionally, it was shown that different organophosphorus compounds and N-acyl homoserine lactones could be molecularly docked directly to the active centers of His<sub>6</sub>-OPH dimer, thus allowing to theoretically clarify some new prospective substrates for the enzymatic hydrolysis. It appeared that new type of nanocomplexes of the enzyme with antibiotics also can be prepared. In this case the combination of antibiotics with enzyme quenching the quorum of the pathogenic gram-negative bacteria was performed. The enzyme being stabilized by the various antibiotics (especially those containing  $\beta$ -lactame ring) played the role of a carrier for the antimicrobial compounds significantly improving their efficiency of the action. Such biocatalysts and/or method of their design have a great potential and can be very useful for both chemical and biological defense.

**Keywords:** *antibiotics; antioxidants; hydrolysis; N-acyl homoserine lactones; nanocomplexes; organophosphorous hydrolase; organophosphorus compounds.*

**For citation:** *Efremenko E.N., Lyagin I.V. Advanced Biocatalysts Based on Hexahistidine-Containing Organophosphorus Hydrolase for Chemical and Biological Defense // Journal of NBC Protection Corps. 2019. V. 3. № 2. P. 111–116.*

In the modern world, the possible effective decomposition of neurotoxic organophosphorus compounds (OPCs) is of great importance. OPCs include chemical warfare agents (CWAs) such as Sarin, Soman, Vx, which were destroyed in the Russian Federation (but are still in the process elsewhere), as well as agricultural pesticides (Coumaphos, Methylparathion, Malathion, Chlorpyrifos, Diazinon, etc.). The need for storing, transporting and disposing of OPCs, and in the case of pesticides, their use in hundreds of thousands tons annually, requires to develop and apply modern safe and environmentally friendly technologies.

To decompose various OPCs, several biocatalytic technologies based on organophosphorus hydrolase (OPH) and its genetically modified analogues [1] have been developed. In terms of activity, some of these enzyme derivatives, e.g. hexahistidine containing OPH (His<sub>6</sub>-OPH), appeared to be catalytically better in orders of magnitude and can be expediently used as a basis for development of multiple biocatalysts.

The technology for enzyme application has been developed for decomposition of CWAs in the form of pure substances [2], as well as in the reaction masses after chemical destruction of CWAs by

different formulations [3]. This technology is quite simple (just mixing and exposing) and effective. When it was combined with microbial destruction of enzymatic decomposition products, in particular, methylphosphonic acid [4], wastewater acceptable for dumping into the city sewage system could be obtained. This design still has no analogues in the world.

Immobilization of His<sub>6</sub>-OPH on various carriers allowed to produce a wide range of preparations for OPCs detoxification. So, when His<sub>6</sub>-OPH was immobilized on a polyacrylamide cryogel modified with iminodiacetic acid and charged with divalent metal ions, biocatalytically active column cartridges were obtained to totally degrade various OPCs in flow systems [5]. This technology is also simple and reliable. The enzyme binds strongly to the carrier and can be regenerated in a controllable manner though it is quite effective. For example, 1 ml of biocatalyst can detoxify up to 10.8 m<sup>3</sup> of wastewater contaminated with 10 μM Paraoxon for a half-life period.

His<sub>6</sub>-OPH was immobilized on environmentally friendly carriers being agricultural scraps to clean up soil contaminated by OPCs [6]. Thus, on the one hand, the important problem of soil decontamination is simply solved, and on the other hand, these carriers act as soil structurizers, as well as additional organic fertilizers. The maximum efficiency was observed with wheat straw resulting in complete degradation of 630 mg/kg of Paraoxon for 7 days by 300 U/kg of biocatalyst.

OPH was immobilized within a fabric-based chitosan gel in another interesting work to detoxify various surfaces contaminated by OPCs [7]. Due to covalent coupling to carrier by glutaraldehyde, such biocatalysts have been stable for at least 6 months.

Several biocatalytic technologies have been developed to be used as protective materials. E.g., a multilayer protective material can contain the

following layers: 1) polyamide cotton fabric with a polyfluoroolefin or polyurethane membrane having oleophilic properties; 2) the middle layer for sorption and self-degassing with His<sub>6</sub>-OPH immobilized within a polyacrylate gel; 3) bottom (hygienic) layer of woven or non-woven cellulose material [8]. Such material effectively prevents penetration of toxic substances like VX for a long time and is very promising.

Recently, completely different biocatalytic systems have been developed for *in vivo* protection against poisoning by OPCs [9]. The use of self-assembly of nanosized complexes of enzyme with a block copolymer is expected for this purpose, and the procedure of their production is extremely simple. Such nanobiocatalysts are stabilized against inactivating effects of solvents, temperatures, etc. and are able to circulate *in vivo* for at least 25 hours. These preparations have high activity towards various OPCs *in vitro* and *in vivo*, and can be improved even further [10, 11].

Several representative examples of enzyme nanocomplexes [12–14] and their catalytic characteristics are listed in Table 1.

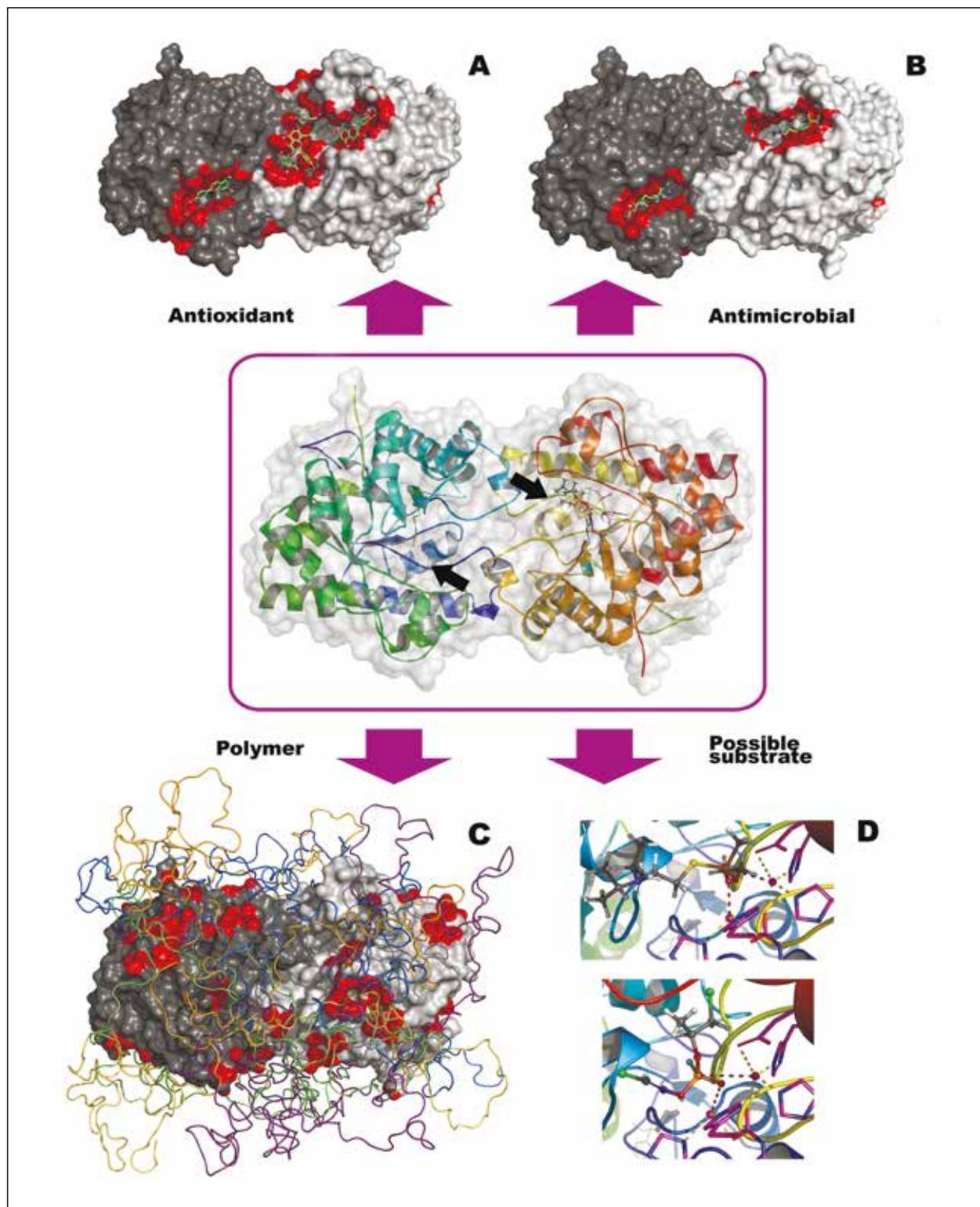
Such nanocomplexes can be formed with a number of charged polymers [9–14] and have high enough catalytic activity. Moreover, interaction of His<sub>6</sub>-OPH with antioxidants [15, 16], antimicrobial agents [14, 17–19] and other chemicals can be computationally simulated (Figure 1) and predicted to choose the best one for activity preservation.

Recently it has been shown, that His<sub>6</sub>-OPH can be used to eliminate biological threats also. Namely, N-acyl homoserine lactones (AHLs) are known as inducers of Quorum Sensing, and synthesized by most gram-negative pathogenic bacteria. Quorum Sensing improves resistance of microorganisms to the action of various antimicrobials. His<sub>6</sub>-OPH was shown to possess the lactonase activity towards various AHLs

**Table 1 – Catalytic characteristics of free His<sub>6</sub>-OPH and its nanosized complexes with various “partners” (determination was done in 0.1 M carbonate buffer (pH 10.5) towards Paraoxon)**

Block copolymer	K <sub>m</sub> (μM)	V <sub>max</sub> /e <sub>o</sub> (s <sup>-1</sup> )	V <sub>max</sub> /(e <sub>o</sub> × K <sub>m</sub> ) (10 <sup>6</sup> M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	Ref.
–	10.0 ± 0.5	5100 ± 100	510 ± 30	[12]
PEG <sub>113</sub> PLE <sub>50</sub>	16.7 ± 0.9	5005 ± 60	300 ± 20	[13]
PLD <sub>50</sub>	12.1 ± 1.0	5240 ± 140	434 ± 46	[12]
PLD <sub>50</sub> /Ampicillin	14.6 ± 1.2	4450 ± 120	305 ± 33	[14]
PEG <sub>22</sub> PLE <sub>50</sub>	9.8 ± 0.3	4550 ± 50	466 ± 22	[12]
PLE <sub>50</sub> PEG <sub>113</sub> PLE <sub>50</sub>	10.8 ± 0.8	4840 ± 110	450 ± 42	[12]

**Note.** PEG – polyethylene glycol, PLE – polyglutamic acid, PLD – polyaspartic acid  
K<sub>m</sub> – Michaelis constant, V<sub>max</sub>/e<sub>o</sub> – catalytic constant



**Figure 1** – Front view of His<sub>6</sub>-OPH homodimer (in center). General approach has been used to simulate enzyme interaction with antioxidants (A) [16], antimicrobials (B) [14, 19], polymers (C) [12] and possible substrates (D) [22] by molecular docking (two subunits of enzyme are colored by grey and dark grey. The enzyme atoms located within 4 Å of any atom of docked ligand and the corresponding molecular surface, are colored red. The entrances to the active sites of His<sub>6</sub>-OPH dimer are marked with black arrows. Binding of two OPCs within active center of His<sub>6</sub>-OPH is zoomed (D), and catalytically important amino acid residues are shown with magenta sticks. The most crucial interactions between Co<sup>2+</sup> ions (purple spheres) of enzyme and substrates' phosphorous (orange sphere) and oxygen (red sphere) atoms are highlighted)

and could be used for Quorum Quenching [20]. Nanocomplexes of the enzyme can be obtained with various antibiotics so as a number of enzyme forms (complexes with other compounds) can be applied [14, 17–19].

Moreover, an improvement of both catalytic activity and enzyme stability was revealed for the complexes of His<sub>6</sub>-OPH with antibiotics. That resulted in improving the antibiotics' efficiency action and significant decrease of minimal inhibiting concentrations of the complexes containing both enzyme and antibiotics towards gram-negative bacteria [19].

#### Acknowledgements

The publication was financially supported by Russian Foundation for Basic Research (Grant No 18-29-17069). The research is carried out using the equipment of the shared research facilities of HPC computing resources at Lomonosov Moscow State University.

#### 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.

#### References

1. A recombinant plasmid pTES-His-OPH and a producer of oligohistidine-containing organophosphorus hydrolase // Patent RU № 2255975, 2005.
2. A method of enzymatic hydrolysis of chemical warfare agents // Patent RU № 2296164, 2007.
3. A method of biodegradation of organophosphorus compounds in the reaction mass obtained after chemical destruction of R-VX // Patent RU №2408724, 2011.
4. A biocatalyst based on immobilized bacterial cells for decomposition of methylphosphonic acid // Patent RU №2360967, 2009.
5. A method of producing a biocatalyst and a biocatalyst for detoxification of organophosphorus compounds in the flow-trough systems // Patent RU № 2315103, 2008.
6. A method of enzymatic hydrolysis of organophosphorus compounds in soil // Patent RU № 2451077, 2012.
7. A method of producing a biocatalyst and a biocatalyst for hydrolysis of organophosphorus compounds // Patent RU № 2261911, 2005.
8. A filtering sorbing self-degassing material for personal protective equipment against exposure to organophosphorus compounds // Patent RU № 2330717, 2008.
9. A nanoscale enzyme biocatalyst for detoxification of organophosphorus compounds *in vivo* // Patent RU № 2525658, 2014.
10. An enzyme biocatalyst for neutralization of organophosphorus compounds *in vivo* // Patent RU № 2575627, 2016.
11. A cryoformed enzyme biocatalyst for hydrolysis of organophosphorus compounds // Patent RU № 2615176, 2017.
12. Lyagin I.V., Efremenko E.N. Biomolecular engineering of biocatalysts hydrolyzing neurotoxic organophosphates // *Biochimie*. 2018. V. 144, P. 115–121.
13. Efremenko E.N., Lyagin I.V., Klyachko N.L. et al. A simple and highly effective catalytic nanozyme scavenger for organophosphorus neurotoxins // *J. Control. Release*. 2017. V. 247. P.175–181.
14. Maslova O., Aslanli A., Stepanov N. et al. Catalytic characteristics of new antibacterials based on hexahistidine-containing organophosphorus hydrolase // *Catalysts*. 2017. V. 7. № 9. P. 271.
15. An enzyme biocatalyst with antioxidant activity for detoxification of organophosphorus compounds // Patent RU № 2648169, 2018.
16. Efremenko E.N., Lyagin I.V., Cuong L.H. et al. Antioxidants as stabilizers for His<sub>6</sub>-OPH: is this an unusual or regular role for them with enzymes? // *J. Biochem*. 2017. V. 162. № 5. P. 327–334.
17. Maslova O.V., Senko O.V., Stepanov N.A., et al. His<sub>6</sub>-OPH and its stabilized forms combating quorum sensing molecules of gram-negative bacteria in combination with antibiotics // *JJNPP*. 2017. V. 12. № 3. P. e63649.

\*\*\*

All biocatalysts on the basis of His<sub>6</sub>-OPH are characterized by simplicity of obtaining and application and by their environmental friendliness, whereas all of them are highly active towards wide range of OPCs. Therefore they may be interesting to both civilian consumers and specialized services.

18. Maslova O.V., Aslanli A.G., Senko O.V. et al. The possibilities of reducing the minimal inhibitory concentration of puromycin and ceftiofur with their combination with His<sub>6</sub>-OPH-based biologics // Moscow University Chemistry Bulletin. 2018. V. 73. P. 298–302.

19. Aslanli A., Lyagin I., Efremenko E. Novel approach to Quorum Quenching: rational design of antibacterials in combination with hexahistidine-tagged organophosphorus hydrolase // Biol. Chem. 2018. V. 399. № 8. P. 869–879.

20. Sirotkina M., Efremenko E.N. Rhodococcus lactonase with organophosphate hydrolase (OPH)

activity and His<sub>6</sub>-tagged OPH with lactonase activity: evolutionary proximity of the enzymes and new possibilities in their application // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2014. V. 98. P. 2647–2656.

21. Lyagin I.V., Andrianova M.S., Efremenko E.N. Extensive hydrolysis of phosphonates as unexpected behaviour of the known His<sub>6</sub>-organophosphorus hydrolase // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2016. V. 100. № 13. P. 5829–5838.

22. Lyagin I., Efremenko E. Theoretical evaluation of suspected enzymatic hydrolysis of Novichok agents // Catal. Commun. 2019. V. 120. P. 91–94.

#### Authors

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Leninskie Gory 1-3, Moscow 199991, Russian Federation.

*Elena Nikolaevna Efremenko.* Head of Laboratory of Ecobiocatalysts of Chemical Enzymology Department, Doctor of Biological Sciences, Professor.

*Ilya Vladimirovich Lyagin.* Senior Researcher of Chemical Enzymology Department, Candidate of Chemical Sciences.

**Contact information for all authors:** : elena\_efremenko@list.ru

**Contact person:** Elena Nikolaevna Efremenko; elena\_efremenko@list.ru

## Современные биокатализаторы на основе гексагистидинсодержащей органофосфатгидролазы для химической и биологической защиты

Е.Н. Ефременко, И.В. Лягин

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, 199991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Поступила 20.05.2019 г. Принята к публикации 17.06.2019 г

Разработаны биокатализаторы на основе органофосфатгидролазы, модифицированной полигистидиновой последовательностью (His<sub>6</sub>-OPH), предназначенные для детоксикации фосфорорганических соединений (ФОС) и разложения N-ацилгомосеринлактонов. Их создание стало возможным благодаря способности фермента His<sub>6</sub>-OPH к нековалентному связыванию с различными веществами (полимерами, антиоксидантами, антимикробными средствами и др.). Это же свойство фермента His<sub>6</sub>-OPH позволило получить различные стабилизированные наноконплексы. Показано, что молекулярный докинг разных ФОС и N-ацилгомосеринлактонов может быть проведен с использованием компьютерного моделирования непосредственно к активным центрам димера His<sub>6</sub>-OPH, что позволяет теоретически установить новые субстраты для ферментативного гидролиза. Полученные по разработанной технологии биокатализаторы обладают большой стабильностью в различных условиях окружающей среды. Установлено, что полимеры аминокислот (полиглутаминовая и полиаспаргиновая кислоты) являются наиболее эффективными стабилизаторами фермента His<sub>6</sub>-OPH, обеспечивающими максимальное сохранение активности фермента. В полученных ферментативных комплексах достигнуто сохранение первоначальных каталитических характеристик фермента до 100%. Фермент His<sub>6</sub>-OPH был иммобилизован на полиакриламидном криогеле, модифицированном остат-

ками иминодиуксусной кислотой и заряженном ионами двухвалентных металлов, что позволило получить биокаталитически активные колоночные картриджи для полной деградации различных ФОС в проточных системах. Разработана технология применения иммобилизованного фермента His<sub>6</sub>-ОРН для разложения ФОС в виде чистых веществ, а также в составе реакционных масс, получаемых после химического разрушения отравляющих веществ. Также иммобилизованную His<sub>6</sub>-ОРН можно использовать для создания многослойных защитных материалов, эффективно предотвращающих проникновение через них токсичных веществ, таких как VX, в течение длительного времени. Установлено, что нанобиокатализаторы на основе фермента His<sub>6</sub>-ОРН обладают антидотными свойствами и способны циркулировать в крови экспериментальных животных по меньшей мере в течение 25 ч. Получены наноконплексы фермента с соединениями с антиоксидантной активностью, а также с антибиотиками. Наиболее эффективно идет формирование комплекса фермента His<sub>6</sub>-ОРН с антибиотиками, содержащими β-лактамное кольцо. Взаимодействие различных химических веществ с His<sub>6</sub>-ОРН может быть компьютерно смоделировано таким образом, чтобы выявить новые возможные каталитически активные комбинации для фермента. Это позволяет предварительно прогнозировать возможность и эффективность использования ферментных биокатализаторов как антидотов или дегазирующих средств в отношении различных ФОС.

**Ключевые слова:** антибиотики; антиоксиданты; гидролиз; лактоны N-ацилгомосеринлактоны; наноконплексы; органофосфатгидролаза; фосфорорганические соединения.

**Библиографическое описание:** Ефременко Е.Н., Лягин И.В. Современные биокатализаторы на основе гексагистидинсодержащей фосфорорганической гидролазы для химической и биологической защиты // Вестник войск РХБ защиты. 2019. Т. 3. № 2. С. 111–116.

#### **Благодарности**

Настоящая публикация подготовлена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-29-17069). Исследование проводилось на оборудовании МГУ.

#### **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 двойное рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала.

**Список источников приведен на стр. 114–115**

#### **Об авторах**

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, 199991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

Ефременко Елена Николаевна. Заведующая лабораторией экобиокатализа кафедры, доктор биол. наук, профессор.

Лягин Илья Владимирович. Старший научный сотрудник кафедры химической энзимологии, канд. хим. наук.

**Контактная информация для всех авторов:** elena\_efremenko@list.ru  
**Контактное лицо:** Ефременко Елена Николаевна; elena\_efremenko@list.ru

## Нейро- и кардиотоксины актиний: структура, функция и перспективы применения в научной и медицинской практике

Р.С. Калина, М.М. Монастырняя

*Тихоокеанский институт биоорганической химии им Г.Б. Елякова ДВО РАН  
(ТИБОХ ДВО РАН), Проспект 100-летия Владивостока, д. 159,  
г. Владивосток, 690022, Российская Федерация*

Поступила 20.05.2019 г. Принята к публикации 17.06.2019 г.

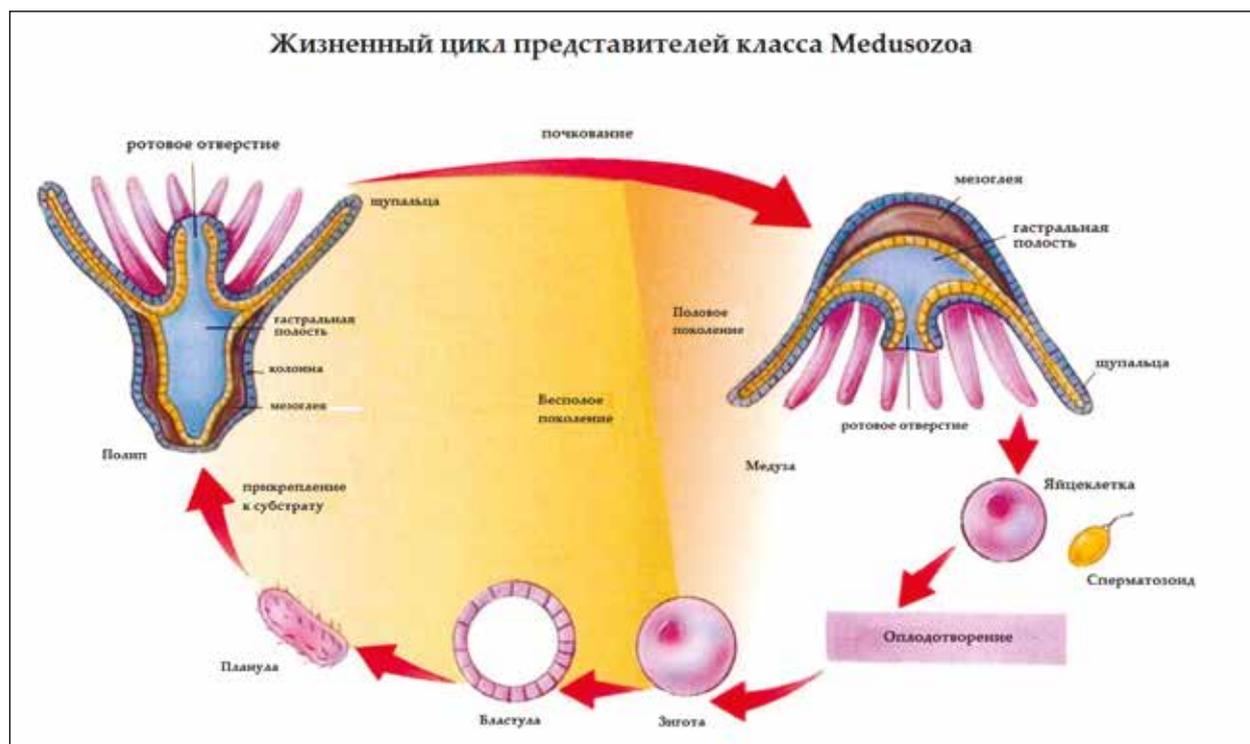
Актинии повсеместно распространены в Мировом океане и представляют собой древнейшие активно-ядовитые организмы. Их основной инструмент нападения на других животных – нематоцисты, жалящие органеллы, внутри которых заключена свернутая полая нить с ядовитым острием на конце. Для привлечения потенциальных жертв они используют флуоресцентные белки, ставшие отдельным объектом исследования в качестве генетически кодируемых маркеров для наблюдения за активностью промоторов генов. Ядовитый секрет актиний характеризуется наличием максимального количества пептидов различных структурных классов и пространственных структур среди изученных наземных и морских организмов (пчелы, пауки, скорпионы, змеи, моллюски конусы и др.), что затрудняет его идентификацию и дифференциацию от ядов животных других таксонов, если неизвестен конкретный источник его происхождения. Токсичность некоторых биологически активных пептидов актиний (RpI, RpIII) при внутривенном введении экспериментальным животным сравнима с токсичностью наиболее известных и опасных представителей природных токсинов, имеющих сходный механизм действия (альфа-гемолизин и тетродотоксин), или боевых отравляющих веществ, таких как зарин и синильная кислота. По токсическому действию биологически активные пептиды актиний в основном можно отнести к нейротоксинам, поскольку они оказывают влияние на функционирование натриевых каналов в клетках нервной системы животных. Кардиотоксическое действие секрета актиний обусловлено специфичностью взаимодействия отдельных, входящих в его состав, нейротоксинов с одним из подтипов натриевых каналов мышечных клеток, характерных для тканей сердца. Основными способами идентификации нейротоксинов актиний в образцах, например, при расследовании биопреступлений, могут быть секвенирование по методу Эдмана или методы тандемной масс-спектрометрии (анализ фрагментов молекулы токсина для установления его структуры). Дальнейшее изучение механизмов взаимодействия нейротоксинов актиний с ионными каналами клеток нервной и мышечной систем способно привести к созданию препаратов для лечения каналопатий и антидотов широко спектра действия, блокирующих токсины, воздействующие на натриевые каналы.

**Ключевые слова:** актинии; антидот; биопреступление; зарин; ионный канал; кардиотоксин; нейропептид; нейротоксин; нематоцист; нефротоксичность; секвенирование по методу Эдмана; синильная кислота; стрекательная клетка; тандемная масс-спектрометрия; тетродотоксин; флуоресцентный белок; цитолизин.

**Библиографическое описание:** Калина Р.С., Монастырняя М.М. Нейро- и кардиотоксины актиний: структура, функция и перспективы применения в научной и медицинской практике // Вестник войск РХБ защиты. 2019. Т. 3. № 2. С. 117–136.

Морские организмы – богатейший источник разнообразных биологически активных веществ, в том числе токсических соединений (токсинов), но в этом отношении они исследованы значительно хуже по сравнению с наземными ядовитыми

животными. В такой их малоизученности кроется опасность для жизни и здоровья людей, столкнувшихся с агрессией животных в природных условиях или ставших жертвами биопреступлений, совершенных с использованием токсинов и ядов



**Рисунок 1 – Жизненный цикл представителей класса Medusozoa (Стрекающие начинают свой жизненный цикл с кладок яиц, и уже на этой стадии они защищены от поедания хищниками, поскольку продуцируют весьма опасные для последних токсины. То же самое справедливо и для свободно плавающей планулы, которая не является хищником. По мере созревания полипа состав его яда меняется, эффективные в качестве защиты, дополняются токсинами, необходимыми взрослым особям для охоты. Таким образом, состав яда стрекающих меняется на протяжении всего жизненного цикла и оптимизируется, исходя из текущих биотических взаимоотношений организма. Стрекаательные клетки в организме взрослого полипа сосредоточены в щупальцах, акрорагах и аконтиях, служащих животным для охоты, конкуренции за территорию и защиты соответственно)<sup>1</sup>**

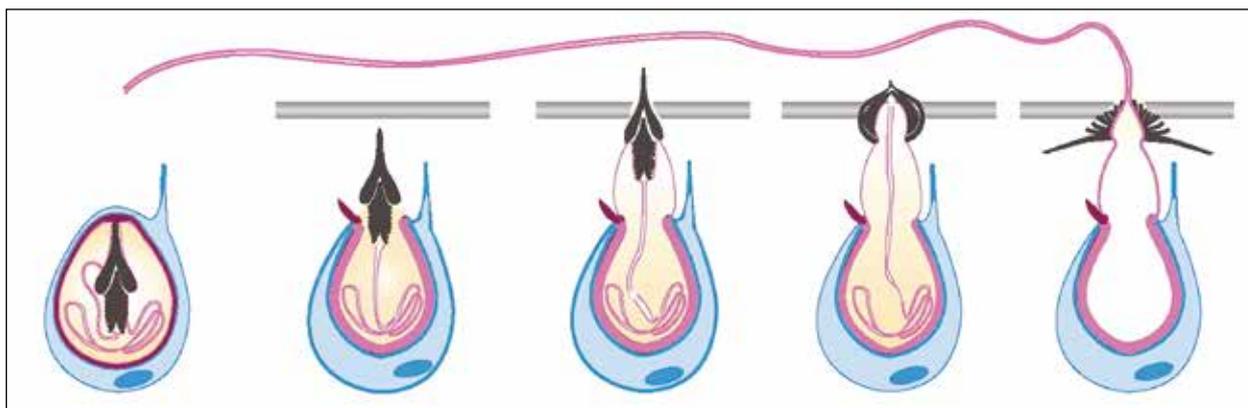
<sup>1</sup> Изображение взято с сайта. <https://slideplayer.com/slide/4442550/> (дата обращения: 20.03.2019).

морских животных. Поэтому выявление морских токсинов и ядов, изучение их физико-химических и биологических свойств, разработка методов их идентификации и противоядий, получение лекарственных средств на их основе в настоящее время весьма актуально для обеспечения биологической безопасности Российской Федерации. Актинии являются продуцентами токсичных веществ, характеризующихся высокой биологической активностью и огромным структурным разнообразием. Цель работы – обобщить современные данные о структуре и функции нейро- и кардиотоксинов актиний и показать перспективы их применения в научной и медицинской практике.

**Строение и жизненный цикл стрекающих.** Актинии (отряд Actiniaria) являются одними из множества

представителей типа стрекающие (Cnidaria) – большой группы ядовитых и потенциально ядовитых организмов с радиальной симметрией, отдалившейся от ветви билатеральных животных<sup>1</sup> около 600 млн лет назад. Помимо актиний, они включают гидроидных, медузы и кораллы [1–3]. Несмотря на определенные различия в морфологии или в жизненном цикле представителей конкретных классов стрекающих, все они – низкоорганизованные животные, состоящие из двух слоев клеток (эктодерма и энтодерма, разделенные мезоглеей). Большинство классов являются хищниками (хотя некоторые не брезгают и погибшими животными) или сосуществуют с фотосинтезирующими водорослями – эндосимбионтами зооксантеллами. Жизненный

<sup>1</sup> Двусторонне-симметричные или билатеральные (лат. Bilateria) – таксон животных, к которому относятся все двусторонне-симметричные типы. У всех них левая сторона тела зеркальным образом соответствует правой.



**Рисунок 2** – Схематическое изображение стрекательной клетки и механизма работы нематоциста (клетка окрашена в голубой цвет, органелла – в розовый, острие – в темно-серый) [5] (В полости нематоциста содержится ядовитый секрет, состоящий из токсических небелковых соединений и белков/пептидов, обладающих цитолитическим действием и нарушающих целостность клетки жертвы. Токсические соединения, влияя на электрическую активность нейронов и мышечных клеток, вызывают спазм мышц и боль в месте укола. Местное воздействие яда актиний у млекопитающих наиболее часто приводит к локальному отеку, воспалению и гиперемии кожных покровов; развитие системной реакции маловероятно)

цикл стрекательных класса Medusozoa показан на рисунке 1.

Половым поколением<sup>2</sup> этого цикла является медуза. Половым поколением и конечной стадией жизненного цикла актиний (класс Anthozoa) остается полип [2].

Стрекающие были первыми многоклеточными организмами, у которых появились нервные клетки, объединенные в диффузную нервную систему. Сеть, сформированная нейронами разных типов, иннервирует все тело животного и может иметь участки повышенной плотности нейритов, но еще не подразделяется на центральный и периферический отделы. В связи с этим стрекательные являются объектом исследования процессов нейрогенеза (формирование нового функционирующего нейрона) и эволюции нервной системы [1, 4].

Вряд ли случайностью является то, что развитие у вида нервной системы сопровождается у актиний появлением способности продуцировать нейротоксины. «Прямой связью» между нейротоксичностью актиний и нервной системой, помимо самого определения нейротоксинов как веществ, влияющих на работу нервной системы (НС), является тот факт, что нейропептиды (нейротрансмиттеры), обычно содержащиеся в нейронах, могут «переквалифицироваться» в нейротоксины с соблюдением известного в эволюционной биологии «принципа экономии генов». Переходя в разряд токсинов, они кодируются отдельными

копиями генов, кодирующих нейропептиды. У актиний копии таких генов экспрессируются в стрекательных клетках. Но это характерно не только для нейропептидов, многие белки с иными функциями, например, структурными, сложно отделить от токсинов, исходя из анализа транскриптома.

Билатеральные животные, имеющие общего со стрекательными предка (с точки зрения предпосылок развития нервной системы), далеко не все ядовиты. Учитывая, что и морские бактерии продуцируют нейротоксины, становится ясно, что иметь нервную систему для ядовитых организмов не обязательно. По-видимому, сочетание у стрекательных радиальной симметрии, стрекательных клеток и нервной системы стало результатом естественного отбора в определенных морских экосистемах, «подхватившего» именно это сочетание признаков.

**Ядовитый аппарат стрекательных.** В один таксон различных стрекательных объединяет наличие специализированных жалящих клеток, содержащих нематоцисты – органеллы, внутри которых заключена свернутая полая нить с ядовитым острием на конце [2, 3]. В ответ на механическое или химическое раздражение острие молниеносно поражает клеточную мембрану организма-мишени, и нить выворачивается, доставляя ядовитое содержимое нематоциста к цели (рисунок 2).

Удар острием нематоцисты – одно из самых быстрых движений, на которое способны представители царства Животные. Процесс

<sup>2</sup> Половое поколение – стадия в сложном жизненном цикле животного, представленная особями, в организмах которых образуются гаметы (половые клетки).

занимает всего 700 наносекунд (нс), при этом достигается ускорение, позволяющее легкому и тонкому острию создать достаточное для проникновения сквозь мембрану клетки давление (более 7 гигапаскалей, ГПа) [5]. Нематоцисты служат лишь для ядовитого нападения, но представители класса коралловые полипы обладают также клетками, обеспечивающими животным защиту (птихоциты) и прикрепление к субстрату (спироциты) [2]. Таким образом, стрекательные являются древнейшими активно-ядовитыми организмами. Хотя у них не сформировался обособленный ядовитый аппарат (нематоцисты неравномерно распределены по всему телу стрекательных), стрекательные клетки позволяют им столь эффективно охотиться на мелких рыб и беспозвоночных, обороняться от хищников и конкурировать за территорию, что эти животные практически не изменились за 600 млн лет, прошедших с момента их появления.

#### **Роль актиний в морских биоценозах.**

Актинии – типичные представители донных биоценозов океанов, способные жить как на глубине свыше 10 км, так и на литорали, успешно справляясь с сопутствующими негативными факторами, такими как резкие колебания солености, уровня растворенного кислорода, температуры и значения pH морской воды [6, 7]. Эти организмы широко распространены в Мировом океане и заселяют морское дно от тропиков до полярного круга. Зоны максимального видового разнообразия актиний располагаются на 30°–40° к югу и северу от экватора [8]. На сегодняшний день описано около 1200 видов актиний. В то время как фауна северных районов Атлантического океана активно исследуется, актинии и их токсические субстанции северо-западной части Тихого океана остаются малоизученными. Особенно это касается видов, обитающих на значительной глубине [6].

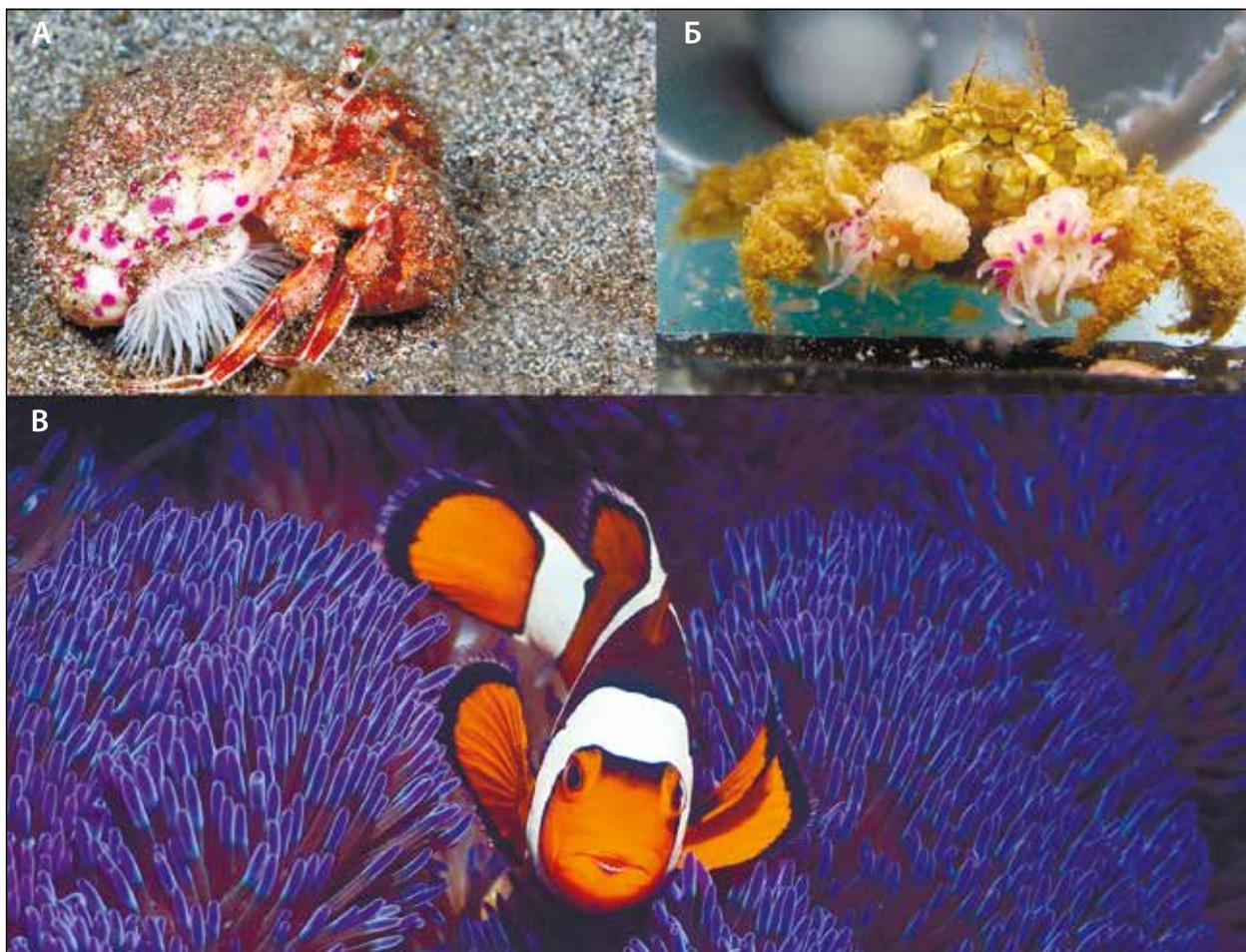
Токсические свойства актиний придают им ряд преимуществ и конкурентных стратегий, позволяющих доминировать или возглавлять пищевую цепь в отдельных морских экосистемах. Так, например, они способны вытеснять известковые колониальные кораллы, занимая место ранее погибших рифов и образуя живые коралловые колонии. Кораллы погибают в результате контактного воздействия ядовитых щупалец, в которых концентрируются нематоцисты. Помимо этого, определенные преимущества в биоценозе дают актиниям скорость их размножения и роста, большая устойчивость к фоторадации и повышению температуры, меньшее число естественных врагов (голожаберные моллюски, морские звезды, черепахи). Актинии способны

быстро восстанавливать свою численность и образовывать плотные скопления [9]. Все эти факторы делают актиний наиболее успешными представителями класса коралловые полипы.

Некоторые виды актиний благодаря своим токсическим свойствам живут в симбиозе с другими морскими животными. Актинии своей яркой окраской предупреждают хищников от нападения и тем самым спасают жизнь животным-симбионтам. Особенно свойственны яркие краски тропическим морским биоценозам. Белый, желтый и красный цвета, характерные для большинства ядовитых животных, распространены и среди актиний. Потеря актинией окраски происходит при гибели зооксантелл, чувствительных к колебаниям освещения, температуры и качества воды. Наиболее известно взаимовыгодное «сотрудничество» актиний и рыб-клоунов (род *Amphiprion*), обнаружен также тесный симбиоз рака-отшельника *Pagurus prideauxi* и актинии *Adamsia palliata*, которые живут исключительно совместно (рисунок 3А). Третьим обитателем раковины может стать многощетинковый червь, очищающий раковину и ее хозяина от паразитов. Молодые особи отшельников стремятся заполучить актинию и иногда «похищают» ее у других раков. Когда рак-отшельник вырастает и меняет свою раковину, он также переносит на нее сожительствующую с ним актинию. Передвигаясь по морскому дну, рак-отшельник расширяет охотничьи угодья актинии и, поедая частички ее добычи, пораженной ядом, приобретает иммунитет. Актиния, в свою очередь, защищает рака-отшельника в случае опасности своими стрекательными клетками [10].

Боксирующие крабы рода *Lybia* помещают актиний *Triactis producta* и *Alicia* sp. на обе свои клешни (рисунок 3Б). Крабы *Lybia leptochelis* приспособились использовать ядовитых актиний как средство для поражения и захвата добычи. Эта стратегия совместного выживания стала обязательной как для самих крабов, так и для актиний рода *Alicia*. Для более эффективной охоты крабы разделяют актинию на две части, получая две генетически идентичные особи. Это уникальный случай, когда бесполое размножение и, следовательно, генетическое разнообразие одного организма зависит от поведенческих особенностей другого [11].

Взаимоотношения актиний и рыб-клоунов стали классическим примером мутуализма – формы симбиоза, при которой партнеры не только приносят пользу, но и становятся необходимыми друг другу для выживания. Благодаря слою слизи, предотвращающей поражение рыб-клоунов стрекательными клетками актиний, они могут прятаться среди ядовитых щупалец, оставаясь в



**Рисунок 3** – Примеры симбиоза ядовитых актиний с морскими животными

(А – рак-отшельник *Pagurus prideaux* и актиния *Adamsia palliata*, прикрепленная к раковине и собирающая частички пищи с морского дна. Б – боксирующий краб *Lybia leptochelis*, несущий на своих клешнях две особи актинии *Alicia* sp. [11]. В – Рыба-клоун *Amphiprion percula* среди щупалец актинии *Stichodactyla gigantea*. Для актиний характерна яркая окраска, при этом представители одного вида часто бывают окрашены в разные цвета. Рыбы-клоуны, известные своими симбиотическими отношениями с актиниями, подвергаются быстрой диверсификации морфологических признаков, которые зависят от вида актинии-симбионта. Предполагается, что полосы на теле рыбы изначально служили для маскировки среди щупалец актиний, но симбиоз с более опасными видами актиний вызвал развитие предостерегающей окраски рыб-клоунов [12, 13])<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Использовались изображения с сайтов <https://www.flickr.com/photos/jim1/42831321475> и <https://www.flickr.com/photos/78765221@N03/6905873848/> (дата обращения: 20.03.2019).

безопасности (рисунок 3В). Подобная стратегия защиты от хищников настолько эффективна, что обеспечила закрепление в популяции такого признака, как высокая продолжительность жизни (до 30 лет). Это значительно больше, чем можно было бы ожидать от рыб, не вовлеченных в симбиотические отношения с актинией [12]. Рыбы-клоуны, в свою очередь, также охраняют актиний от потенциальных агрессоров, удаляют непереваренные остатки пищи и выделяют аммиак, служащий пищей эндосимбионтам актиний – зооксантеллам. Симбиоз с различными видами опасных актиний позволяет нескольким

видам рыб-клоунов мирно сосуществовать в пределах одной экосистемы, занимая разные экологические ниши [13].

**Актинии как источник флуоресцентных и хромобелков для молекулярной биологии и микроскопии.** Подобно другим представителям типа стрекающие, актинии являются продуцентами флуоресцентных белков. Их они используют для привлечения потенциальных жертв. Мальков рыб и креветок привлекают светящиеся подвижные щупальца, молниеносно жалящие неосторожное животное при прикосновении. Кроме того,

фотосинтезирующие кораллы и актинии, обитающие на мелководье, продуцируют флуоресцирующие белки в качестве антиоксидантов и для защиты от воздействия интенсивного солнечного света.

Флуоресцирующие белки активно используются в научных исследованиях в качестве генетически кодируемых маркеров для наблюдения за активностью промоторов генов, обнаружения белок-белковых взаимодействий, наблюдения за изменением определенных клеточных параметров и т.д. [14, 15]. Наиболее распространены среди животных классов Hydrozoa, Anthozoa и Medusozoa зеленые флуоресцентные белки. Практически все представители класса Anthozoa характеризуются флуоресценцией в этой области спектра. Именно зеленый флуоресцентный белок (GFP – green fluorescent protein) медузы *Aequorea victoria* был впервые использован в качестве флуоресцентной метки [16]. В 2008 г. Осаму Симомура (Osamu Shimomura), Мартин Чалфии (Martin Chalfie) и Роджер Тсиен (Roger Tsien) стали лауреатами Нобелевской премии по химии за получение и разработку различных форм зеленого флуоресцентного белка GFP.

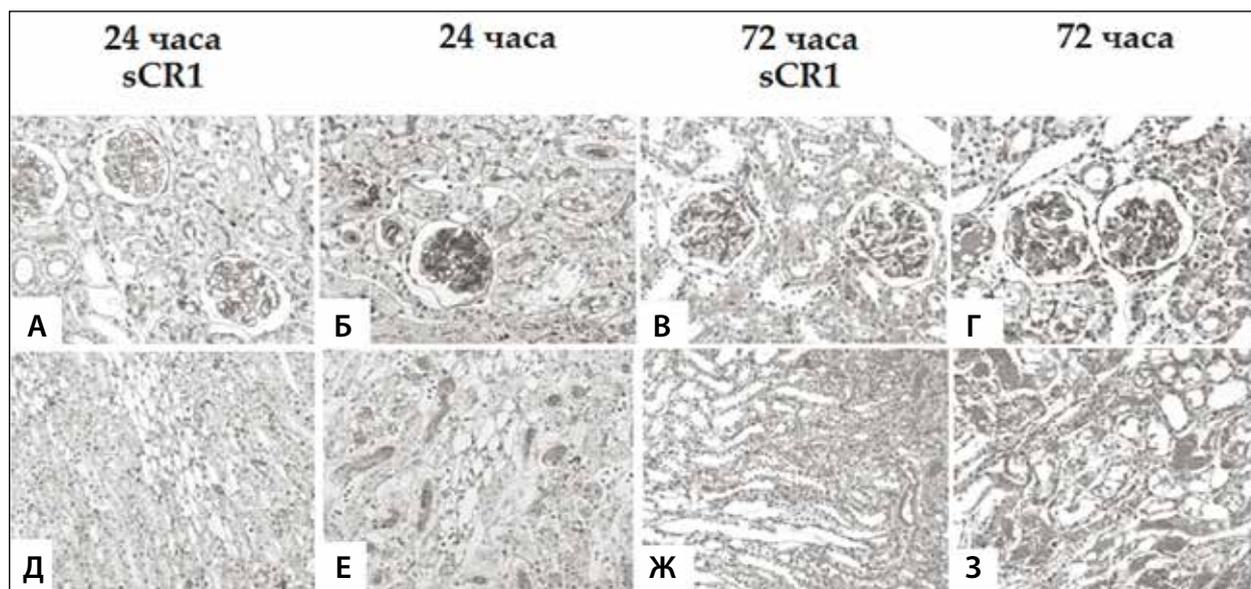
В организмах животных класса коралловые полипы (Anthozoa) впервые были обнаружены флуоресцентные белки с эмиссией в красной области спектра [17]. В настоящий момент на их основе разрабатываются молекулярные инструменты, позволяющие наблюдать за активностью нейронов в условиях *in vitro* и *in vivo* [18]. Кроме того, известны коралловые полипы, продуцирующие желтые и голубые флуоресцентные белки [17, 19], а также GFP-подобные хромобелки, которые практически не флуоресцируют, но имеют яркую окраску и эффективно поглощают видимый свет [20]. Если хромобелки способны переходить во флуоресцирующую форму при облучении светом определенной длины волны и интенсивности, их называют фотоактивируемыми и используют для отслеживания перемещения отдельных клеток, органелл и белков, а также для флуоресцентной микроскопии ультравысокого разрешения [21]. За разработку методов флуоресцентной микроскопии сверхвысокого разрешения, в том числе с использованием фотоактивируемых белков, Штефан Хелль (Stefan Hell), Уильям Мернер (William Moerner) и Эрик Бетциг (Eric Betzig) в 2014 г. получили Нобелевскую премию по химии.

**Клиническая картина при поражении ядом актиний.** Токсины актиний влияют на работу основных систем и органов млекопитающих. При *местном поражении* клиническая картина напоминает легкую форму поражения кожи ипритом, но без

скрытого периода. Клиническая картина поражения в результате воздействия ядовитых экстрактов актиний при *парентеральном введении* экспериментальным животным не дает четкой картины, так как отражает следующие патологические проявления в разной степени выраженности: тромбоз и кровоизлияния в тканях сердца и почек, гранулематоз и другие повреждения тканей печени, образование глиальных узелков, изменение поведения животного (потеря баланса, конвульсии, паралич и др.), ассоциированное с нарушением функций нервной системы. Наибольшую опасность для млекопитающих представляют кардио- и нейротоксичность пептидов актиний [22, 23].

Наблюдаемые морфологические изменения тканей печени и почек, вероятно, вызваны не только попытками организма обезвредить и вывести из организма опасные соединения. Из яда актиний *Phyllo-discus semoni* был выделен токсин PsTX-115, обладающий направленным действием на ткань почек. Токсин концентрируется в почках в результате клубочковой фильтрации, что может стать причиной острой почечной недостаточности у пациентов. Исследование нефротоксичности PsTX-115 демонстрирует повреждение клубочкового аппарата почек (гломерулопатия): повреждение эндотелия, образование тромбов, тяжелый тубулярный некроз и т.д. (рисунок 4). Токсин связывается с компонентом системы комплемента C3b. Применение систематического ингибитора системы комплемента эффективно предотвращает серьезные повреждения почек спустя сутки, но не в течение первых 10 минут. Таким образом, система комплемента не является первичным источником повреждений [24].

У людей контакт с актиниями вызывает, главным образом, кожные высыпания и отеки, также возможны головокружение, тошнота или более серьезные повреждения кожных покровов вплоть до некроза. Сообщается об острой реакции на воздействие актиний, принадлежащих к семейству Actinodendronidae (hell's fire anemones) и о менее выраженном негативном эффекте при поражении представителями семейства Aliciidae. Считается, что токсины большинства актиний в тех количествах, что попадают на кожу человека при контакте, не представляют серьезной угрозы его здоровью, если не имеет место *аллергическая реакция*. Результатом развития у пострадавшего анафилактического шока может стать остановка сердца и дыхания [3, 22]. Однако этого нельзя сказать о воздействии очищенных токсических субстанций, попадающих в организм человека парентерально или энтерально. Токсины актиний обладают способностью в низких концентрациях действовать на молекулярные мишени в клетках млекопитающих (ионные



**Рисунок 4 – Нефротоксичность, вызванная воздействием яда *Phyllo-discus semoni* на ткани почки крысы (световая микроскопия)**

(Б, Г, Е, З – повреждение клубочков и межтубулярной ткани почек спустя 24 и 72 часа после введения яда. А, В, Д, Ж – введение ингибитора системы комплемента sCR1 значительно снижает степень морфологических изменений ткани почек. А, В, Д, Ж – увеличение в 400 раз. Б, Г, Е, З – увеличение в 200 раз) [24]

каналы) благодаря высокой гомологии последних среди всех таксонов – от рыб и членистоногих, с которыми сосуществуют актинии, до высших млекопитающих, включая человека. Такая гомология молекулярных мишеней обусловлена общим эволюционным прошлым этих организмов, когда простые структуры, эффективно выполняющие определенную функцию в органе или ткани (например, ионные каналы в нервной ткани), «подхватываются» естественным отбором в неизменном виде для формирования более сложных биологических структур.

**Структурное разнообразие компонентов яда актиний.** Как уже упоминалось ранее, стрекательные клетки распределены по всему телу актинии, но наибольшая их концентрация наблюдается в щупальцах, акрорагах и аконтиях<sup>3</sup> (рисунок 5) [2]. Актиния использует щупальца для охоты, короткие и закругленные акрораги, локализованные у основания щупалец, предназначены для борьбы с соседними особями за жизненное пространство (рисунок 5А), длинные нитевидные аконтии животное выпускает в случае опасности (рисунок 5Б) [2, 25].

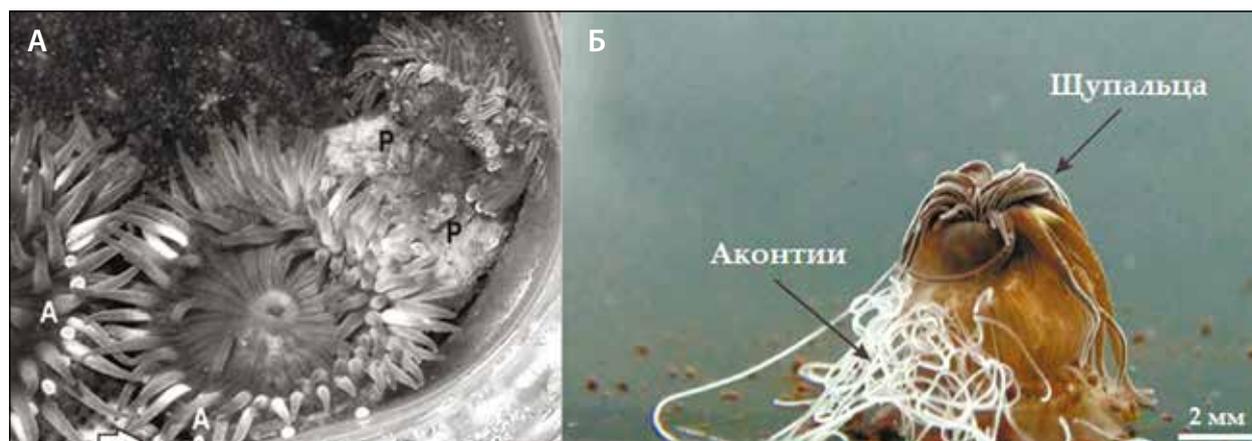
Высоким содержанием токсинов, нарушающих деятельность нервных и мышечных клеток, отличаются щупальца

актинии, использующие эти соединения, чтобы обездвигать и захватить жертву. Актинопорины<sup>4</sup>, напротив, необходимы для внутривидовых взаимодействий и защиты (в том числе от бактерий), поэтому, естественно, они распределены в теле животного иначе, чем токсины. В соответствии с функциями, состав ядовитого секрета актинии варьирует в зависимости от того, из какой части тела актинии он был получен [27]. Все компоненты ядовитого секрета актиний делятся на две большие группы: соединения небелковой природы (пурины, полиэферы, биогенные амины и др.) и белки/пептиды, которые составляют основную массу биологически активных молекул. Свое негативное действие компоненты яда оказывают одним из двух возможных способов: 1) разрушением (лизисом) клетки и ее структур; 2) воздействием на ионные каналы.

*Цитолизины и гидролитические ферменты* действуют первым способом – они нарушают, соответственно, целостность клеточной мембраны или разрушают необходимые клетке макромолекулы (полисахариды, ДНК и белки) [2, 28]. Механизм развития патологии при внутривенном введении цитолизинов актиний остается

<sup>3</sup> Акрораги и аконтии – щупальцевидные выросты, служащие для защиты актинии.

<sup>4</sup> Актинопорины – высокоосновные белки, формирующие в сфингомиелинсодержащих мембранах эукариот катион-селективные тороидальные ионные поры, включающие 4 или 8 мономеров. Они оказывают мощное литическое действие на такие мембраны, благодаря чему получили свое название.



**Рисунок 5 – Борьба с соседними особями за жизненное пространство у актиний**  
(А – внутривидовая агрессия особей *Anthopleura elegantissima*. Актиния в центре использует свои акрораги (показаны стрелкой), что вызывает негативную реакцию крайнего правого полупа, Р [26].  
Б – показана одна из стадий высвобождения аконтиев актинии *Ecaiptasia pallida* в ответ на многократную стимуляцию животного [25]. Щупальца, акрораги и аконтии усеяны стрекательными клетками, содержащими металлопротеазы, ингибиторы протеаз, фосфолипазы и другие биологически активные белки/пептиды)

неизвестным. К числу симптомов относятся отек легких, гемолиз или агрегация тромбоцитов, кардиотоксичность.

Модуляторы ионных каналов используют второй способ – специфически связываются с ионными каналами и регулируют их активность, контролируя транспорт ионов сквозь мембрану и электрическую активность клеток. Особенностью актиний является высокое содержание в их яде модуляторов ионных каналов, в то время как медузы и гидры продуцируют в основном гидролитические ферменты и цитолизин

**Таблица 1 – Сравнительная токсичность для млекопитающих (мышь) актинопоринов, нейротоксинов и боевых отравляющих веществ**

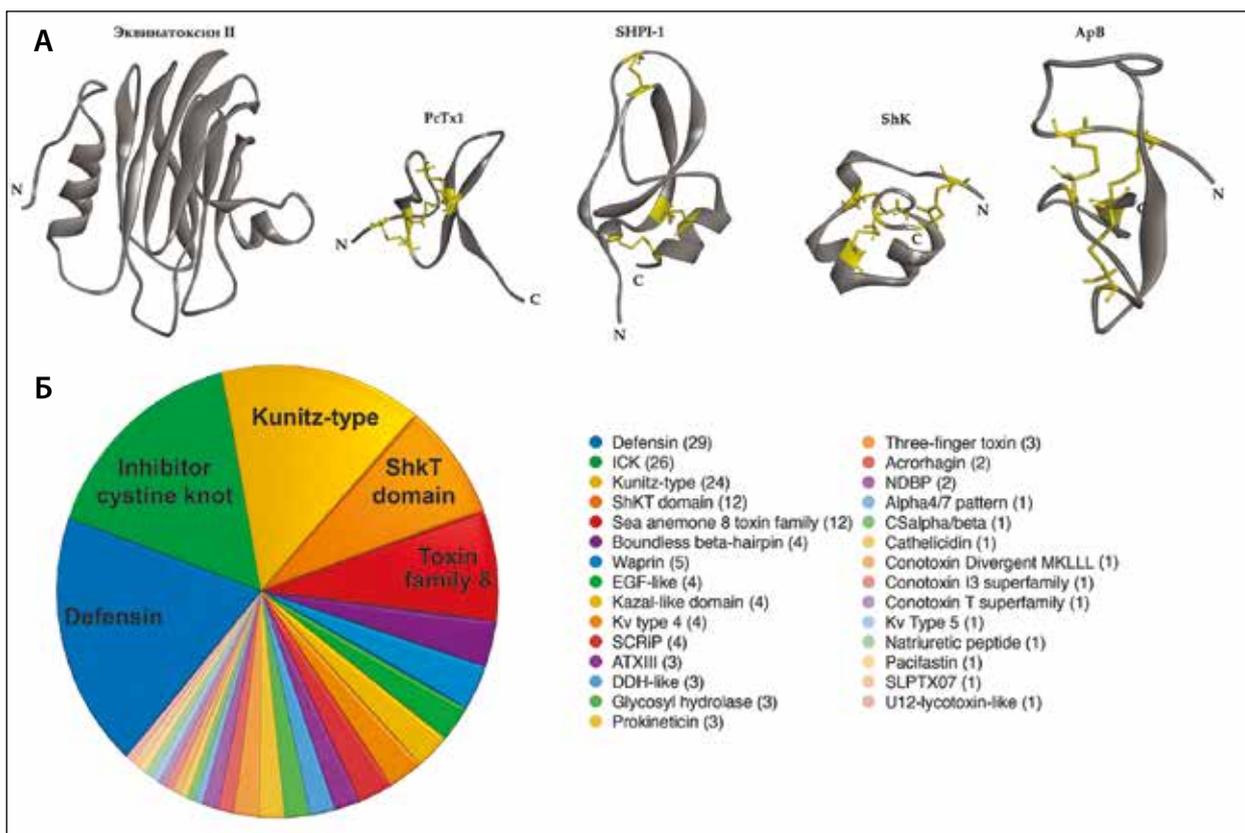
Вещество	LD <sub>50</sub> мкг/кг*	Источник
RpI	145 <sup>a</sup>	[32]
RpII	4200 <sup>a</sup>	
RpIII	53 <sup>a</sup>	
Тетродотоксин	10 <sup>a</sup>	[33]
Эквинатоксин II	35 <sup>a</sup>	[34]
Метридиолизин	320 <sup>a</sup>	
Альфа-гемолизин <i>Staphylococcus aureus</i>	0,04-0,06 <sup>b</sup>	[35]
Синильная кислота	3700 <sup>c</sup>	[36]
Зарин	450 <sup>a</sup>	

\* Указан способ введения отравляющих веществ (синильная кислота, зарин), актинопоринов актиний (эквинатоксин и метридиолизин), пороформирующего токсина бактерии *S. aureus*, нейротоксинов актинии *Radianthus paumotensis* (Rp) и тетродотоксина: а – внутривентральное введение, б – внутривенное введение, с – пероральное введение.

[29]. Выраженными симптомами при введении активных модуляторов ионных каналов животным являются спазмы или паралич; кардио- или нейротоксичность может вызвать смерть [30, 31].

Данные в таблице 1 демонстрируют, что хотя токсичность биологически активных пептидов актиний варьирует в широких пределах, она сравнима с токсичностью наиболее известных и опасных представителей природных токсинов, имеющих сходный механизм действия (альфа-гемолизин и тетродотоксин) или боевых отравляющих веществ (ОВ), таких как зарин и синильная кислота. Токсины актиний, как правило, в 10–100 раз более токсичны при внутривенном введении. Отдельные представители нейротоксинов (RpII, см. таблицу 1) характеризуются сравнительно более высокими значениями LD<sub>50</sub> для млекопитающих в связи со своей видоспецифичностью [31]. Но эти токсины гораздо опаснее для насекомых и ракообразных, в этом случае наблюдаемая величина LD<sub>50</sub> на порядок ниже [32].

Сравнивая яды таких организмов, как пчелы, пауки и актинии, можно отметить, что каждый из них продуцирует определенное число индивидуальных токсинов, принадлежащих структурным группам, характерным для представителей данного таксона, что облегчает установление их источника при расследовании биопреступления. Так, пчелы продуцируют относительно небольшое число гидролитических ферментов и мембранолитических токсинов, которые используют для защиты. Именно их действие вызывает отек и покраснение при укусе [37, 38].



**Рисунок 6** – Структурное многообразие токсинов актиний, обеспечивающее их яду широкий спектр поражающей активности и затрудняющее симптоматическое лечение пациентов (А – пространственные структуры основных классов токсинов актиний и токсина паука (PcTx1) представлены в форме ленточной диаграммы. Аминокислотные остатки цистеина, формирующие дисульфидные мостики, изображены в стержневом представлении и окрашены в желтый цвет. Обозначены N- и C-концы молекул токсинов. Молекула актинопорина (эквинатоксин II) состоит из 12  $\beta$ -тяжей и двух  $\alpha$ -спиралей, расположенных симметрично с двух сторон. «Ингибиторный цистиновый узел» (PcTx1) представляет собой два  $\beta$ -тяжа, соединенных гибкой  $\beta$ -шпилькой, он стабилизирован тремя дисульфидными мостиками. 3D-структура пептидов Кунитц-типа (SHPI-1) включает в себя короткую 310-спираль на N-конце,  $\beta$ -шпильку между двумя тяжами и  $\alpha$ -спираль на C-конце. Основные элементы фолда ShkT (ShK) – это две короткие  $\alpha$ -спирали и три  $\beta$ -поворота в N- и C-концевых областях молекулы. Нейротоксины (ApB), принадлежащие к дефензинам, формируют  $\beta$ -лист, состоящий из четырех антипараллельных  $\beta$ -тяжей. Особенностью их структуры является гибкая и протяженная петля. Визуализация выполнена с помощью программы Discovery Studio 4.0. Идентификационные номера Protein Data Bank – базы данных пространственных структур белковых молекул – 1kd6, 2kpi, 3m7q, 4lfs, 1arf соответственно. Б – семейства токсинов, идентифицированных в транскриптом актинии *Stichodactyla haddoni* с помощью алгоритма поиска гомологичных аминокислотных последовательностей BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) в базе данных UniProt. Круговая диаграмма демонстрирует вклад каждого семейства в протеом яда актинии. В скобках указано число пептидов актинии в каждом семействе [43])

Пауки, напротив, считаются рекордсменами среди ядовитых животных по количеству индивидуальных токсинов. Их яды включают десятки различных пептидов-модуляторов ионных каналов. Высоко гомологичные пептиды образуют так называемые комбинаторные библиотеки, которые необходимы паукам для успешного поражения широкого круга мишеней с одной стороны и позволяют избежать возможной резистентности жертвы (например,

в результате мутации ионного канала) – с другой. Но при этом подавляющее большинство токсинов пауков имеет пространственную структуру, известную как «ингибиторный цистиновый узел» или ICK (inhibitor cystine knot) (рисунок 6А) [39, 40].

Ядовитый секрет актиний вне самих актиний сложно идентифицировать по принадлежности тому или иному животному, так как он характеризуется наличием максимального числа различных

структурных классов и пространственных структур пептидов среди изученных наземных и морских организмов (пчелы, пауки, скорпионы, змеи, моллюски конусы и др.) [40]. Представители некоторых структурных классов пептидов актиний, таких как ингибиторы сериновых протеиназ Кунитц-типа и пороформирующие токсины (актинопорины) (рисунок 6А), также формируют комбинаторные библиотеки [41, 42]. Рисунок 6Б демонстрирует структурное разнообразие пептидов актинии *Stichodactyla haddoni* (по данным комплексного транскриптомного/протеомного исследования) [43].

Наиболее представленными и хорошо изученными классами пептидов актиний являются компактные и стабильные молекулы, содержащие три дисульфидные связи. К ним относятся: *нейротоксины-активаторы потенциал-зависимых натриевых  $Na_v$  каналов* (входят в группу дефензинов, см. рисунок 6А) [31, 44]; *токсины структурного типа I*, ингибирующие потенциал-зависимые калиевые  $K_v$  каналы (ShkT-домен токсинов-модуляторов  $K_v$ , см. рисунок 6А) [45]; *ингибиторы сериновых протеиназ Кунитц-типа* (структурный тип II), которые, помимо ферментов, ингибируют активность ванилоидного рецептора TRPV1 (transient receptor potential vanilloid channel) и различных подтипов  $K_v$  каналов [45].

**Нейротоксины актиний.** Представителей трех вышеперечисленных структурных классов формально можно отнести к нейротоксинам, поскольку эти пептиды оказывают влияние на функционирование ионных каналов (модулируют), интенсивно экспрессирующихся в клетках нервной системы животных. Тем не менее, не все они одинаково опасны для организма-мишени. Несмотря на то, что ингибирование  $K_v$  каналов нейронов, обеспечивающих реполяризацию мембраны, повышает возбудимость нейронов, в литературе отсутствуют данные о высокой токсичности ингибиторов  $K_v$  каналов [45]. Наиболее опасными для организма млекопитающих считаются токсины-модуляторы  $Na_v$  каналов. Именно активаторы  $Na_v$  обладают выраженной нейро- и кардиотоксичностью, свойственной ядовитому секрету актиний (антоплеурины из актинии *Anthopleura xanthogrammica* и токсины АТХ из *Anemonia sulcata*) [31,30].

*Потенциал-зависимые натриевые каналы – главная мишень нейротоксинов.* Потенциал-зависимые натриевые каналы представляют собой белки, формирующие в цитоплазматических мембранах поры; они, как следует из названия каналов, проницаемы только для

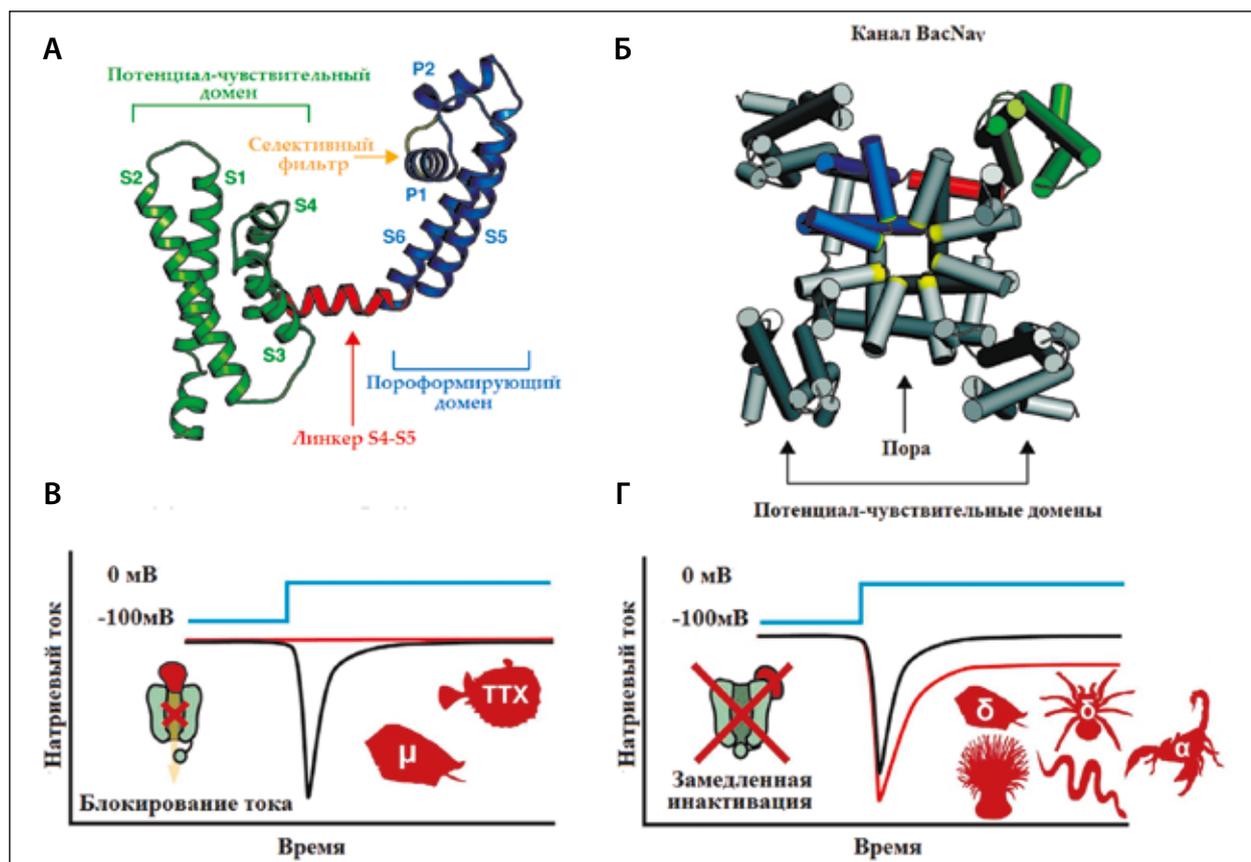
ионов натрия и открываются в ответ на деполяризацию клеточных мембран. Этот процесс является первой фазой формирования потенциала действия, который позволяет электровозбудимым клеткам обмениваться друг с другом электрическими импульсами [46].  $Na_v$  каналы играют исключительную роль в обеспечении согласованной работы такой сложноорганизованной системы, как многоклеточный организм. В связи с этим за подавляющим большинством токсинов хищных ядовитых организмов естественный отбор «закрепил» эти каналы своей типовой мишенью [44]. Модификация цикла работы  $Na_v$  наносит максимальный ущерб организму, вызывая паралич и смерть жертвы. Медицинское применение токсины-модуляторы  $Na_v$  нашли в качестве местных анальгетиков или пестицидов, минимизирующих урон для окружающей среды.

Потенциал-зависимые каналы имеют сложное строение и механизмы функционирования. Пороформирующие субъединицы  $Na_v$  каналов эукариот представляют собой белковую цепь, включающую от 1800 до 2000 аминокислотных остатков. Она пронизывает клеточную мембрану в общей сложности 24 раза и формирует четыре домена, каждый из которых состоит из шести трансмембранных спиралей (рисунки 7А и 7Б). Четыре потенциал-чувствительных домена меняют свою конформацию в ответ на изменение мембранного потенциала и регулируют открытие/закрытие поры [46].

Показано, что существует два основных способа регулирования токов через  $Na_v$  каналы: механическое блокирование поры или воздействие на потенциал-чувствительный домен, управляющий порой [44, 49]. Установлено, что небольшие молекулы лекарственных препаратов, используемых в качестве обезболивающих, антидепрессантов, антиконвульсантов или антиаритмических средств, блокируют пору со стороны цитоплазмы (лидокаин, карбамазепин, мексилетин) [50]. Один из самых известных и самых опасных природных токсинов, тетродотоксин<sup>5</sup> [33], блокирует пору с внеклеточной стороны. Принцип его действия часто сравнивают с пробкой, закупоривающей горлышко бутылки [51]. Аналогичным образом действуют нейротоксины белковой природы –  $\mu$ -токсины моллюсков конусов: GIIIA, TIIIA, SIIIA, KIIIA, MIIIA (см. рисунок 7В).

Всего на сегодняшний день идентифицировано 9 сайтов связывания токсинов-модуляторов  $Na_v$  каналов из организмов скорпионов, ос, пауков, змей, моллюсков конусов,

<sup>5</sup> Тетродотоксин – мощнейший природный токсин небелковой природы, оказывающий нейропаралитическое действие, блокируя проведение сигнала потенциал-зависимыми натриевыми каналами (см. таблицу 1). Токсин является причиной отравления и смерти людей при употреблении иглобрюха (фугу).



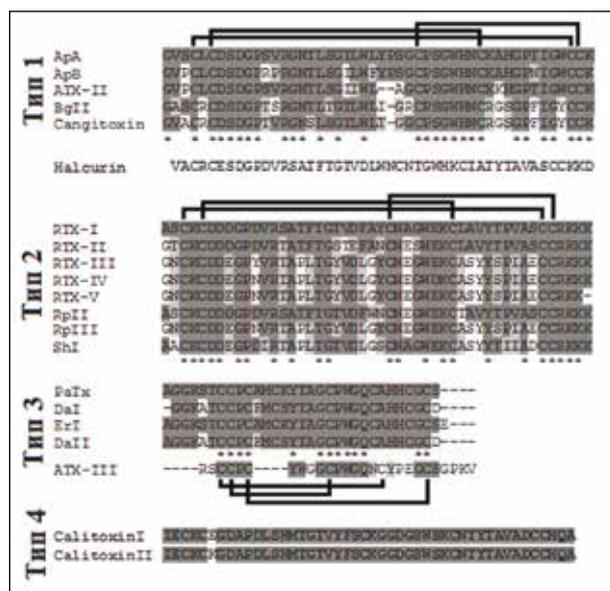
**Рисунок 7 – Действие нейротоксинов на потенциал-зависимые натриевые каналы нервных клеток (А – субъединица канала Na<sub>v</sub>Ab (PDB 3RVZ); участки цепи окрашены в соответствии с выполняемыми функциями. Б – топология прокариотического гомотетрамерного потенциал-зависимого натриевого канала, VscNa<sub>v</sub> [47]. Вид с внеклеточной стороны. В и Г – схематическое представление эффекта, который токсины оказывают на биофизические свойства Na<sub>v</sub> каналов. В – тетродотоксин и μ-токсины механически блокируют пору канала. Г – α- и δ-токсины замедляют быструю инактивацию. Записи тока иллюстрируют эффект α-токсина скорпиона OD1 [48])**

актиний, даже бактерий и динофитовых водорослей [44, 48]. Токсины этих организмов также принадлежат разным структурным классам, каждый имеет уникальный механизм действия и фармакологический профиль (специфичность в отношении определенных подтипов Na<sub>v</sub> каналов) [49].

Как упоминалось ранее, Na<sub>v</sub> каналы – необходимый элемент мембраны электровозбудимых клеток. В организме млекопитающих существует девять подтипов Na<sub>v</sub> каналов (Na<sub>v</sub>1.1–Na<sub>v</sub>1.9). Для центральной нервной системы (ЦНС) характерна экспрессия Na<sub>v</sub>1.1–Na<sub>v</sub>1.3 и Na<sub>v</sub>1.6 каналов, клетки периферической нервной системы содержат Na<sub>v</sub>1.7–

Na<sub>v</sub>1.9 каналы, а нормальную работу скелетных мышц и тканей сердца обеспечивают Na<sub>v</sub>1.4 и Na<sub>v</sub>1.5 каналы соответственно [48, 52, 53]. Особенно опасным считается воздействие токсинов на токи каналов мускулатуры, сердца и ЦНС. Это прямое противопоказание для использования токсина в медицинских целях, поскольку неосторожное вмешательство может привести к параличу, аритмии, остановке дыхания и пр. [44]. Исключением является лечение *каналопатий* – заболеваний, возникших в результате мутаций или изменения уровня экспрессии канала, повлекших за собой изменение электрической активности, которое корректируется избирательным действием токсинов<sup>6</sup> [45].

<sup>6</sup> В отличие от многочисленных нарушений «механики» миокарда (растяжение волокон, сужение просвета сосудов, аномальное сообщение между внутренними структурами), каналопатии обусловлены нарушениями электрической активности клеток. Отсюда другое название каналопатий – электрические заболевания миокарда. К ним относятся синдромы удлиненного и укороченного QT-интервала (увеличением длительности периода реполяризации желудочков сердца), синдромы Бругада и Ленегра (пароксизмы полиморфной желудочковой тахикардии, часто рецидивирующие), катехоламинэргическая полиморфная желудочковая тахикардия и др. Клинически каналопатии проявляются весьма серьезной симптоматикой по типу тахиаритмий,



**Рисунок 8 – Множественное выравнивание аминокислотных последовательностей нейротоксинов актиний (на темно-сером фоне показаны идентичные а.о., на светло-сером – подобные, звездочками обозначены высоко консервативные а.о., сверху/снизу – схема расположения дисульфидных мостиков)**

Современная медицина нуждается главным образом в селективных ингибиторах подтипов  $\text{Na}_v 1.7$ – $\text{Na}_v 1.9$  для прерывания болевого сигнала на этапе его формирования (в периферических ноцицепторах<sup>7</sup>) и передачи в ЦНС [52, 55].

*Механизм действия нейротоксинов актиний.* Установлено, что при взаимодействии с  $\text{Na}_v$  каналом токсины актиний связываются с так называемым сайтом 3, который локализован в области внеклеточных линкеров, соединяющих третью и четвертую трансмембранные спирали, входящие в состав потенциал-чувствительного домена IV (рисунок 7А). С этим сайтом также связываются  $\alpha$ -токсины скорпионов, токсины змей,  $\delta$ -токсины пауков и моллюсков конусов (рисунок 7Г). Эти пептиды имеют разную структуру, но оказывают аналогичный эффект на натриевые токи [48]. Как видно на рисунке 7Г, связывание молекулы токсина с потенциал-чувствительным доменом дает возможность ионам натрия проходить сквозь пору в течение более длительного промежутка времени. Следовательно, все упомянутые токсины являются активаторами  $\text{Na}_v$  каналов и замедляют кинетику

инактивации каналов электровозбудимых мембран, что приводит к увеличению длительности потенциала действия. В результате может возникнуть стойкая деполяризация мембраны, и проведение возбуждения по нервным и мышечным волокнам блокируется [44].

Обычно натриевый ток течет сквозь пору всего 1–2 миллисекунды (мс). Сразу после завершения активации пору эукариотических  $\text{Na}_v$  каналов со стороны цитоплазмы закрывает участок цепи, соединяющий третий и четвертый домены (быстрая инактивация). Затем сужается сама пора (медленная инактивация) и потенциал-чувствительные домены возвращаются в исходное конформационное состояние, что делает канал вновь готовым к работе [46, 48]. Модель действия токсинов, связывающихся с сайтом 3, предполагает, что образование комплекса токсин-канал препятствует конформационным изменениям потенциал-чувствительного домена IV, которые обычно происходят под действием электрического поля и дают начало процессу быстрой инактивации. Канал фиксируется в состоянии, при котором уже произошли все процессы, необходимые для открытия поры, а вот движение, предшествующее закрытию канала, становится невозможным [31, 44, 48].

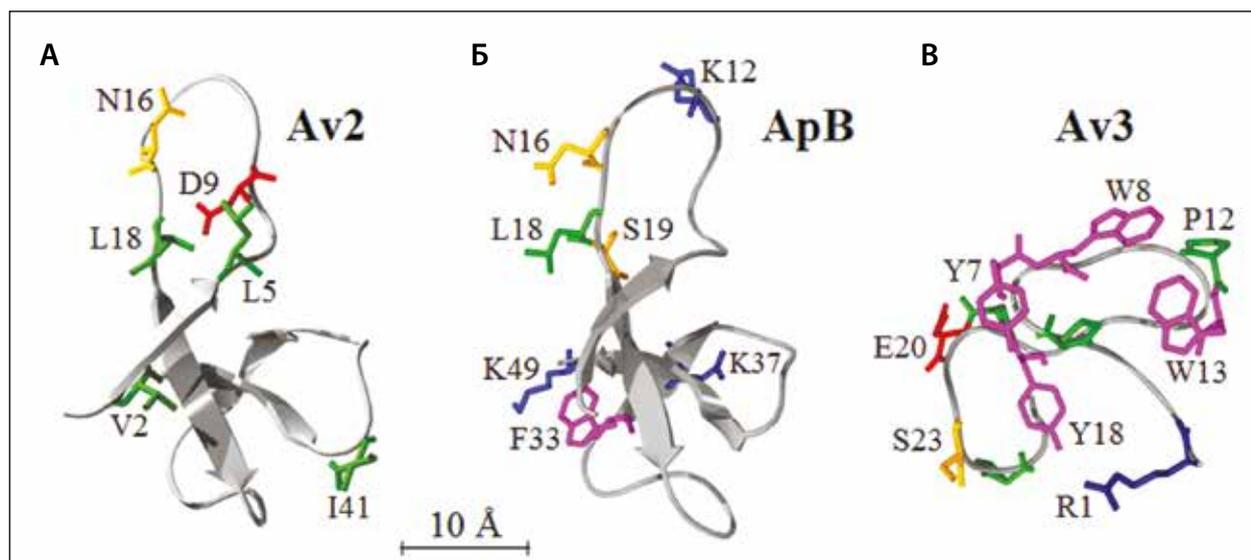
*Классификация нейротоксинов актиний.* На сегодняшний день идентифицировано более пятидесяти токсинов-модуляторов  $\text{Na}_v$  каналов. Именно они стали первыми пептидами, выделенными из ядов актиний сначала в качестве основных компонентов токсичных фракций, а позднее – индивидуальных соединений, аминокислотные последовательности которых удалось установить [2, 56].

Нейротоксины актиний объединяются в одну группу благодаря своей способности регулировать работу каналов, но внутри группы их классифицируют, исходя из гомологии аминокислотных последовательностей. Выделяют четыре структурных типа нейротоксинов актиний [48].

*Токсины типов 1 и 2* состоят из 46–49 а.о. и содержат шесть высоко консервативных остатков цистеина, формирующих три дисульфидные связи. Считается, что эти два типа токсинов имеют общего предшественника [57]. Подобие аминокислотных последовательностей токсинов 1 и 2 типов достигает 30 %, но в пределах одного типа гомология существенно выше (более 60 %). Интересно, что актинии семейства Actiniidae

приступов головокружений, резкой и стойкой утраты сознания, которая продолжается не более 1 мин (синкопальное состояние). Большинство случаев так называемой внезапной остановки сердца (ранее совершенно необъяснимых) обусловлено именно нарушениями электролитного баланса вследствие той или иной калопатии.

<sup>7</sup> Ноцицепторы (болевы рецепторы) – локализованы в периферической нервной системе, представляют собой чувствительные нейроны, порождающие болевые ощущения. Они отличаются высоким порогом адекватных стимулов, т.е. реагируют только на раздражитель, потенциально способный повредить ткани.



**Рисунок 9 – Пространственная структура молекул токсинов актиний [64]**

(сравнение функционально-важных аминокислотных остатков на поверхности молекул токсинов актиний, связывающихся с сайтом  $3 Na_v$  каналов. 3-D модели токсинов Av2 (ATX-II), ApV (антоплеурин В) и Av3 (ATX-III), принадлежащих 1, 2 и 3 структурному типу соответственно. Боковые цепи остатков изображены в стержневом представлении и окрашены в соответствии с природой радикала: розовый (ароматические), зеленый (алифатические), оранжевый (полярные), голубой (положительно заряженные) и красный (отрицательно заряженные))

содержат только токсины структурного типа 1, тогда как у видов, представителей семейства Stichodactylidae, обнаружены токсины обоих типов [58]. Первичная структура нейротоксинов типов 1 и 2 уникальна, она не имеет аналогов среди токсинов других животных (в отличие от Кунитц-фолда или «цистинового узла») и может быть использована в качестве «зацепки» при расследовании биопреступления.

Структурный тип 3 включает пять коротких пептидов, состоящих из 27–32 аминокислотных остатков (а.о.). Первичные структуры четырех токсинов имеют общую схему локализации четырех дисульфидных мостиков. К этому типу также относят пептид ATX-III из *A. sulcata* [59], однако он содержит только три дисульфидных мостика и не имеет общих структурных мотивов с другими токсинами (рисунок 8, рисунок 9В) [58].

Четвертая группа представлена двумя токсинами из актинии *Calliactis parasitica*. Калитоксины I и II (46 а.о.) [60] сравнимы с токсинами типов 1 и 2 по длине аминокислотной цепи и топологии расположения дисульфидных связей, но аминокислотные последовательности токсинов значительно отличаются (рисунок 8). Две последние группы, по-видимому, менее представлены в составе ядов актиний по сравнению с токсинами типов 1 и 2.

К настоящему времени наиболее исследованы представители нейротоксинов структурного типа 1. Их пространственная

структура представляет собой скрученный  $\beta$ -лист, состоящий из четырех  $\beta$ -тяжей;  $\alpha$ -спирали полностью отсутствуют (см. рисунки 9А и 9Б) [61, 62]. В составе всех токсинов обнаружена гибкая и протяженная петля, названная «аргининовой петлей» (а.о. 8–17) – фрагмент молекулы, имеющий решающее значение для связывания токсина с  $Na_v$  каналом и составляющий около 25 % аминокислотной последовательности (см. рисунки 9А и 9Б). Не известно, действительно ли данный участок цепи является неупорядоченным, или, связываясь с каналом, он приобретает определенную конформацию. В таком случае гибкость петли обуславливает способность токсинов проявлять достаточную аффинность к целому ряду  $Na_v$  каналов [63].

Было проведено исследование важности конкретных аминокислотных остатков (преимущественно ароматических, заряженных и остатков глицина, обеспечивающих гибкость цепи) для активности антоплеуринов А и В из *A. xanthogrammica*, а также токсина ATX-II из *A. sulcata* [58, 60, 61]. Анализ активности мутантных токсинов продемонстрировал, с одной стороны, единство аминокислотных остатков, обеспечивающих взаимодействие токсинов с  $Na_v$  каналами млекопитающих и насекомых, а с другой стороны – выявил наличие некоторых отличий молекулярных поверхностей антоплеурина В и ATX-II, обеспечивающих сохранение активности

(рисунки 9А, 9Б). Отмечают, что направление дипольного момента молекулы, в частности нейротоксина, оказывает значительное влияние на ее ориентацию в комплексе с каналом, и этот факт может объяснить незначительную разницу (около 20 %) между функционально-значимыми остатками двух гомологичных токсинов [65].

**Кардиотоксины актиний.** В силу особенностей первичной структуры нейротоксинов актиний (точечные аминокислотные замены, рисунок 8), некоторые из них специфичны к одному из подтипов натриевых каналов,  $Na_v1.5$ , который экспрессируется в тканях сердца [30, 31]. Таким образом, именно специфичность взаимодействия с одним или несколькими подтипами натриевых каналов, характерных для тканей сердца, нервной или мышечной систем, будет определять биологическую активность конкретного токсина (кардио-, нейротоксичность или способность вызывать мышечные спазмы и паралич). Часть токсинов актиний представляет опасность главным образом для насекомых и ракообразных, а не для млекопитающих (видоспецифичность) [31, 32].

Первым охарактеризованным кардиотоксином актиний стал антоплеурин А, который оказался в 50 раз более активным в отношении  $Na_v$  каналов сердца по сравнению с каналами нервной системы. К числу кардиотоксинов, действующих, в основном, на  $Na_v1.5$ , относятся также токсин АТХ-II и антоплеурин В. Установлено, что за специфичность взаимодействия токсинов с различными подтипами  $Na_v$  отвечают положительно заряженные остатки токсинов (Arg12 и Lys49, см. рисунок 9Б). Особенностью кардиотоксинов актиний является прочное связывание с каналом (токсины медленно связываются и диссоциируют). Показано, что воздействие кардиотоксинов актиний продлевает потенциал действия. Это приводит к перевозбуждению мембран и блокированию передачи сигналов между клетками [44].

**Идентификация токсинов актиний в образцах, диагностика и лечение поражений.** Современная биохимия позволяет выделить индивидуальные токсины актиний из сложной смеси, используя многоступенчатую жидкостную хроматографию. На начальных этапах исследования экстрактов актиний считалась приемлемой идентификация отдельных токсинов в составе смесей на основании точной молекулярной массы и частичной аминокислотной последовательности и их сравнения с уже имеющимися данными. В настоящее время, зная о возможности присутствия в составе экстракта десятков токсинов, различающихся между собой точечными аминокислотными заменами, достоверным способом иден-

тификации является определение полной аминокислотной последовательности методами классической структурной химии белка (секвенирование по методу Эдмана) или более современным методом tandemной масс-спектрометрии (анализ фрагментов молекулы токсина для установления его структуры) [66]. Эти методы могут быть использованы не только для изучения токсинов актиний, но и в криминалистике – для установления происхождения и природы яда в случае расследования биопреступления, совершенного с помощью яда актиний.

При диагностике кожных поражений, вызванных токсинами актиний, прежде всего нужно учитывать анамнез пораженного, т.е. наличие условий для контакта с этими животными. Лечение симптоматическое, специфических средств для оказания медицинской помощи нет. К тому же идентификация конкретного вида актиний, оказавшей поражающее действие на человека, также обычно не проводится. Это связано со сложностью состава ядовитого секрета актиний и относительно небольшой группой риска (главным образом ныряльщики и гидробиологи), в целом благоприятным прогнозом отравления для пациентов, подвергшихся атаке актиний через кожные покровы. Если ожоги все же были получены, то степень опасности в конкретном случае будет зависеть от вида животного, длительности и площади контакта, правильно оказанной первой медицинской помощи. Важно избежать высвобождения дополнительной порции токсинов из оставшихся на коже стрекательных клеток под воздействием пресной воды. Риск развития аллергии повышает повторный контакт с актинией. Вероятно, по этой причине для специалистов, работающих с актиниями, характерны симптомы крапивницы. Не рекомендовано профилактическое применение антибиотиков для предупреждения инфекции. Антигистаминные препараты и стероиды, использующиеся для лечения контактного дерматита, также применяются достаточно редко и под контролем врача, поскольку сложный состав ядов актиний делает эти препараты менее эффективными в данном случае. Анальгетики применяются для купирования болевых симптомов, исходя из состояния пациента.

\*\*\*

Уникальная способность токсинов актиний в низких концентрациях действовать на молекулярные мишени электровозбудимых клеток млекопитающих, блокируя ионные каналы, стала возможной благодаря высокой гомологии последних во всех таксонах, от рыб

и членистоногих, с которыми сосуществуют актинии в своих экосистемах, до высших млекопитающих, включая человека. При этом ядовитый секрет актиний характеризуется наличием максимального количества пептидов различных структурных классов и пространственных структур среди изученных наземных и морских организмов (пчелы, пауки, скорпионы, змеи, моллюски конусы и др.), что затрудняет его идентификацию и дифференциацию от ядов животных других таксонов. По токсическому действию биологически активные пептиды актиний в основном можно отнести к нейротоксинам, поскольку они оказывают влияние на функционирование натриевых каналов в клетках нервной системы животных. Кардиотоксическое действие секрета актиний обусловлено специфичностью взаимодействия отдельных

входящих в его состав нейротоксинов с одним или несколькими подтипами натриевых каналов мышечных клеток, характерных для тканей сердца. Несмотря на то, что первыми описанными нейро- и кардиотоксинами актиний стали активаторы  $\text{Na}_v$  каналов, детали механизма их действия и архитектура комплекса с  $\text{Na}_v$  до сих пор остаются неизвестными. Однако дальнейшее изучение механизмов взаимодействия нейротоксинов актиний с ионными каналами в клетках нервной и мышечной системы способно привести к созданию препаратов для лечения *каналопатий* и *антидотов* широкого спектра действия, блокирующих токсины, воздействующие на натриевые каналы.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-04-00631.

#### 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.

#### Список источников

1. Rentzsch F., Layden M., Manuel M. The cellular and molecular basis of cnidarian neurogenesis // Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol. 2017. V. 6, № 1. P. e257.
2. Frazão B., Vasconcelos V., Antunes A. Sea anemone (Cnidaria, Anthozoa, Actiniaria) toxins: An overview // Mar. Drugs. 2012. V. 10, № 12. P. 1812–1851.
3. Prentis P.J., Pavasovic A., Norton R.S. Sea anemones: Quiet achievers in the field of peptide toxins // Toxins (Basel). 2018. V. 10, № 1.
4. Busengdal H., Rentzsch F. Unipotent progenitors contribute to the generation of sensory cell types in the nervous system of the cnidarian *Nematostella vectensis* // Dev. Biol. 2017. V. 431, № 1. P. 59–68.
5. Nüchter T., Benoit M., Engel U., et al. Nanosecond-scale kinetics of nematocyst discharge // Curr. Biol. 2006. V. 16, № 9. P. R316–R318.
6. Eash-loucks W.E., Fautin D.G. Taxonomy and distribution of sea anemones (Cnidaria: Actiniaria and Corallimorpharia) from deep water of the northeastern Pacific // Zootaxa. 2012. V. 3375, № 1. P. 1.
7. Amado E.M., Vidolin D., Freire C.A., et al. Distinct patterns of water and osmolyte control between intertidal (*Bunodosoma caissarum*) and subtidal (*Anemonia sargassensis*) sea anemones // Comp. Biochem. Physiol. Part A Mol. Integr. Physiol. 2011. V. 158, № 4. P. 542–551.
8. Fautin D.G., Malarky L., Soberón J. Latitudinal diversity of sea anemones (Cnidaria: Actiniaria) // Biol. Bull. 2013. V. 224, № 2. P. 89–98.
9. Ткаченко К.С. Конкурентное вытеснение массовых видов мадрепоровых кораллов одиночной актинией *Anemonia maritima* (Carlgren) на коралловых рифах Центрального Вьетнама // Известия самарского научного центра РАН. 2015. V. 17, № 4. P. 956–961.
10. Ross D.M. The symbiosis between the «cloak anemone» *Adamsia carciniopados* (Otto) (Anthozoa-Actiniaria) and *Pagurus prideauxi* Leach (Decapoda-Anomura) // Bolletino di Zool. 1984. V. 51, № 3–4. P. 413–421.
11. Schnytzer Y., Gimán Y., Karplus I., et al. Boxer crabs induce asexual reproduction of their associated sea anemones by splitting and intraspecific theft // PeerJ. 2017. V. 5. P. e2954.
12. Buston P.M., García M.B. An extraordinary life span estimate for the clown anemonefish *Amphiprion percula* // J. Fish Biol. 2007. V. 70, № 6. P. 1710–1719.
13. Litsios G., Sims C.A., Wüest R.O., et al. Mutualism with sea anemones triggered the adaptive radiation of clownfishes // BMC Evol. Biol. 2012. V. 12. P. 212.
14. Mishin A.S., Belousov V.V., Solntsev K.M., et al. Novel uses of fluorescent proteins // Curr. Opin. Chem. Biol. 2015. V. 27. P. 1–9.
15. Hutter H. Fluorescent protein methods: Strategies and applications // Methods in cell biology. 2012. V. 107. P. 67–92.
16. Chalfie M., Tu Y., Euskirchen G., et al. Green fluorescent protein as a marker for gene expression // Science. 1994. V. 263, № 5148. P. 802–805.
17. Chang H.-Y., Ko T.P., Chang Y.C., et al. Crystal structure of the blue fluorescent protein with a Leu-Leu-Gly tri-

peptide chromophore derived from the purple chromoprotein of *Stichodactyla haddoni* // Int. J. Biol. Macromol. 2019. V. 130. P. 675–684.

18. Shen Y., Dana H., Abdelfattah A.S., et al. A genetically encoded Ca<sup>2+</sup> indicator based on circularly permuted sea anemone red fluorescent protein eqFP578 // BMC Biol. 2018. V. 16, № 1. P. 9.

19. Shaner N.C., Campbell R.E., Steinbach P.A., et al. Improved monomeric red, orange and yellow fluorescent proteins derived from *Discosoma* sp. red fluorescent protein // Nat. Biotechnol. 2004. V. 22, № 12. P. 1567–1572.

20. Lukyanov K.A., Fradkov A.F., Gurskaya N.G., et al. Natural animal coloration can be determined by a nonfluorescent green fluorescent protein homolog // J. Biol. Chem. 2000. V. 275, № 34. P. 25879–25882.

21. Stiel A.C., Stiel A.C., Andresen M., et al. Generation of monomeric reversibly switchable red fluorescent proteins for far-field fluorescence nanoscopy // Biophys. J. 2008. V. 95, № 6. P. 2989–2997.

22. Mizuno M. Envenomation by cnidarians and renal injuries nephrotoxic effects of venoms from sea anemones from Japan. Springer, Dordrecht, 2017. P. 1–13.

23. Ravindran V.S., Kannan L., Venkateshvaran K. Biological activity of sea anemone proteins: I. Toxicity and histopathology // Indian J. Exp. Biol. 2010. V. 48, № 12. P. 1225–1232.

24. Mizuno M., Nozaki M., Morine N., et al. A protein toxin from the sea anemone *Phyllo-discus semoni* targets the kidney and causes a severe renal injury with predominant glomerular endothelial damage // Am. J. Pathol. 2007. V. 171, № 2. P. 402–414.

25. Lam J., Cheng Y.W., Chen W.U., et al. A detailed observation of the ejection and retraction of defense tissue acontia in sea anemone (*Exaiptasia pallida*) // PeerJ. 2017. V. 5. P. e2996.

26. Macrander J., Brugler M.R., Daly M. A RNA-seq approach to identify putative toxins from acrorhagi in aggressive and non-aggressive *Anthopleura elegantissima* polyps // BMC Genomics. 2015. V. 16, № 1. P. 221.

27. Macrander J., Broe M., Daly M. Tissue-specific venom composition and differential gene expression in sea anemones // Genome Biol. Evol. 2016. V. 8, № 8. P. 2358–2375.

28. Klyshko E.V., Il'ina A.P., Monastyrnaya M.M., et al. Biologically active polypeptides and hydrolytic enzymes in sea anemones of northern temperate waters // Russ. J. Mar. Biol. 2003. V. 29, № 3. P. 161–166.

29. Rachamim T., Morgenstern D., Aharonovich D., et al. The dynamically evolving nematocyst content of an Anthozoan, a Scyphozoan, and a Hydrozoan // Mol. Biol. Evol. 2015. V. 32, № 3. P. 740–753.

30. Hanck D.A., Sheets M.F. Site-3 toxins and cardiac sodium channels // Toxicon. 2007. V. 49, № 2. P. 181–193.

31. Wanke E., Zaharenko A.J., Redaelli E., et al. Actions of sea anemone type 1 neurotoxins on voltage-gated sodium channel isoforms // Toxicon. 2009. V. 54, № 8. P. 1102–1111.

32. Schweitz H., Bidard J.N., Frelin C., et al. Purification, sequence, and pharmacological properties of sea anemone toxins from *Radianthus paumotensis*. A new class of sea

anemone toxins acting on the sodium channel // Biochemistry. 1985. V. 24, № 14. P. 3554–3561.

33. Bane V., Lehane M., Dikshit M., et al. Tetrodotoxin: chemistry, toxicity, source, distribution and detection // Toxins (Basel). 2014. V. 6, № 2. P. 693–755.

34. Anderluh G., Macek P. Cytolytic peptide and protein toxins from sea anemones (Anthozoa: Actiniaria) // Toxicon. 2002. V. 40, № 2. P. 111–124.

35. Gill D.M. Bacterial toxins: a table of lethal amounts // Microbiol. Rev. 1982. V. 46, № 1. P. 86–94.

36. Александров В.Н., Емельянов В.И. Отравляющие вещества. Воениздат, 1990. 271 с.

37. Danneels E.L., Van Vaerenbergh M., Debyser G., et al. Honeybee venom proteome profile of queens and winter bees as determined by a mass spectrometric approach // Toxins (Basel). 2015. V. 7, № 11. P. 4468–4483.

38. Barkan N.P., Bayazit M.B., Demiralp O.D. Proteomic characterization of the venom of five *Bombus* (*Thoracobombus*) species // Toxins (Basel). 2017. V. 9, № 11.

39. Saez N.J., Senff S., Jensen J.E., et al. Spider-venom peptides as therapeutics // Toxins (Basel). 2010. V. 2, № 12. P. 2851–2871.

40. Миков А.Н., Козлов С.А. Структурные особенности цистеин-богатых полипептидов из ядов морских анемонов // Биоорганическая химия. 2015. V. 41, № 5. P. 511–523.

41. Gladkikh I., Monastyrnaya M., Zelepuga E., et al. New Kunitz-type HCRG polypeptides from the sea anemone *Heteractis crispata* // Mar. Drugs. 2015. V. 13, № 10. P. 6038–6063.

42. Valle A., Alvarado-Mesén J., Lanio M.E., et al. The multigene families of actinoporins (part I): Isoforms and genetic structure // Toxicon. 2015. V. 103. P. 176–187.

43. Madio B., Undheim E.A.B., King G.F. Revisiting venom of the sea anemone *Stichodactyla haddoni*: Omics techniques reveal the complete toxin arsenal of a well-studied sea anemone genus // J. Proteomics. 2017. V. 166. P. 83–92.

44. Deuis J.R., Mueller A., Israel M.R., et al. The pharmacology of voltage-gated sodium channel activators // Neuropharmacology. 2017. V. 127. P. 87–108.

45. Norton R.S., Chandy K.G. Venom-derived peptide inhibitors of voltage-gated potassium channels // Neuropharmacology. 2017. V. 127. P. 124–138.

46. Gamal El-Din T.M., Lenaeus M.J., Catterall W.A. Structural and functional analysis of sodium channels viewed from an evolutionary perspective // Handbook of experimental pharmacology. 2017. V. 246. P. 53–72.

47. Clairfeuille T., Xu H., Koth C.M., et al. Voltage-gated sodium channels viewed through a structural biology lens // Curr. Opin. Struct. Biol. 2017. V. 45. P. 74–84.

48. Israel M.R., Tay B., Deuis J.R., et al. Sodium channels and venom peptide pharmacology // Advances in pharmacology. 2017. V. 79. P. 67–116.

49. Wu Y., Ma H., Zhang F., et al. Selective voltage-gated sodium channel peptide toxins from animal venom: Pharmacological probes and analgesic drug development // ACS Chem. Neurosci. 2018. V. 9, № 2. P. 187–197.

50. Carnevale V., Klein M.L. Small molecule modulation of voltage gated sodium channels // Curr. Opin. Struct. Biol. 2017. V. 43. P. 156–162.

51. Chen R., Chung S.-H. Mechanism of tetrodotoxin

- block and resistance in sodium channels // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. V. 446, № 1. P. 370–374.
52. de Lera Ruiz M., Kraus R.L. Voltage-gated sodium channels: Structure, function, pharmacology, and clinical indications // *J. Med. Chem.* 2015. V. 58, № 18. P. 7093–7118.
53. Wang J., Ou S., Wang Y. Distribution and function of voltage-gated sodium channels in the nervous system // *Channels.* 2017. V. 11, № 6. P. 534–554.
54. Jarecki B.W., Piekarczyk A.D., Jackson J.O. et al. Human voltage-gated sodium channel mutations that cause inherited neuronal and muscle channelopathies increase resurgent sodium currents // *J. Clin. Invest.* 2010. V. 120, № 1. P. 369–378.
55. Thomas A.M., Atkinson T.J. Old friends with new faces: Are sodium channel blockers the future of adjunct pain medication management? // *J. Pain.* 2018. V. 19, № 1. P. 1–9.
56. Wunderer G., Machleidt W., Wachter E. Toxin II from *Anemonia sulcata* the first sequence of a coelenterate toxin // *Hoppe. Seyler's. Z. Physiol. Chem.* 1976. V. 357, № 2. P. 239–240.
57. Ishida M., Yjkoama A., Shimakura K., et al. Halkurin, a polypeptide toxin in the sea anemone *Halkurias* sp., with a structural resemblance to tipe 1 and 2 toxins // *Toxicon.* 1997. V. 35. P. 537–544.
58. Messerli S.M., Greenberg R.M. Cnidarian toxins acting on voltage-gated ion channels // *Mar. Drugs.* 2006. V. 4, № 3. P. 70.
59. Martinez G., Kopeyan C. Toxin III from *Anemonia sulcata*: primary structure // *FEBS Lett.* 1977. V. 84, № 2. P. 247–252.
60. Spagnuolo A., Zanetti L., Cariello L., et al. Isolation and characterization of two genes encoding calitoxins, neurotoxic peptides from *Calliactis parasitica* (Cnidaria) // *Gene.* 1994. V. 138, № 1–2. P. 187–191.
61. Pallaghy P.K., Scanlon M.J., Monks S.A., et al. Three-dimensional structure in solution of the polypeptide cardiac stimulant anthopleurin-A // *Biochemistry.* 1995. V. 34, № 11. P. 3782–3794.
62. Monks S.A., Pallaghy P.K., Scanlon M.J., et al. Solution structure of the cardiostimulant polypeptide anthopleurin-B and comparison with anthopleurin-A // *Structure.* 1995. V. 3, № 8. P. 791–803.
63. Seibert A.L., Liu J., Hanck D.A., et al. Arg-14 loop of site 3 anemone toxins: Effects of glycine replacement on toxin affinity // *Biochemistry.* 2003. V. 42, № 49. P. 14515–14521.
64. Moran Y., Gordon D., Gurevitz M. Sea anemone toxins affecting voltage-gated sodium channels – molecular and evolutionary features // *Toxicon.* 2009. V. 54, № 8. P. 1089–1101.
65. Moran Y., Cohen L., Kahn R., et al. Expression and mutagenesis of the sea anemone toxin Av2 reveals key amino acid residues important for activity on voltage-gated sodium channels // *Biochemistry.* 2006. V. 45, № 29. P. 8864–8873.
66. Kalina R., Gladkikh I., Dmitrenok P., et al. New APETx-like peptides from sea anemone *Heteractis crispata* modulate ASIC1a channels // *Peptides.* 2018. V. 104.

#### Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение Тихоокеанский институт биоорганической химии им Г.Б. Елякова ДВО РАН, Проспект 100-летия Владивостока, д. 159, г. Владивосток, 690022, Российская Федерация.

Калина Римма Сергеевна. Младший научный сотрудник.

Монастырская Маргарита Михайловна. Ведущий научный сотрудник, д-р хим. наук.

**Контактная информация для всех авторов:** kalinarimma@gmail.com

**Контактное лицо:** Калина Римма Сергеевна; kalinarimma@gmail.com

## Neuro- and Cardiotoxins from Sea Anemones: Structure, Function and Potential of Application in Research and Medical Practice

R.S. Kalina, M.M. Monastyrnaya

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Prospect 100-let Vladivostok 159, Vladivostok 690022, Russian Federation

Sea anemones are well-spread everywhere in the World Ocean and represent the most ancient active poisonous organisms. Their main instrument of attack on other animals are the nematocysts – stinging organelles with the curtailed hollow thread with poisonous edge on the end. In order to attract their potential victims, they use fluorescent proteins. These proteins became a separate object of research as genetically coded markers for the observation of activity of promoters of genes. The poisonous secret of sea anemones is characterized by the presence of maximum number of peptides of various structural classes and spatial structures among the studied land and marine organisms (bees, spiders, scorpions, snakes ect.). This fact complicates the identification of sea anemones' secret and its differentiation from poisons of animals of other taxons, if the concrete source of its origin is unknown. The toxicity of some biologically active sea anemone peptides (RpI, RpIII) at intravenous administration to experimental animals is comparable with that of the most well-known and dangerous representatives of natural toxins with the similar mechanism of action (an alpha-hemolysine and tetrodotoxin), or chemical warfare agents, such as sarin and hydrogen cyanide. Based on their toxic effect, the biologically active sea anemone peptides generally can be classified as neurotoxins due to their impact on the functioning of sodium channels in the cells of the nervous system of animals. Cardiotoxic effect of sea anemone secret is caused by the specificity of interaction between its separate neurotoxins and one of the sub-types of sodium channels of muscle cells, characteristic for heart tissues. The main ways of identification of sea anemone neurotoxins in samples (for example, during the investigation of biological crimes) can be sequence by Edman's method or tandem mass spectrometry (the analysis of fragments of toxin molecule for the establishment of its structure). Further study on the mechanisms of interaction between the sea anemone neurotoxins and the ion channels of the cells of nervous and muscular systems may result in the creation of medicines for treatment of channelopathy, as well as pluripotential antidotes, blocking the toxins, that influence on sodium channels.

**Keywords:** sea anemones; antidote; biological crime; sarin; ion channel; cardiotoxin; neuropeptide; neurotoxin; nematocyst; nephrotoxicity; sequence by Edman's method; hydrogen cyanide; thread cell; tandem mass-spectrometry; tetrodotoxin; fluorescent protein; cytolysin.

**For citation:** Kalina R.S., Monastyrnaya M.M. Neuro- and Cardiotoxins from Sea Anemones: Structure, Function and Potential of Application in Research and Medical Practice // *Journal of NBC Protection Corps*. 2019. V. 3. № 2. P. 117–136.

### 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.

### References

1. Rentsch F, Layden M., Manuel M. The cellular and molecular basis of cnidarian neurogenesis // *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2017. V. 6, № 1. P. e257.
2. Frazão B., Vasconcelos V., Antunes A. Sea anemone (Cnidaria, Anthozoa, Actiniaria) toxins: An overview // *Mar. Drugs*. 2012. V. 10, № 12. P. 1812–1851.
3. Prentis P.J., Pavasovic A., Norton R.S. Sea anemones: Quiet achievers in the field of peptide toxins // *Toxins (Basel)*. 2018. V. 10, № 1.
4. Busengdal H., Rentsch F. Unipotent progenitors

- contribute to the generation of sensory cell types in the nervous system of the cnidarian *Nematostella vectensis* // *Dev. Biol.* 2017. V. 431, № 1. P. 59–68.
5. Nüchter T., Benoit M., Engel U. et al. Nanosecond-scale kinetics of nematocyst discharge // *Curr. Biol.* 2006. V. 16, № 9. P. R316–R318.
  6. Eash-loucks W.E., Fautin D.G. Taxonomy and distribution of sea anemones (Cnidaria: Actiniaria and Corallimorpharia) from deep water of the northeastern Pacific // *Zootaxa.* 2012. V. 3375, № 1. P. 1.
  7. Amado E.M., Vidolin D., Freire C.A. et al. Distinct patterns of water and osmolyte control between intertidal (*Bunodosoma caissarum*) and subtidal (*Anemonia sargassensis*) sea anemones // *Comp. Biochem. Physiol. Part A Mol. Integr. Physiol.* 2011. V. 158, № 4. P. 542–551.
  8. Fautin D.G., Malarky L., Soberón J. Latitudinal diversity of sea anemones (Cnidaria: Actiniaria) // *Biol. Bull.* 2013. V. 224, № 2. P. 89–98.
  9. Tkachenko K.S. Competitive exclusion of common scleractinians by solitary anemone *Anemonia manjano* (Carlagn) on coral reefs of the central Vietnam // *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2015. V. 17, № 4. P. 956–961 (in Russian).
  10. Ross D.M. The symbiosis between the «cloak anemone» *Adamsia carciniopados* (Otto) (Anthozoa-Actiniaria) and *Pagurus prideauxi* Leach (Decapoda-Anomura) // *Bolletino di Zool.* 1984. V. 51, № 3–4. P. 413–421.
  11. Schnytzer Y., Gimán Y., Karplus I. et al. Boxer crabs induce asexual reproduction of their associated sea anemones by splitting and intraspecific theft // *Peer J.* 2017. V. 5. P. e2954.
  12. Buston P.M., García M.B. An extraordinary life span estimate for the clown anemonefish *Amphiprion percula* // *J. Fish Biol.* 2007. V. 70, № 6. P. 1710–1719.
  13. Litsios G., Sims C.A., Wüest R.O. et al. Mutualism with sea anemones triggered the adaptive radiation of clownfishes // *BMC Evol. Biol.* 2012. V. 12. P. 212.
  14. Mishin A.S., Belousov V.V., Solntsev K.M. et al. Novel uses of fluorescent proteins // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2015. V. 27. P. 1–9.
  15. Hutter H. Fluorescent protein methods: Strategies and applications // *Methods in cell biology.* 2012. V. 107. P. 67–92.
  16. Chalfie M., Tu Y., Euskirchen G. et al. Green fluorescent protein as a marker for gene expression // *Science.* 1994. V. 263, № 5148. P. 802–805.
  17. Chang H.-Y., Ko T.P., Chang Y.C. et al. Crystal structure of the blue fluorescent protein with a Leu-Leu-Gly tripeptide chromophore derived from the purple chromoprotein of *Stichodactyla haddoni* // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. V. 130. P. 675–684.
  18. Shen Y., Dana H., Abdelfattah A.S. et al. A genetically encoded Ca<sup>2+</sup> indicator based on circularly permuted sea anemone red fluorescent protein eqFP578 // *BMC Biol.* 2018. V. 16, № 1. P. 9.
  19. Shaner N.C., Campbell R.E., Steinbach P.A. et al. Improved monomeric red, orange and yellow fluorescent proteins derived from *Discosoma* sp. Red fluorescent protein // *Nat. Biotechnol.* 2004. V. 22, № 12. P. 1567–1572.
  20. Lukyanov K.A., Fradkov A.F., Gurskaya N.G. et al. Natural animal coloration can be determined by a nonfluorescent green fluorescent protein homolog // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275, № 34. P. 25879–25882.
  21. Stiel A.C., Stiel A.C., Andresen M. et al. Generation of monomeric reversibly switchable red fluorescent proteins for far-field fluorescence nanoscopy // *Biophys. J.* 2008. V. 95, № 6. P. 2989–2997.
  22. Mizuno M. Envenomation by cnidarians and renal injuries nephrotoxic effects of venoms from sea anemones from Japan. Springer, Dordrecht, 2017. P. 1–13.
  23. Ravindran V.S., Kannan L., Venkateshvaran K. Biological activity of sea anemone proteins: I. Toxicity and histopathology // *Indian J. Exp. Biol.* 2010. V. 48, № 12. P. 1225–1232.
  24. Mizuno M., Nozaki M., Morine N. et al. A protein toxin from the sea anemone *Phyllo-discus semoni* targets the kidney and causes a severe renal injury with predominant glomerular endothelial damage // *Am. J. Pathol.* 2007. V. 171, № 2. P. 402–414.
  25. Lam J., Cheng Y.W., Chen W.U. et al. A detailed observation of the ejection and retraction of defense tissue acontia in sea anemone (*Exaiptasia pallida*) // *Peer J.* 2017. V. 5. P. e2996.
  26. Macrander J., Brugler M.R., Daly M. A RNAseq approach to identify putative toxins from acrorhagi in aggressive and non-aggressive *Anthopleura elegantissima* polyps // *BMC Genomics.* 2015. V. 16, № 1. P. 221.
  27. Macrander J., Broe M., Daly M. Tissue-specific venom composition and differential gene expression in sea anemones // *Genome Biol. Evol.* 2016. V. 8, № 8. P. 2358–2375.
  28. Klyshko E.V., Il'ina A.P., Monastyrnaya M.M. et al. Biologically active polypeptides and hydrolytic enzymes in sea anemones of northern temperate waters // *Russ. J. Mar. Biol.* 2003. V. 29, № 3. P. 161–166.
  29. Rachamim T., Morgenstern D., Aharonovich D. et al. The dynamically evolving nematocyst content of an Anthozoan, a Scyphozoan, and a Hydrozoan // *Mol. Biol. Evol.* 2015. V. 32, № 3. P. 740–753.
  30. Hanck D.A., Sheets M.F. Site-3 toxins and cardiac sodium channels // *Toxicon.* 2007. V. 49, № 2. P. 181–193.
  31. Wanke E., Zaharenko A.J., Redaelli E. et al. Actions of sea anemone type 1 neurotoxins on voltage-gated sodium channel isoforms // *Toxicon.* 2009. V. 54, № 8. P. 1102–1111.
  32. Schweitz H., Bidard J.N., Frelin C. et al. Purification, sequence, and pharmacological properties of sea anemone toxins from *Radianthus paumotensis*. A new class of sea anemone toxins acting on the sodium channel // *Biochemistry.* 1985. V. 24, № 14. P. 3554–3561.
  33. Bane V., Lehane M., Dikshit M. et al. Tetrodotoxin: chemistry, toxicity, source, distribution and detection // *Toxins (Basel).* 2014. V. 6, № 2. P. 693–755.
  34. Anderluh G., Macek P. Cytolytic peptide and protein toxins from sea anemones (Anthozoa: Actiniaria) // *Toxicon.* 2002. V. 40, № 2. P. 111–124.
  35. Gill D.M. Bacterial toxins: a table of lethal amounts // *Microbiol. Rev.* 1982. V. 46, № 1. P. 86–94.
  36. Aleksandrov V.N., Emelyanov V.I. Chemical warfare agents. M., Voenisdat, 1990. 271 p. (In Russian).
  37. Danneels E.L., Van Vaerenbergh M., Debysse G. et al.

- Honeybee venom proteome profile of queens and winter bees as determined by a mass spectrometric approach // *Toxins* (Basel). 2015. V. 7, № 11. P. 4468–4483.
38. Barkan N.P., Bayazit M.B., Demiralp O.D. Proteomic characterization of the venom of five *Bombus* (*Thoracobombus*) species // *Toxins* (Basel). 2017. V. 9, № 11.
39. Saez N.J., Senff S., Jensen J.E. et al. Spider-venom peptides as therapeutics // *Toxins* (Basel). 2010. V. 2, № 12. P. 2851–2871.
40. Mikov A. N., Kozlov S. A. Structural features of cysteine-stabilized polypeptides from sea anemones venoms // *Bioorg. Chem.* 2015. V. 41, № 5. P. 511–523 (in Russian).
41. Gladkikh I., Monastyrnaya M., Zelepuga E. et al. New Kunitz-type HCRG polypeptides from the sea anemone *Heteractis crispa* // *Mar. Drugs*. 2015. V. 13, № 10. P. 6038–6063.
42. Valle A., Alvarado-Mesén J., Lanio M.E. et al. The multigene families of actinoporins (part I): Isoforms and genetic structure // *Toxicon*. 2015. V. 103. P. 176–187.
43. Madio B., Undheim E.A.B., King G.F. Revisiting venom of the sea anemone *Stichodactyla haddoni*: Omics techniques reveal the complete toxin arsenal of a well-studied sea anemone genus // *J. Proteomics*. 2017. V. 166. P. 83–92.
44. Deuis J.R., Mueller A., Israel M.R. et al. The pharmacology of voltage-gated sodium channel activators // *Neuropharmacology*. 2017. V. 127. P. 87–108.
45. Norton R.S., Chandy K.G. Venom-derived peptide inhibitors of voltage-gated potassium channels // *Neuropharmacology*. 2017. V. 127. P. 124–138.
46. Gamal El-Din T.M., Lenaes M.J., Catterall W.A. Structural and functional analysis of sodium channels viewed from an evolutionary perspective // *Handbook of experimental pharmacology*. 2017. V. 246. P. 53–72.
47. Clairfeuille T., Xu H., Koth C.M. et al. Voltage-gated sodium channels viewed through a structural biology lens // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2017. V. 45. P. 74–84.
48. Israel M.R., Tay B., Deuis J.R. et al. Sodium channels and venom peptide pharmacology // *Advances in pharmacology*. 2017. V. 79. P. 67–116.
49. Wu Y., Ma H., Zhang F. et al. Selective voltage-gated sodium channel peptide toxins from animal venom: Pharmacological probes and analgesic drug development // *ACS Chem. Neurosci.* 2018. V. 9, № 2. P. 187–197.
50. Carnevale V., Klein M.L. Small molecule modulation of voltage-gated sodium channels // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2017. V. 43. P. 156–162.
51. Chen R., Chung S.-H. Mechanism of tetrodotoxin block and resistance in sodium channels // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. V. 446, № 1. P. 370–374.
52. de Lera Ruiz M., Kraus R.L. Voltage-gated sodium channels: Structure, function, pharmacology, and clinical indications // *J. Med. Chem.* 2015. V. 58, № 18. P. 7093–7118.
53. Wang J., Ou S., Wang Y. Distribution and function of voltage-gated sodium channels in the nervous system // *Channels*. 2017. V. 11, № 6. P. 534–554.
54. Jarecki B.W., Piekarczyk A.D., Jackson J.O. et al. Human voltage-gated sodium channel mutations that cause inherited neuronal and muscle channelopathies increase resurgent sodium currents // *J. Clin. Invest.* 2010. V. 120, № 1. P. 369–378.
55. Thomas A.M., Atkinson T.J. Old friends with new faces: Are sodium channel blockers the future of adjunct pain medication management? // *J. Pain*. 2018. V. 19, № 1. P. 1–9.
56. Wunderer G., Machleidt W., Wachter E. Toxin II from *Anemonia sulcata* the first sequence of a coelenterate toxin // *Hoppe. Seylers. Z. Physiol. Chem.* 1976. V. 357, № 2. P. 239–240.
57. Ishida M., Yjkoama A., Shimakura K. et al. Halkurin, a polypeptide toxin in the sea anemone *Halkurias* sp., with a structural resemblance to tipe 1 and 2 toxins // *Toxicon*. 1997. V. 35. P. 537–544.
58. Messerli S.M., Greenberg R.M. Cnidarian toxins acting on voltage-gated ion channels // *Mar. Drugs*. 2006. V. 4, № 3. P. 70.
59. Martinez G., Kopeyan C. Toxin III from *Anemonia sulcata*: primary structure // *FEBS Lett.* 1977. V. 84, № 2. P. 247–252.
60. Spagnuolo A., Zanetti L., Cariello L. et al. Isolation and characterization of two genes encoding calitoxins, neurotoxic peptides from *Calliactis parasitica* (Cnidaria) // *Gene*. 1994. V. 138, № 1–2. P. 187–191.
61. Pallyghy P.K., Scanlon M.J., Monks S.A. et al. Three-dimensional structure in solution of the polypeptide cardiac stimulant anthopleurin-A // *Biochemistry*. 1995. V. 34, № 11. P. 3782–3794.
62. Monks S.A., Pallyghy P.K., Scanlon M.J. et al. Solution structure of the cardiostimulant polypeptide anthopleurin-B and comparison with anthopleurin-A // *Structure*. 1995. V. 3, № 8. P. 791–803.
63. Seibert A.L., Liu J., Hanck D.A. et al. Arg-14 loop of site 3 anemone toxins: Effects of glycine replacement on toxin affinity // *Biochemistry*. 2003. V. 42, № 49. P. 14515–14521.
64. Moran Y., Gordon D., Gurevitz M. Sea anemone toxins affecting voltage-gated sodium channels – molecular and evolutionary features // *Toxicon*. 2009. V. 54, № 8. P. 1089–1101.
65. Moran Y., Cohen L., Kahn R. et al. Expression and mutagenesis of the sea anemone toxin Av2 reveals key amino acid residues important for activity on voltage-gated sodium channels // *Biochemistry*. 2006. V. 45, № 29. P. 8864–8873.
66. Kalina R., Gladkikh I., Dmitrenok P. et al. New APETx-like peptides from sea anemone *Heteractis crispa* modulate ASIC1a channels // *Peptides*. 2018. V. 104.

#### Authors

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Prospect 100-let Vladivostoky 159, Vladivostok 690022, Russian Federation.

Rimma Sergeevna Kalina. Junior Researcher.

Margarita Michailovna Monastyrnaya. Leading Researcher, Doctor of Chemical Sciences.

Contact information for all authors: kalinarimma@gmail.com

Contact person: Rimma Sergeevna Kalina; kalinarimma@gmail.com

## Мембранные технологии в производствах иммунобиологических лекарственных препаратов, выпускаемых филиалом федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров)

А.А. Лещенко, Д.А. Шаров, В.В. Бирюков, И.В. Косенков, И.П. Погорельский,  
А.Г. Лазыкин, А.В. Ежов, С.В. Багин, С.В. Логвинов, Д.А. Мохов, В.В. Крупин

*Филиал федерального государственного бюджетного учреждения  
«48 Центральный научно-исследовательский институт»  
Министерства обороны Российской Федерации, 61000,  
Российская Федерация, г. Киров, Октябрьский проспект, д. 119*

Поступила 09.01.2019 г. Принята к публикации 17.06.2019 г.

В филиале федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров) проведены теоретические и экспериментальные исследования по внедрению метода тангенциальной фильтрации для разделения биологических смесей в производство иммунобиологических лекарственных препаратов. Метод микрофильтрации в тангенциальном потоке заменил процесс седиментации на стадии концентрирования полуфабрикатов вакцинных препаратов, значительно сократив продолжительность процесса, а также позволил получать суспензии из некондиционной по показателю концентрации микробных клеток культуральной жидкости. Одновременно с этим метод микрофильтрации дал возможность концентрировать седиментационно-устойчивые культуры *Yersinia pestis* вакцинного штамма EV. В сравнении с центробежным сепарированием концентрация живых микробных клеток вакцинного штамма EV *Y. pestis* увеличилась в полтора раза, объем выхода концентрата – в два раза, а продолжительность процесса сократилась в четыре раза. Фильтрация в тангенциальном потоке в установке «АСФ-020» по выходу спорового продукта сибиреязвенной вакцины СТИ-1 (в млн доз) в 1,8 раз более эффективна по выходу в сравнении с центробежным сепарированием. В конструкцию фильтрующих модулей для выпуска иммуноглобулина противосибиреязвенного включены капсулы «Сартобран-PP», показавшие высокую эффективность стерилизации. Мембранный метод позволил сократить продолжительность технологического процесса, высвободить при этом производственные площади путем демонтажа малоэффективного оборудования. В настоящее время мембранные процессы используются в филиале при производстве чумной, сибиреязвенной, бруцеллезной и сапной вакцин, противосибиреязвенного иммуноглобулина, диагностических препаратов и стерилизации жидких питательных сред. При стерилизации питательных сред данный вид оборудования содействует более рачительному отношению к энергопотреблению и выступает альтернативой процессам термической стерилизации жидкостей, обеспечивая при этом сохранение их биологической и технологической полноценности. Эксперименты по применению металлокерамических фильтров, стерилизующих воздух, подаваемый для аэрации, показали снижение продолжительности подготовительных операций на 20 ч и повышение общих эксплуатационных возможностей системы.

*Ключевые слова:* иммунобиологический лекарственный препарат; мембранный метод фильтрации; оборудование для глубинного культивирования микроорганизмов; промышленное культивирование микроорганизмов; противосибиреязвенный иммуноглобулин; разделение биологических смесей; сибиреязвенная вакцина; тангенциальная фильтрация; технологический процесс; чумная вакцина.

*Библиографическое описание:* Лещенко А.А., Шаров Д.А., Бирюков В.В., Косенков И.В., Погорельский И.П., Лазыкин А.Г., Ежов А.В., Багин С.В., Логвинов С.В., Мохов Д.А., Крупин В.В. Мембранные технологии в производствах иммунобиологических лекарственных препаратов, выпускаемых филиалом федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров) // Вестник войск РХБ защиты. 2019. Т. 3. № 2. С. 137–149.

Методы разделения биологических смесей в производстве иммунобиологических лекарственных препаратов (далее – ИЛП) развивались и совершенствовались параллельно с процессами промышленного культивирования микроорганизмов. Получаемая культуральная жидкость представляет собой сложную дисперсионную многофазную систему. Водная фаза культуральной жидкости содержит клетки микроорганизмов-продуцентов, продукты их жизнедеятельности, не использованные компоненты питательной среды, пузырьки воздуха и т.д. Содержание биомассы микробных клеток в культуральной жидкости достигает 10 %, а концентрация целевого продукта чаще всего не превышает 1,5 % [1]. Выделение столь малого количества микробных клеток из культуральной жидкости является серьезной технологической задачей, которую решают, применяя методы концентрирования [2, 3]. Первоначально такие методы были связаны исключительно с процессом седиментационного концентрирования бактериальной массы из культуральной жидкости. Для повышения их эффективности использовали флокулянты и коагулянты, способные ускорить процесс гравитационного осаждения бактерий [4]. Передовыми в рамках данного технологического направления считаются способы центробежного (машинного) разделения культуральных жидкостей. Развитие химической технологии высокомолекулярных соединений позволило создавать и активно внедрить в биотехнологические процессы искусственные полупроницаемые мембраны на основе синтетических материалов [5–7].

Наибольшее применение в практике производства ИЛП нашел способ фильтрации из тангенциального потока, когда жидкость непрерывно прокачивается при определенной скорости и давлении через каналы, в которых все стенки являются полупроницаемыми мембранами. При этом культуральная жидкость проходит сквозь поры мембран и отводится из разделительного аппарата, а в циркулирующем потоке остается взвешенная дисперсная фаза в виде микробных клеток. Многократной

рециркуляцией обрабатываемой культуральной жидкости достигается требуемая степень разделения [8–13].

Цель работы – изучить возможность применения мембранных технологий в производствах иммунобиологических лекарственных препаратов, выпускаемых филиалом федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации.

#### Материалы и методы

В работе использовали культуры микроорганизмов: *Yersinia pestis*, вакцинный штамм EV линии НИИЭГ, *Bacillus anthracis*, вакцинный штамм СТИ-1. Питательные среды готовили на основе кислотных гидролизатов казеина и рыбной кормовой муки. Биомассу вакцинных штаммов получали методом глубинного культивирования с использованием биореактора «БИОР-0,25» компании BIORUS®.

Разделение биологических смесей центробежным методом осуществляли на сепараторе модели «АСГ-3МБ» акционерного общества «Плавский машиностроительный завод «Плава».

Разделение биологических смесей методом тангенциальной фильтрации осуществляли на установках «АСФ-020» и «Сартокон-мини» (производство ЗАО «Владисарт») с использованием фильтрующих элементов МКМ 46020 06Ш.

Стерилизацию белковых препаратов проводили методом микрофильтрации с использованием капсулы «Сартобран-PP» фирмы Sartorius.

Оценку качества стерилизации воздуха с применением фильтрующих элементов тонкой очистки ФЭТО-60 и МКФС-140 проводили по бактериальному аэрозолю методом высева на питательные среды сорбированных в жидкость проб.

Оценку качества полупродуктов вакцин, противосибирезвенного иммуноглобулина, стерильных питательных сред, воды очищенной проводили в соответствии с методиками, изложенными в нормативной документации<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> ФСП ЛП-000535-051114 «Вакцина чумная живая, лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций, ингаляций и кожного скарификационного нанесения». Р 001273/01-020914 «Вакцина сибирезвенная живая». ЛСР-0072771/10-280710 «Иммуноглобулин противосибирезвенный».

**Таблица 1 – Характеристика концентрированных спорных суспензий вакцинного штамма сибиреязвенного микроба СТИ-1, полученных сравниваемыми методами ( $X \pm I_{95}$ ,  $n=8$ )**

Наименование показателя, единица измерения	Значения показателя для спорных суспензий, полученных методом	
	центробежным	мембранным
Концентрация спор, млрд×спор/мл	8,1±3,2	8,2±2,6
Содержание спор, нормально окрашенных по Цилю-Нильсену, %	94,5±3,5	95,5±2,5
Содержание жизнеспособных спор, %	93,5±3,5	93,5±2,1
Содержание общего азота, мг/млрд спор	0,09±0,02	0,06±0,01
Содержание живых спор, определенное чашечным методом, млрд×спор/мл	4,3±1,5	4,3±1,6
Концентрация ионов водорода pH, ед. pH	8,6±0,2	8,7±0,1
Наличие посторонней микрофлоры	Отсутствует	Отсутствует
Выход целевого продукта, млн доз	14	25

Статистическая обработка экспериментальных данных была выполнена в соответствии с рекомендациями [14].

### Результаты

Экспериментальная оценка использования установки тангенциальной фильтрации типа «АСФ-020» в технологии сибиреязвенной вакцины показала возможность отделения клеточной биомассы с помощью мембранных модулей, выполненных из полиэфирсульфона с размером пор 0,2 мкм [15]. Процесс концентрирования микробных культур осуществляется в режиме проточной фильтрации с давлением от 0,15 до 0,20 МПа и производительностью по материальному потоку от 12 до 16 л/ч.

В таблице 1 представлена характеристика концентрированных спорных суспензий вакцинного штамма сибиреязвенного микроба СТИ-1, полученных центробежным и мембранным методом тангенциальной фильтрации на установке «АСФ-020» (средние величины получены на основе анализа 8 серий суспензий, полученных по каждому методу концентрирования). Концентрация экспериментальных культуральных жидкостей составляла от 0,5 до 0,9 млрд спор/мл. Все серии приготовленных спорных

концентратов соответствовали требованиям производственного регламента<sup>2</sup>.

Из анализа данных таблицы 1 следует, что фильтрация в тангенциальном потоке установке «АСФ-020» по выходу целевого продукта (в млн доз) в 1,8 раз более эффективна в сравнении с центробежным сепарированием.

В настоящее время установка «АСФ-020» успешно используется на стадии концентрирования в технологии сибиреязвенных вакцин. На рисунке 1 представлен производственный участок концентрирования культуральной жидкости при производстве сибиреязвенной вакцины.

На протяжении многих лет филиалом федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров) для практических нужд здравоохранения осуществляется выпуск чумных вакцин. Формы выпуска: лиофилизат для приготовления суспензий для инъекций, ингаляций и кожного скарификационного нанесения и таблетки для рассасывания.

Изначально на стадии концентрирования предусматривалось использование метода седиментации микробной взвеси

МУК 4.2.2316-08 «Методы контроля бактериологических питательных сред». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008.

МУК 4.1/4.2.588-96 «Методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов, вводимых людям». М.: Минздрав России. 1998.

МУ-78-113 «Приготовление, хранение и распределение воды очищенной и воды для инъекций».

ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».

<sup>2</sup> ПР 08461522-19-14. «Промышленный регламент на производство вакцины сибиреязвенной живой, лиофилизата для приготовления суспензии для подкожного введения и кожного скарификационного нанесения».



**Рисунок 1 – Участок мембранного концентрирования в производстве живой сибиреязвенной вакцины на установке «АСФ-020» (фотография авторов)**



**Рисунок 2 – Использование микрофильтрационной установки «Сартокон-мини» в отработке технологии получения чумных вакцин (фотография авторов)**

в аппаратах-осадителях объемом 63 л<sup>3</sup>. При совершенствовании технологии была рассмотрена целесообразность применения мембранного метода разделения нативных культур на микрофильтрационной установке тангенциального типа в сравнении с осаждением [16]. Процесс осуществлялся с использованием установки «Сартокон-мини» на мембранах с размером пор 0,2 мкм из полипропилена при температуре от 18 до 20 °С, рабочем давлении от 0,15 до 0,20 МПа, производительности от 6 до 8 л/ч.

В таблице 2 представлена характеристика шести серий концентратов вакцинного штамма чумного микроба, полученных методами седиментации и микрофильтрации.

Как следует из таблицы 2, во всех приготовленных сериях концентратов значения показателя рН соответствовали нормативным и находились в интервале от 7,5 до 7,8 единиц

рН. Показатели общей концентрации микробных клеток и концентрации живых микробных клеток также отвечали регламентным требованиям (таблица 2). Данное обстоятельство позволило включить в состав аппаратурно-технологической линии производства чумных вакцин установку «Сартокон-мини» (рисунок 2).

Метод микрофильтрации в тангенциальном потоке заменил процесс седиментации на стадии концентрирования полуфабрикатов вакцинных препаратов, значительно сократив продолжительность процесса, а также позволил получать суспензии из некондиционной по показателю концентрации микробных клеток культуральной жидкости. Одновременно с этим метод микрофильтрации дал возможность концентрировать седиментационно-устойчивые культуры *Y. pestis* вакцинного штамма EV [17].

**Таблица 2 – Характеристика концентрированных суспензий вакцинного штамма EV *Y. pestis* и технологические параметры, полученные сравниваемыми методами ( $X \pm I_{95}$ , n=6)**

Наименование показателя, единица измерения	Значения показателя для концентрированных суспензий, полученных методом	
	седиментационным	микрофильтрационным
Общая концентрация микробных клеток, млрд м.кл./мл	120±12	130±14
Концентрация живых микробных клеток, млрд ж.м.кл./мл, определенная методом...	осмооптическим	54,8±3,1
	высева на плотную питательную среду	48,2±5,1
Концентрация ионов водорода рН, ед. рН	7,6±0,1	7,7±0,1
Объем выхода концентрата, мл/л культуры	20	40
Продолжительность процесса получения концентрата, ч	48	12

<sup>3</sup> ПР 08461522-23-14. «Промышленный регламент на производство вакцины чумной живой, лиофилизата для приготовления суспензии для инъекций, ингаляций и накожного скарификационного нанесения».

Замена в технологии производства чумных вакцин аппаратов-осадителей, эксплуатация которых характеризовалась низкой производительностью и значительной продолжительностью процесса осаждения, на мембранную технику способствовала улучшению технологических показателей. Данные таблицы 2 показывают, что концентрация живых микробных клеток вакцинного штамма *EV Y. pestis* увеличилась в полтора раза, объем выхода концентрата – в два раза, а продолжительность процесса сократилась в четыре раза.

Полученные результаты послужили основой внедрения мембранных технологий и в другие стадии технологии производства вакцинных препаратов. Так были выделены основные этапы технологических процессов получения полуфабрикатов вакцин, при осуществлении которых представлялось целесообразным оценить возможность использования мембранного оборудования. Помимо «сгущения» микробных культур, были экспериментально изучены процессы мембранной стерилизации питательных сред и белоксодержащих растворов, стерилизации воздуха фильтрацией, подготовка апиrogenной воды.

При производстве вакцинных препаратов одной из основных стадий является приготовление питательных сред требуемого качества. Серьезной проблемой в процессе приготовления стерильных питательных сред является обеспечение их биологической полноценности за счет сохранения термолабильных компонентов, а также предотвращение образования ингибиторов роста и размножения бактерий (продуктов разложения углеводов). Действие всех стерилизующих агентов основано на инактивации важнейших внутриклеточных веществ, необходимых для роста и репродукции клеток.

Многие белки, особенно ферменты, которые включаются во все фазы клеточного развития и пролиферации, денатурируются под воздействием температуры [18, 19]. Одним из путей решения данной проблемы является внедрение мембранного метода



**Рисунок 3 – Микрофльтрационные капсулы различной производительности (фотография авторов)**

фильтрации (или так называемой «холодной» стерилизации) в технологический процесс приготовления вакцинных препаратов [20]. В ходе экспериментов, выполненных на установке тангенциальной фильтрации «АСФ-020» с мембранными модулями, размер пор которых составлял 0,2 мкм, осуществлялась «холодная» стерилизация питательных сред, приготовленных на основе кислотных гидролизатов казеина и рыбной кормовой муки, в объемах до 200 л.

По результатам более 10 экспериментов было доказано, что применение мембранной техники гарантированно обеспечивает приготовление стерильного продукта, сохраняет его питательную ценность в отношении выращиваемых культур и исключает процессы образования ингибиторов бактериального роста.

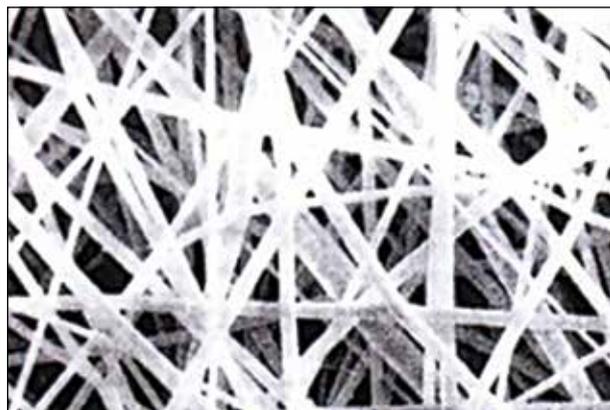
Стерильность – основополагающая характеристика сывороточных лечебно-профилактических препаратов. Применительно к технологии противосибирязвенного иммуноглобулина на стадии стерилизации влажного белкового осадка, нами была экспериментально показана возможность использования микрофльтрационных капсул взамен установки стерилизующей фильтрации «УСФ-293» (рисунок 3).

Преимуществом фильтрационных капсул является их постоянная готовность к работе,

**Таблица 3 – Результаты стерилизующей фильтрации иммуноглобулина противосибирязвенного с использованием установки «УСФ-293» и капсулы «Сартобран-PP»\***

Наименование устройства	Пропускная способность, л	Величина потерь,...		Стерильность
		л	процентов	
УСФ-293	3,1± 0,2	0,20± 0,2	6,5	Стерилен
«Сартобран-PP»	6,2± 0,3	0,05± 0,2	0,8	

\*ПР 08461522-10-09. «Промышленный регламент на производство иммуноглобулина противосибирязвенного, раствора для внутримышечного введения».



А



Б

**Рисунок 4 – Структура пористого слоя фильтров под микроскопом [24]**  
(А – фильтр «ФЭТО-60»; Б – фильтр «МКФС-140»)

не требующая продолжительных по времени подготовительных операций. В таблице 3 представлены средние значения результатов пяти сравнительных испытаний установки «УСФ-293» и капсулы «Сартобран-РР» в процессе фильтрации полуфабриката иммуноглобулина противосибиреязвенного [21, 22].

Данные, приведенные в таблице 3, свидетельствуют о том, что величина пропускной способности капсулы «Сартобран-РР» в два раза выше установки УСФ-293, а потери препарата иммуноглобулина при осуществлении технологической операции уменьшились почти в восемь раз. Кроме того, экспериментально доказана возможность эксплуатации капсулы как минимум в пяти циклах стерилизующей фильтрации после ее регенерации.

Внедрение капсулы «Сартобран-РР» в технологию производства иммуноглобулина на стадии стерилизующей фильтрации позволяет повысить суммарную производительность процесса и сократить производственные площади для размещения технологического оборудования.

Повышающиеся требования правил производства и контроля качества иммунобиологических лекарственных средств<sup>4</sup> потребовали поиска новых технических решений в области эффективности стерилизации воздушных фильтров. При экспериментальном изучении мембранных технологий на этапе подготовки стерильного воздуха для аэрации процесса глубинного культивирования вакцинных штаммов была опробована возможность применения металлокерамических фильтрующих систем

марки «МКФС-140» [23]. На момент данных исследований стерилизация воздуха осуществлялась посредством фильтрующих элементов тонкой очистки «ФЭТО-60», фильтрующий материал - ткань типа ФПП-15-1,5, разработанная академиком АН СССР И.В. Петряновым-Соколовым<sup>5</sup>. Применение данных элементов очистки имело ряд недостатков:

- малая эффективность очистки воздуха от частиц размером до 0,15 мкм;
- низкая механическая прочность фильтрующего полотна;
- критическое снижение эффективности при намокании фильтрующего полотна;
- гарантированный срок службы менее 6 месяцев;
- невозможность стерилизации фильтра насыщенным водяным паром.

На рисунке 4 показана микроскопическая структура пористого слоя фильтров «ФЭТО-60» и «МКФС-140».

Основу фильтрующих систем «МКФС-140» составляет полученный методом электрического формования фильтрующий материал – «НП-2». Он предназначен для тонкой и сверхтонкой очистки воздуха и газов от твердых сухих частиц, а также радиоактивных, токсичных, бактериальных и других высокодисперсных аэрозолей с начальной концентрацией не более 0,5 мг/м<sup>3</sup>. Материал «НП-2» при прохождении через него воздуха задерживает мелкие твердые частицы. Фильтрация осуществляется благодаря извилистым и многослойным порам, жесткому, фиксированному расположению вспененных металлических частиц. Фильтрующий эффект материала «НП-2» обеспечивает степень очистки воздуха от микробных клеток и соизмеримых по размеру частиц на 99,999 % [23].

<sup>4</sup> ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».

<sup>5</sup> Петрянов-Соколов Игорь Васильевич. <https://getsiz.ru/nasledie-petryanova-sokolova-r-110-letiyu.html> (дата обращения: 7.12.2018 г.).

Таблица 4 – Основные технические характеристики фильтров «ФЭТО-60» и «МКФС-140»\* [25]

Наименование технической характеристики, единица измерения	Марка фильтров	
	«ФЭТО-60»	«МКФС-140»
Материал фильтрующего элемента	Полиакрилвиниловое волокно	Мелкопористый вспененный никель
Габаритные размеры: высота, мм диаметр, мм	280 165	136 59
Масса, кг	2,000	0,393
Площадь фильтрующей поверхности, м <sup>2</sup>	1,500	~3,5
Номинальный объемный расход воздуха через фильтр, л/ч	60000	140000
Степень очистки воздуха от частиц, не менее 0,15 мкм, %	99,990	99,999
Возможность регенерации	Не предусмотрена	6 циклов (каждые 2 года эксплуатации)
Стерилизация насыщенным паром	Не предусмотрена	Возможна
Стерилизация химическим способом	Возможна	Возможна

\*Воздушные фильтры. ООО «Фильтрационные Технологии». Екатеринбург, 2016.

В таблице 4 приведены сравнительные данные, характеризующие фильтры «ФЭТО-60» и «МКФС-140».

Как следует из данных, приведенных в таблице 4, фильтрующие системы марки «МКФС-140» превосходят фильтры «ФЭТО-60» по ряду технических и эксплуатационных характеристик. Металлокерамические фильтры более прочные, коррозионностойкие, сопротивляются разрушению и противостоят резким колебаниям тепло- и электропроводности. Они характеризуются высокой и сравнительно простой регенерацией. Введение металлокерамических фильтров марки «МКФС-140» в конструкцию системы аэрации реакторов типа «БИОР-0,25» позволило сократить время подготовки оборудования к работе с 22 до 2 ч, а также увеличить срок эксплуатации фильтров с 2 до 12 лет [25].

Требования правил надлежащей практики производства ИЛП в области контроля исходного сырья и расширение номенклатуры препаратов, выпускаемых филиалом федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров), послужили причиной создания отдельного технологического участка для приготовления очищенной и апиrogenной воды.

В качестве основного оборудования для приготовления очищенной и апиrogenной воды была выбрана отечественная комбинированная

мембранная установка серии УВОИ-«М-Ф»<sup>6</sup>. Состав установки и получаемые иммунобиологические препараты показаны на рисунках 5 и 6.

Мембранные блоки первой и второй ступени очистки – главные элементы установки. Последовательная комбинация блоков (элементов) установки позволяет полностью очистить воду от взвешенных механических и коллоидных частиц, микроорганизмов, органических соединений и солей тяжелых металлов. Соли одно- и многовалентных ионов удаляются на 99 %. Автоматический непрерывный режим работы установки обеспечивает все производство ИЛП очищенной и апиrogenной водой в филиале федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров), удовлетворяющей требованиям МУ-78-113<sup>7</sup>. Конструктивно система водоподготовки в сборе с комбинированной мембранной установкой выполнена из полимерных материалов без застойных зон, что неизменно обеспечивает приготовление водных полуфабрикатов высокого качества. Себестоимость очищенной воды, полученной на мембранной установке, почти в 10 раз ниже себестоимости воды, приготовленной технологией дистилляции.

#### Обсуждение

Теоретические и экспериментальные исследования, выполненные сотрудниками

<sup>6</sup> Комбинированная мембранная установка серии УВОИ-«М-Ф». НПК «Медиана-фильтр». М.: 2008.

<sup>7</sup> МУ-78-113 «Приготовление, хранение и распределение воды очищенной и воды для инъекций».



**Рисунок 5 – Установка УВОИ-М-Ф**

**(1 – блок предварительной очистки воды; 2 – мембранные блоки первой и второй ступени очистки; 3 – ионообменный блок; 4 – блок стерилизующей фильтрации; 5 – блок управления с индикаторными приборами; 6 – емкость для очищенной воды. Фотография авторов)**

филиала федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров) в области промышленной микробиологии, позволили внедрить и существенно расширить спектр использования мембранного оборудования в производстве ИЛП [24, 25].

В настоящее время мембранные процессы используются нами в производстве чумной, сибиреязвенной, бруцеллезной и сапной вакцины, противосибиреязвенного иммуноглобулина и ряда диагностических препаратов. Применение методов фильтрации обеспечивает увеличение в два раза концентрации спор вакцинного штамма сибиреязвенного микроба СТИ-1 в споровой суспензии, одновременно снижая производственные потери.

Мембранный метод позволил повысить значения показателя биологической концентрации клеток в суспензиях вакцинного штамма чумного микроба, сократить продолжительность технологического процесса, высвободить при этом производственные площади путем демонтажа малоэффективного оборудования.

Испытания установки тангенциальной фильтрации «АСФ-020» при стерилизации

питательных сред в технологиях вакцинных препаратов подтвердили ее универсальность. Данный вид оборудования содействует более рачительному отношению к энергопотреблению и выступает альтернативой процессам термической стерилизации жидкостей, обеспечивая при этом сохранение их биологической и технологической полноценности.

В составе аппаратурно-технологической линии сывороточных лечебно-профилактических препаратов эксплуатировались стерилизующие мембраны, характеризовавшиеся низкой пропускной способностью. Данное обстоятельство выявило необходимость поиска новых технических решений, направленных на более рациональное использование полуфабрикатов и технологического оборудования. В этой связи конструкция фильтрующих модулей в виде эргономичных малогабаритных капсул с необходимой для выпуска иммуноглобулина противосибиреязвенного производительностью представлялась наиболее предпочтительной. Данный факт определил выбор оборудования для испытаний, а ход дальнейших экспериментов показал производственную пригодность, экономичность и эффективность капсул «Сартобран-РР».

Современные технологии изготовления фильтров, основу которых составляют



**Рисунок 6 – Иммунобиологические препараты, полученные в филиале федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров) с помощью описанных в статье технологий**

мелкопористые вспененные металлы, дали возможность опытным путем проверить их приемлемость для стерилизации технологического воздуха перед поступлением в биореактор. Эксперименты по применению металлокерамических фильтров, стерилизующих воздух, подаваемый для аэрации, показали снижение продолжительности подготовительных операций на 20 ч и повышение общих эксплуатационных возможностей системы.

В соответствии с техническим заданием, подготовленным специалистами филиала федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров), научно-производственной компанией «Медиана-фильтр» была создана комбинированная мембранная установка серии УВОИ-«М-Ф», предназначенная для приготовления очищенной и апиrogenной воды в технологиях ИЛП. Результаты комплексного опробования установки в составе аппаратурно-технологической линии изготовления чумной вакцины подтвердили возможности установки по обеспечению потребностей Филиала в очищенной и апиrogenной воде.

#### **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.

#### **Заключение**

Теоретические и экспериментальные исследования по внедрению метода тангенциальной фильтрации для разделения биологических смесей в производство иммунобиологических лекарственных препаратов, выпускаемых на базе филиала федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров), показали его высокую надежность и эффективность. Реализация мембранных технологий при стерилизации жидких сред предоставила ряд преимуществ по сравнению с термической стерилизацией. Применение металлокерамических материалов для фильтрации газовых фаз намного эффективнее и технологичнее применения тканевых фильтрующих материалов. Постадийная подготовка очищенной и апиrogenной воды заданного качества с применением, в том числе, мембранных методов, обеспечила соблюдение требований надлежащей практики вакцинного производства. Дальнейшие исследования по внедрению мембранных технологий целесообразно направить на решение проблемы обеззараживания отходов биотехнологических процессов.

**Список источников**

1. Елинов Н.П. Основы биотехнологии. СПб.: 1995.
2. Сазыкин Ю.Ю., Орехов С.Н., Чакалева И.И. Биотехнология / Под ред. Катлинского А.В. М.: 2014.
3. Бирюков В.В. Основы промышленной биотехнологии. М.: 2004.
4. Василенко Л.В., Никифоров А.Ф., Лобухина Т.В. Методы очистки промышленных сточных вод. Екатеринбург. 2009.
5. Дубяга В.П., Перепечкин Л.П., Каталевский Е.Е. Полимерные мембраны. М.: 1981.
6. Брок Т. Мембранная фильтрация. М.: 1987.
7. Мембраны и мембранные технологии / Под ред. чл. корр. РАН А.Б. Ярославцева. М.: 2013.
8. Орлов Н.С. Ультра- и микрофильтрация. М.: 2014.
9. Besnard L., Fabre V., Fetting M., et al. Clarification of vaccines: An overview of filter based technology trends and best practices // *Biotechnol Adv.* 2016. V. 34(1), P. 1–13. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.11.005.
10. Lutz H., Arias J., Zou Y. High concentration biotherapeutic formulation and ultrafiltration: Part 1 pressure limits // *Biotechnol Prog.* 2017 V. 33 (1), P. 113–124. doi: 10.1002/btpr.2334.
11. Emami P, Motevalian S.P., Pepin E., Zydney A.L. Purification of a Conjugated Polysaccharide Vaccine using Tangential Flow Diafiltration. *Biotechnol Bioeng.* 2018 doi: 10.1002/bit.26867.
12. Шлейкин А.Г., Панова Н.Е. Мембранные процессы в биотехнологии. СПб.: 2013.
13. Пименов Е.В., Дармов И.В., Кожухов В.В. и др. Актуальные проблемы совершенствования технологии асептического концентрирования при производстве МИБП // *Материалы юбилейной науч. конф., посвященной 70-летию образования НИИ микробиологии МО РФ*, 30 нояб.-1 дек. 1998 г. Киров, С. 324–325.
14. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: 1990.
15. Сибирская язва: актуальные проблемы разработки и внедрения медицинских средств защиты / Под ред. Г.Г.Онищенко, И.В.Дармова, С.В.Борисевича. М.: 2018.
16. Ежов А.В., Бирюков В.В., Мохов Д.А. и др. Возможность использования метода микрофильтрации в технологии вакцины чумной живой сухой // *Материалы Всероссийской научной конференции посвященной 80-летию основания ФГУ «48 ЦНИИ» Минобороны России*. Киров: ФГУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. 2008. Вып. 1. С. 313–316.
17. Лещенко А.А., Тетерин В.В., Лазыкин А.Г. и др. Экспериментальное обоснование возможности получения концентрата микробных клеток штамма *Yersinia pestis* EV методом микрофильтрации // *Биопрепараты*. 2014. № 1. С. 31–36.
18. Тихонов В.И., Рубан Е.А., Грязнева Т.Н. и др. Биотехнология / Под ред. акад. РАСХН Е.С. Воронина. СПб.: 2005.
19. Волова Т.Г. Биотехнология. Новосибирск. 1999.
20. Коваленко В.Н., Бирюков В.В., Ежов А.В. и др. «Холодная» сериализация сред высушивания в технологии производства чумной вакцины. Сборник научных трудов, посвященных 75- летию НИИ микробиологии МО РФ 2003. Киров. с.147.
21. Комиссаров А.В., Алешина Ю.А., Громова О.В. и др. Применение ультрафильтрации для концентрирования и очистки антигенов // *Проблемы особоопасных инфекций*. 2015, Вып. № 1. С. 79–84.
22. Комиссаров А.В., Комоско Г.В., Лещенко А.А. и др. Изучение процесса стерилизующей фильтрации жидкого противосибиреязвенного глобулина // *Биотехнология*. 2002. № 2. С. 66–74.
23. Прусак В.Н., Загнитько А.В., Никулин Е.А. и др. Многослойные металлические фильтрующие элементы для высокоэффективной очистки газов. Новые промышленные технологии. М.: 1994. Вып. 5. С. 38–40.
24. Дытнерский Ю.И., Каграманов Г.Г. Моделирование процесса фильтрации с помощью керамических мембран. М.: 2001.
25. Аршинов А.Н., Садовой Н.В., Косяков А.А. и др. Фильтры для высокоэффективной тонкой очистки технологического воздуха при культивировании микроорганизмов // *Биотехнология*. 1997. № 4. С. 27–30.

**Об авторах**

Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, 61000, Российская Федерация, г. Киров, Октябрьский проспект, д. 119.

*Лещенко Андрей Анатольевич.* Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела, д-р техн. наук, проф.

*Шаров Дмитрий Александрович.* Начальник научно-исследовательского отдела, канд. техн. наук.

*Бирюков Василий Васильевич.* Начальник научно-исследовательского отдела – заместитель начальника управления, канд. техн. наук.

*Косенков Иван Викторович.* Младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела.

*Погорельский Иван Петрович.* Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела, д-р мед. наук, проф.

*Лазыкин Алексей Геннадьевич.* Старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела, канд. биол. наук, доц.

*Ежов Андрей Владимирович.* Старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела, д-р мед. наук, старший научный сотрудник.

Багин Сергей Валерьевич. Научный сотрудник научно-исследовательского отдела, канд. техн. наук.

Логвинов Сергей Владимирович. Научный сотрудник научно-исследовательского отдела, канд. биол. наук.

Мохов Дмитрий Александрович. Научный сотрудник научно-исследовательского отдела, канд. биол. наук.

Крупин Владимир Викторович. Заместитель начальника научно-исследовательского отдела, канд. мед. наук.

**Контактная информация для всех авторов:** 23527@mil.ru  
**Контактное лицо:** Лещенко Андрей Анатольевич; 23527@mil.ru

## Membrane Technology in the Production of Immunobiological Preparations Produced by the Branch Office of the FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of Russia (Kirov)

A.A. Leshchenko, D.A. Sharov, V.V. Biryukov, I.V. Kosenkov,  
I.P. Pogorelsky, A.G. Lazykin, A.V. Ezhov, S.V. Bagin,  
S.V. Logvinov, D.A. Mokhov, V.V. Krupin

*Branch Office of the Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Oktyabrsky Avenue 119, Kirov 610000, Russian Federation*

The researchers of the Branch Office of the Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation (Kirov) organized theoretical and experimental studies on the introduction of a tangential filtration method for the separation of biological mixtures into the production of immunobiological preparations. The method of microfiltration in the tangential stream replaced the process of sedimentation at the stage of concoction of intermediate vaccines, reduced considerably the process time, and allowed to obtain suspensions from cultural liquid, substandard on an indicator of concentration of microbial cells. Along with this, the microfiltration method allowed to concentrate the cultures of *Yersinia pestis* of a vaccinal strain EV. In comparison with the centrifugal separation, the concentration of living microbial cells of a vaccinal strain of EV *Y. pestis* increased by one and a half times. The filtration in a tangential stream at the ASF-020 installation from the point of view of the production of the sporous product of anthrax vaccine STI-1 (in millions of doses), is 1.8 times more effective in comparison with the centrifugal separation. The membrane method allowed to reduce the duration of technological process. These membrane processes are used nowadays during the production of plague and anthrax vaccines, anthrax immunoglobulin, diagnostic medicines and during the sterilization of liquid nutrient mediums. This type of equipment for the sterilization of nutrient mediums can be considered as an alternative to the processes of the thermal sterilization of liquids and provides their biological and technological full functionality. Experiments on the use of the ceramic-metal filters sterilizing the air given for aeration, showed the decrease in duration of preparatory operations on 20 h and increase in the general operational opportunities of the system.

**Keywords:** *immunobiological preparation; membrane filtration method; equipment for deep cultivation of microorganisms; industrial cultivation of microorganisms; anthrax immunoglobulin; separation of biological mixtures; anthrax vaccine; tangential filtration; technological process; plague vaccine.*

**For citation:** *Leshchenko A.A., Sharov D.A., Biryukov V.V., Kosenkov I.V., Pogorelsky I.P., Lazykin A.G., Ezhov A.V., Bagin S.V., Logvinov S.V., Mokhov D.A., Krupin V.V. Membrane Technology*

*in the Production of Immunobiological Preparations Produced by the Branch Office of the FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of Russia (Kirov) // Journal of NBC Protection Corps. 2019. V. 3. № 2.P. 137–149.*

#### **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.

#### **References**

1. Elinov N.P. Introduction in biotechnology. SPb.: 1995 (in Russian).
2. Sazykin Yu.Yu., Orekhov S.N., Chakaleva I.I. Biotechnology / Ed. Katlinsky A.V. M.: 2014 (in Russian).
3. Biryukov V.V. Introduction in the industrial biotechnology. M.: 2004 (in Russian).
4. Vasilenko L.V., Nikiforov A.F., Lobukhina T.V. Methods of purification of industrial sewage. Yekateriburg. 2009 (in Russian).
5. Dubyaga V.P., Perepechkin L.P., Katalevsky E.E. Polymeric membranes. M.: 1981 (in Russian).
6. Brock T. Membrane filtration. M.: 1987 (in Russian).
7. Membranes and membrane technologies / Ed. A.B. Yaroslavtsev. M.: 2013 (in Russian).
8. Orlov N.S. Ultra- and microfiltration. M.: 2014 (in Russian).
9. Besnard L., Fabre V., Fettig M., et al. Clarification of vaccines: An overview of filter based technology trends and best practices // *Biotechnol Adv.* 2016. V. 34(1), P. 1–13. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.11.005.
10. Lutz H., Arias J., Zou Y. High concentration biotherapeutic formulation and ultrafiltration: Part 1 pressure limits // *Biotechnol Prog.* 2017 V. 33 (1), P. 113–124. doi: 10.1002/btpr.2334.
11. Emami P., Motevalian S.P., Pepin E., Zydney A.L. Purification of a Conjugated Polysaccharide Vaccine using Tangential Flow Diafiltration. *Biotechnol Bioeng.* 2018 doi: 10.1002/bit.26867.
12. Shleikin A.G., Panova N.E. Membrane processes in biotechnology. SPb.: 2013 (in Russian).
13. Pimenov E.V., Darmov I.V., Kozhukhov V.V. et al. Actual issues of the improvement of aseptic concoction technology during the microbiological drugs production // *Materials of the jubilee scientific conference, dedicated to the 70-th anniversary of the formation of the Scientific-Research Institute of Microbiology of the Ministry of Defence of the Russian Federation*, 30 November -1 December. 1998. Kirov, P. 324–325.
14. Lakin G.F. Biometrics. M.: 1990 (in Russian).
15. Anthrax: actual problems of the development of medical protection means / Eds. G.G. Onischenko, I.V. Darmov, S.V. Borisevich. M.: 2018 (in Russian).
16. Yezhov A.V., Biryukov V.V., Mokhov D.A. et al. Possibility of the use of microfiltration method in the technology of live dry plague vaccine // *Materials of All-Russian scientific conference, dedicated to the 80-th anniversary of the foundation of FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation.* Kirov: FSE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. 2008. Vol. 1. P. 313–316 (in Russian).
17. Leshchenko A.A., Teterin V.V., Lazykin A.G. et al. Experimental verification of the possibility of obtaining *Yersinia pestis* EV strain microbial cells by microfiltration method // *Biopharmaceuticals.* 2014. № 1. C. 31–36 (in Russian).
18. Tikhonov V.I., Ruban E.A., Gryazneva T.N. et al. *Biotechnology* / Ed. E.S. Voronin. SPb.: 2005 (in Russian).
19. Volova T.G. *Biotechnology.* Novosibirsk. 1999 (in Russian).
20. Kovalenko V.N., Biryukov V.V., Yezhov A.V. et al. «Cold» serilisation of drying mediums in plague vaccines production technologies. *Materials of the scientific conference, dedicated to the 70-th anniversary of the formation of the Scientific-Research Institute of Microbiology of the Ministry of Defence of the Russian Federation.* Kirov. P. 147 (in Russian).
21. Komissarov A.V., Aleshina Yu.A., Gromova O.V. et al. Use of ultra-filtration for antigene concoction and purification // *Problems of highly infectious diseases.* 2015, V. 1. P. 79–84 (in Russian).
22. Komissarov A.V., Komosko G.V., Leshchenko A.A. et al. Study of the process of sterilizing filtration of liquid anthrax immunoglobulin // *Biotechnology.* 2002. № 2. P. 66–74 (in Russian).
23. Prussakov B.N., Zagnitko A.V., Nikulin et al. Multilayer metal filter elements for highly effective gas purification. *New industrial technologies.* M.: 1994. V. 5. P. 38–40 (in Russian).
24. Ditnersky Yu.I., Kagramanov G.G. Filtration processes modelling with the ceramic membranes. M.: 2001 (in Russian).
25. Arshinov A.N., Sadovoy N.V., Kosyakov A.A. et al. Filters for the highly-effective fine purification of the process air during microorganisms cultivation // *Biotechnology.* 1997. № 4. P. 27–30 (in Russian).

**Authors**

Branch Office of the Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Oktyabrsky Avenue 119, Kirov 610000, Russian Federation.

*Andrey Anatolyevich Leshchenko.* Leading Researcher of the Scientific and Research Department. Doctor of Technical Sciences, Professor.

*Dmitry Alexandrovich Sharov.* Chief of the Scientific and Research Department. Candidate of Technical Sciences.

*Vasily Vasilyevich Biryukov.* Chief of the Scientific and Research Department – Deputy Head of the Unit. Candidate of Technical Sciences.

*Ivan Viktorovich Kosenkov.* Junior Researcher of the Scientific and Research Department

*Ivan Petrovich Pogorelsky.* Leading Researcher of the Scientific and Research Department. Doctor of Medical Sciences, Professor.

*Alexey Gennadievich Lazykin.* Senior Researcher of the Scientific and Research Department. Candidate of Biological Sciences.

*Andrey Vladimirovich Ezhov.* Senior Researcher of the Scientific and Research Department. Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.

*Cergey Valerievich Bagin.* Researcher of the Scientific and Research Department. Candidate of Technical Sciences.

*Sergey Vladimirovich Logvinov.* Researcher of the Scientific and Research Department. Candidate of Biological Sciences.

*Dmitry Alexandrovich Mokhov.* Researcher of the Scientific and Research Department. Candidate of Biological Sciences.

*Vladimir Viktorovich Krupin.* Deputy Head of the Department of the Scientific and Research Department. Candidate of Medical Sciences.

**Contact information for all authors:** 23527@mil.ru

**Contact person:** Leshchenko Andrey Anatolyevich; 23527@mil.ru

# Химическое оружие в ирано-иракской войне 1980–1988 годов.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019  
УДК 329(5-011.5); 329.3:355.5

## 2. Применение химического оружия в боевых действиях

М.В. Супотницкий, Н.И. Шило, В.А. Ковтун

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

Поступила 11.04.2019 г. Принята к публикации 17.06.2019 г.

Ирано-иракская война 1980–1988 гг. стала результатом геополитической ситуации, сложившейся в регионе Ближнего Востока после исламской революции 1979 г. в Иране. Непосредственным поводом послужили территориальные споры и отсутствие признанной обеими сторонами границы. При этом ни Ирак, ни Иран не были готовы к войне, не хотели ее в таких масштабах, в которых она произошла и не обладали химическим оружием. С самого начала война приняла затяжной характер. При этом Ирак пользовался широкой зарубежной поддержкой, Иран рассматривался «мировым сообществом» как «страна-изгой». К 1983 г. Ирак стал терпеть поражение от Ирана, имевшего значительно больше человеческие ресурсы. Поэтому ему на возмездной основе западными странами была оказана помощь в создании химического оружия, которое постепенно стало неотъемлемой частью планировавшихся иракским командованием наступательных и оборонительных операций. Благодаря поставляемым зарубежными, главным образом западными, фирмами технологиям, оборудованию и химикатам Ираком были наработаны промышленные количества иприта, табуна и зарина/циклозарина, начато производство VX. По ходу войны химическое оружие из оборонительного средства стало превращаться в наступательное. Война закончилась как химическая, все операции 1988 г., приведшие к окончанию войны, проводились Ираком с применением химического оружия. Иран также активно использовал химическое оружие в последний год войны. В ходе войны был выявлен ряд недостатков имевшихся мер и средств противохимической защиты. В частности, оказалось невозможно эффективно сортировать потоки раненых и пораженных ОВ, массово поступающих на этапы медицинской эвакуации. Обнаружилась неэффективность средств дегазации при массовом поступлении пораженных ОВ, из-за чего пораженные ипритом оказывались источниками контаминации медицинского персонала даже в западных клиниках. Выяснилось, что при применении Ираком «сухого иприта» оказалось неэффективным противоипритное снаряжение НАТО, поставляемое Ирану. Показали свою неэффективность и принятые схемы лечения пораженных табуном. Кроме того, нами было обнаружено, что опыт ирано-иракской химической войны активно изучается на Западе до настоящего времени.

**Ключевые слова:** ирано-иракская война; сернистый иприт; табун; химическая программа Ирака; химическое оружие; циклозарин.

**Библиографическое описание:** Супотницкий М.В., Шило Н.И., Ковтун В.А. Применение химического оружия в ирано-иракской войне 1980–1988 годов. 2. Применение химического оружия в боевых действиях // Вестник войск РХБ защиты. 2019. Т. 3. № 2. С. 150–174.

То, что локальные бои августа 1980 г. на ирано-иракской границе осенью могут перейти в полномасштабную восьмилетнюю войну, для руководства обеих стран оказалось полной неожиданностью. Да и сама история этой войны – пример того, как страны сначала втягивают в войну, потом не дают ее закончить, а потом объявляют ту или иную сторону агрессором в

зависимости от политической конъюнктуры. Ни у Ирака, ни у Ирана не было планов на применение химического оружия. Ни та, ни другая сторона перед войной к химической войне готова не была. Химическое оружие на поле боя оказалось востребованным при обстоятельствах, не прогнозируемых до войны, но сложившихся уже в ходе боевых действий. Если учесть, что ирано-

иракская война остается до настоящего времени самой масштабной и длительной из всех войн, развязанных после окончания Второй мировой войны, и ее можно рассматривать как модель будущих войн между крупными державами, обладающими сходными военными возможностями, то применение химического оружия в такой войне не представляется нам таким уж невозможным и в XXI в.<sup>1</sup>

*Цель работы* – показать причины, вызвавшие возвращение химического оружия на поля сражений во время ирано-иракской войны 1980–1988 гг. и его роль в ходе боевых действий.

Статья представляет собой вторую часть работы, посвященной применению химического оружия в ходе ирано-иракской войны 1980–1988 гг.<sup>2</sup> При ее подготовке использовались официальные документы и материалы ООН, рассекреченные документы ЦРУ, монографии отечественных и зарубежных авторов, публикации в научных журналах и периодической печати, а также другие открытые источники.

**Причины войны.** До Первой мировой войны большинство современных государств Ближнего Востока были территориями вилайетов

(провинций) Османской империи (Ирак, Сирия, Иордания, Ливан) или ее вассальными владениями (Египет, Катар и др.). Ирак как государство создан британцами в 1920 г. на территории трех бывших вилайетов Османской империи – Багдада, Басры и Мосула. В 1921 г. его провозгласили королевством. В 1932 г. Ирак получил формальную независимость от Великобритании и вступил в Лигу Наций. Первоначально граница между Ираном<sup>3</sup> и Ираком определялась как граница между Османской империей и Ираном в соответствии с Эрзерумским договором 1847 г.<sup>4</sup> [7].

Причины возникновения войны 1980–1988 гг. заложены в последние три века истории Ближнего Востока. К ним, прежде всего, относятся следующие:

- длительное три столетия противоборство между Османской империей и Ираном<sup>5</sup>;
- отсутствие делимитированной границы между этими странами;
- нерешенная курдская проблема;
- унаследование шиитским населением Ирака суннитской элиты Османской империи.

Поэтому трения между иранцами и новой иракской нацией разгорелись почти сразу же

<sup>1</sup> При подготовке данной работы мы обратили внимание на сохраняющийся интерес к истории этой войны у американских и израильских историков [1–5]. Особенный интерес вызывает поведение иранских лидеров во время крупного вооруженного конфликта, практика принятия решений иранским командованием, проявление иранскими командирами оперативного и тактического уровня гибкости и инициативы в бою [5]. Анализ составленного в 1988 г. и рассекреченного в 2010 г. аналитического документа ЦРУ показал, что химическая составляющая на протяжении всей войны тщательно изучалась американской разведкой в аспектах эффективности химического оружия, надежности имеющихся средств химической защиты и схем лечения пораженных ОВ [4].

<sup>2</sup> В первой работе рассматривалась подготовка Ирака к химической войне [6].

<sup>3</sup> На протяжении многотысячелетней истории своей государственности Иран неоднократно менял название. В отечественной литературе принято либо сохранять его современное название вне зависимости от того, о каком историческом периоде идет речь, либо именовать по названию правящей династии – государство Ахеменидов, Сасанидов, Сефевидов, Зендов, Каджаров и т.д. В настоящей работе мы придерживаемся первого варианта, поскольку для целей и задач настоящего исследования нет специальной необходимости уточнять, при какой именно правящей династии случилась очередная война.

<sup>4</sup> В мае 1847 г. в Эрзеруме был подписан договор о границе между двумя государствами. Согласно ему, в частности, территория Курдистана (досл. перс. «страна курдов», однако под этим топонимом следует понимать не политическое и государственное образование, а определенную территорию, населенную определенным народом) была в очередной раз поделена между Ираном и Османской империей. Была создана специальная комиссия для демаркации границы. В рамках ее работы в начале 1914 г. представители Российской, Британской и Османской империй и Ирана собрались в иранском городе Мохаммера, откуда затем и начали разграничительные работы. В результате этих работ на протяжении 1780 км от полуострова Фао (устье реки Шатт-эль-Араб) до Большого Арарата почти не осталось ни одного неясного пункта. Ирану достались порты Мохаммера (Хорремшехр), Абадан (Хызр) и Хосровабад, а также весь восточный берег реки. Договор был истолкован османской стороной как означающий, что река останется под османским суверенитетом. Однако граница, размеченная в 1914 г. смешанной четырехсторонней разграничительной комиссией, не была закреплена документально вследствие начавшейся мировой войны [8].

<sup>5</sup> Только за период с 1514 г. по 1823 г. между этими государствами произошло 9 войн. Они велись за захват стратегических и торговых путей, проходивших через Месопотамию и Закавказье, и объяснялись в значительной степени стремлением Ирана получить беспрепятственный доступ к Средиземному морю. На определенном этапе это противостояние двух примерно равных по силе государств позднего средневековья приобрело религиозную окраску. Османские султаны объявили себя преемниками багдадских халифов и, как следствие, идейными наследниками «первых праведных халифов» времен раннего ислама. Таким образом, Османская империя, несмотря на многонациональный и поликонфессиональный характер, четко воспринималась как государство суннитское. В Иране же после прихода к власти династии Сефевидов, которые сами были шиитами, стал активно распространяться именно этот толк ислама, который в конце концов стал своего рода «государственной религией». В настоящее время шиитами является подавляющее большинство населения страны.

после образования Ирака. Иранцы оспаривали условия Эрзерумского договора 1847 г., утверждая, что границу с Ираком от запада Хорремшехра до Персидского залива следует изменить на тальвег реки Шатт-эль-Араб (то есть на линию над самой глубокой частью русла реки)<sup>6</sup>. Иракцы не согласились. Дебаты и переговоры прекратились в 1937 г. после заключения при британском посредничестве нового договора между странами о правилах судоходства по реке Шатт-эль-Араб<sup>7</sup>. Но иранцы вскоре поняли, что их обманули. Тальвег был проведен как граница между Ираном и Ираком, но только вблизи иранского портового города Абадан. В другом месте граница осталась такой же, как ранее прослеженная вдоль восточного берега реки на отметке низкого уровня воды. К тому же новый договор оставил иракцам контроль над денежным сбором, сбором пошлин и другими административными вопросами. По сути, Ирак сохранил почти полную юрисдикцию в отношении реки Шатт-эль-Араб [1].

После ухода в конце 1960-х гг. британцев из Ирака мирное сосуществование обеих стран закончилось. Намерение Великобритании вывести свои военные базы с территорий восточнее Суэца, уменьшение прямой советской угрозы Ирану после значительного улучшения ирано-советских отношений в начале 1960-х гг., а также рост нефтяных доходов, связанных с высокими ценами на нефть, вызвали у иранского шаха Мохаммеда Резы Пехлеви (1919–1980) рост амбиций, направленных на утверждение позиции Ирана как ведущей державы в Персидском заливе.

Шах считал, что у страны, чья государственность только по письменным источникам насчитывает почти 5 тыс. лет, есть моральные, исторические и геополитические обязательства обеспечить стабильность в этом регионе на благо всего мира [2].

Иран вновь потребовал права на свободное судоходство по реке, с чем не желал мириться Ирак, причем у него была «своя правда». Иранское побережье Персидского залива составляло 1995 км, у Ирака – 40 км участка мелкой дельтовой береговой линии, что мешало Ираку строить терминалы и увеличивать экспорт нефти. Река Шатт-эль-Араб для Ирака – единственный выход в Персидский залив. Однако, чувствуя свою силу, Иран в апреле 1969 г. расторг договор 1937 г. с Ираком о правилах судоходства по реке Шатт-эль-Араб. При полном игнорировании иракских угроз 24 апреля 1969 г. иранское торговое судно в сопровождении иранских боевых кораблей прошло через спорные воды Шатт-эль-Араба в иранские порты, не платя пошлины Ираку и не поднимая иракского флага, как того требовал договор 1937 г., Ирак не решился остановить иранские корабли, но начал развертывание военных сил вдоль реки [2, 7]. Так Иран «де факто» установил новый статус реки, приведший впоследствии к большой войне. К тому же в Тегеране знали, как усложнить жизнь Ираку настолько, чтобы пограничный спор о судоходстве по реке Шатт-эль-Араб для иракских властей казался мелким недоразумением. В запасниках его стратегии непрямых действий находилась курдская проблема<sup>8</sup>.

<sup>6</sup> Река в Ираке и Иране, образующаяся при слиянии Тигра и Евфрата у иракского города Эль-Курна. Течет на юго-восток сначала по территории Ирака, потом, после города Абу – по границе между Ираком и Ираном. Впадает в Персидский залив у иракского города Эль-Кышла. Длина – 195 км. Шатт-эль-Араб – это арабское название (ар. досл.: «Водный путь арабов»), в Иране она называется Эрвендруд (перс. досл.: «Быстрая река»).

<sup>7</sup> Ирано-иракский договор 1937 г. о границах подписан в Тегеране министрами иностранных дел Ирака и Ирана. Он должен был ликвидировать разногласия между Ираном и Ираком о границе по реке Шатт-эль-Араб. Ирак, ссылаясь на Эрзерумский договор 1847 г., установивший границу по левому берегу реки Шатт-эль-Араб, и считая себя законным правопреемником Османской империи на этой территории, претендовал на обладание всеми ее водами. Между тем Иран отказывался признать эту претензию Ирака, отмечая, что безраздельное господство последнего в водах Шатт-эль-Араба ставит выход иранских судов в Персидский залив в зависимость от Ирака. Договор 1937 г. признал старую границу по левому (восточному) берегу реки Шатт-эль-Араб, подтвержденную двусторонним разграничением 1913–1914 гг., за исключением участка против острова Абадан, где граница устанавливалась по середине течения реки. При этом договор объявлял воды Шатт-эль-Араба свободными для плавания торговых судов всех национальностей и для военных судов обеих договаривающихся сторон [9].

<sup>8</sup> Курды – народ, компактно проживающий в настоящее время на территории восточной Турции (так называемый Северный Курдистан), западного Ирана (так называемый Восточный Курдистан), северного Ирака (так называемый Южный Курдистан) и северной Сирии (так называемый Западный Курдистан). Кроме того, многочисленные курдские общины существуют в Ливане, Армении и (в диаспоре) – в Западной Европе (в первую очередь в Швеции и в Германии) и США. У курдов сохраняются устойчивые родоплеменные отношения. Говорят на курдском языке (индоевропейская семья, иранская группа, западная подгруппа), в котором выделяются несколько крупных диалектов или диалектальных групп (некоторые лингвисты даже выделяют их в отдельные языки). Письменность – на основе арабского алфавита, приспособленного под фонетический строй курдского языка, и модифицированной с теми же целями латиницы. По вероисповеданию – мусульмане (сунниты и шииты) и йезиды (йезидизм является единственной «национальной курдской религией», причем у самих йезидов этноконфессиональная самоидентификация может (хотя не обязательно) превалировать над собственно курдской). Курды являются типичным «разделенным народом». Собственной независимой государственности у курдов не сложилось – средневековые курдские княжества Ардалан, Хакяри и т.д. формально были вассалами Ирана и Османской

После свержения монархии в 1958 г. и зверского убийства короля Фейсала II (1935–1958) с семьей новые власти Ирака оказались в изоляции, потеряв доверие как западных стран, так и арабских государств ближневосточного региона (включая Египет и Сирию). Шах воспользовался создавшимся положением для укрепления собственных позиций в регионе и предложил влиятельному курдскому лидеру Мустафе Барзани (1903–1979) использовать Иран как базу для подготовки антиправительственного восстания<sup>9</sup>. Эта политика получила одобрение в странах Запада, где нефтяное лобби рассчитывало на получение доступа к нефти из месторождений районов Мосула и Киркука после создания «независимого Курдистана»<sup>10</sup>. Курдский вопрос стал основным дестабилизирующим фактором в иракской внутренней политике на долгие годы [10].

Власти Ирака не могли пойти не только на отделение курдских районов, но и даже на их автономию из опасения потерять регион, где находятся две трети нефтяных запасов и наиболее плодородные земли. В конце 1969–начале 1970 г. в курдских районах без особого успеха сражались 4 из 6 иракских дивизий. Курдская проблема превратилась для Багдада в постоянную «головную боль», которая истощала страну и угрожала ей распадом на три образования – курдское, шиитское и суннитское<sup>11</sup>. В 1970 г. иракское правительство пошло на беспрецедентные уступки кур-

дам с автономией в перспективе, что обещало прекращение войны. Но 1 июня 1972 г. Ирак национализировал Иракскую нефтяную компанию (англ. Iraq Petroleum Company), принадлежавшую нескольким западным странам, которая владела почти всем национальным производством нефти в Ираке. Национализация нефтяной отрасли была и по курдской «верхушке», так как с обретением автономии они сами рассчитывали ею распоряжаться. К тому же лидер Демократической партии Курдистана Мустафа Барзани не без оснований предполагал, что Саддам хочет его убить, и стал искать контакты с Ираном и его союзниками. Война на севере страны вспыхнула с новой силой [7].

На этот раз для Ирака она оказалась еще более провальной, чем предыдущая. Барзани оказывали помощь, кроме Ирана, Сирия, Израиль и США. Военная ситуация совсем стала плохой, когда в январе 1975 г. два полка иранской армии начали боевые действия на стороне курдов. Экономическое бремя подавления курдского восстания могло привести страну к экономическому краху. Тогда же обострилась обстановка на границе с Сирией. В 1975–1976 гг. Сирия и Ирак были близки в войне за распределение воды из Евфрата и прямого вмешательства Сирии в ливанский конфликт [2].

Поэтому 5 марта 1975 г. Ирак подписал с Ираном так называемое Алжирское соглашение,

империи. Впоследствии все зачатки курдской государственности были подавлены, а курдские территории «проглочены» более сильными соседями. За подробностями этнической истории курдского народа отсылаем читателей к специальным работам. После завершения Первой мировой войны по Севрскому договору 1921 г., оформившему раздел арабских и европейских владений Османской империи, предполагалось создать государство Курдистан, но в Лозаннском мирном договоре 1923 г. под давлением окрестностей к тому времени Турции о нем было «забыто» [7].

<sup>9</sup> Курдский вопрос в начале Второй мировой войны использовали британцы для давления на Иран, опасаясь, что он может вступить в войну на стороне Германии. Однако после начала Второй мировой войны один к одному повторилась история, которая уже имела место во время Первой мировой войны – Иран объявил о нейтралитете и этот нейтралитет был нарушен, причем не Ираном, а союзниками. Союзники, опасаясь возможной прогерманской ориентации Тегерана, вторглись в страну с двух сторон, Великобритания – с юга, СССР – с севера. После этого Реза-шах Пехлеви, объявив, что: «Народ всегда знал меня как самостоятельного шаханшаха, хозяина своей воли, сильного и стоящего на страже интересов своих и страны, и именно из-за этой репутации, доверия и уважения народа ко мне я не могу быть номинальным падишахом захваченной страны и получать указания из рук русского или английского младшего офицера» (Цит. по: Арабаджян З.А. Иран. Власть, реформы, революции. М., 1991. С. 56), передал корону сыну Мохаммаду Резе и уехал из страны. Совместная британско-советская оккупация сохранялась до конца войны, СССР вывел войска в 1946 г. После войны Барзани и его вооруженные отряды пытались использовать американские и британские спецслужбы для давления на Турцию, Ирак и Иран. Но из-за опасности быть публично повешенным в 1947 г. на площади Чарчара в Мехабаде Барзани бежал в СССР, где его использовали уже для противодействия британским и американским интересам на Ближнем Востоке. Сделать курдов своим стратегическим союзником СССР не удалось [11]. После смерти Мустафы в 1979 г. в США Демократическую партию Курдистана возглавляет его сын Масуд. В настоящее время курдский вопрос используют в своих целях американцы.

<sup>10</sup> Создание «Великого Курдистана» в 1970–1980-е гг. осуществлялось в рамках «Плана Льюиса» [7]. Его предложил американский историк ислама Бернард Льюис (англ. Bernard Lewis; 1916–2018). План предполагал разрушение всех легитимных государств на Ближнем Востоке. Каждое государство должно было быть разделено на фрагменты в соответствии с национальностью, религией, философской школой, сектой. К этому плану был подготовлен набор карт всех государств, подлежащих раздроблению (см. [12] и <http://313news.net/news/a-8024.html>, дата обращения: 21.02.2019).

<sup>11</sup> Шииты составляли от 55 до 65 % от общего населения Ирака без учета курдов, представляющих собой отдельную этноконфессиональную группу, составляющую около 20 % населения [10].

по которому граница между странами была смещена с иранского берега на средину фарватера пограничной реки Шатт-эль-Араб. Тем самым Ирак признал за Ираном доминирование в Персидском заливе. В ответ шах приказал отвести иранские войска обратно в Иран, после чего через две недели курдское сопротивление было подавлено иракской армией. Барзани со своими людьми ушел в Иран [7].

После заключения Алжирского соглашения отношения между Ираком и Ираном стали улучшаться. Саддам прекратил деятельность в стране иранских оппозиционных элементов и выслал из страны наиболее опасного для шаха оппозиционного религиозного деятеля – имама Сейида Рухоллу Мусави Хомейни (1902–1998). Благодаря мировому нефтяному буму и умелому управлению экономикой годовой доход Ирака от экспорта нефти возрос с 1 млрд долл. в 1972 г. до 26 млрд долл. в 1980 г. В стране открывались новые университеты, строились заводы, дороги, проводилось перевооружение армии<sup>12</sup>. К началу 1980-х гг. Ирак стал, наряду с Египтом, наиболее развитым государством арабского мира [7].

Шах соблюдал Алжирское соглашение. Его деятельность была сосредоточена на проведении внутренних реформ, названных «Белой революцией шаха и народа». Их цель – резкий рост экономики, образования и науки, переход страны в ранг индустриальных высокоразвитых государств мира. Шах постепенно и осторожно ограничивал деятельность западных нефтяных компаний. Доходы от нефти шли на экономику, на перевооружение армии, на повышение уровня жизни населения. Однако у реформ были и обратные стороны, одна из которых – резкая поляризация общественных и политических настроений. С одной стороны, либеральная интеллигенция и левые политические силы требовали демократии, расширения прав и свобод. С другой стороны, активизировались

религиозные круги, требовавшие исламизации страны. Они опирались в основном на те слои населения, которые не вписались в реформы 1970-х гг. и для которых привычные законы шариата<sup>13</sup> и исламское правление казались более справедливой альтернативой «произволу коррумпированных властей». Недовольство населения подпитывалось гневными текстами имама Хомейни. Власть обвинялась в безбожии, в поддержке США и Израиля. Начались столкновения противников и сторонников шаха. Появились сакральные жертвы. Брожение охватило и армию. Осенью 1978 г. в антишахских акциях приняли участие миллионы иранцев. В начале января 1979 г. шах покинул Иран, 1 февраля 1979 г. на родину из Парижа вернулся имам Хомейни, 11 февраля монархия была свергнута<sup>14</sup> [14].

Для Ирака и лично Саддама ситуация коренным образом поменялась. Новой власти в Иране уже не нужен был тальвег реки Шатт-эль-Араб. Речь шла об экспорте исламской революции в Ираке и в страны Залива. От Саддама требовалась только его голова, в прямом смысле. В июне 1979 г. Тегеран развернул агитацию среди населения Ирака, в первую очередь среди шиитов, с призывом свергнуть «безбожный» режим Саддама и партии БААС. Через тайные каналы в подпольные шиитские организации в Ирак потекли деньги. Вновь к мятежу стали подстрекать курдов. В апреле 1980 г. было совершено покушение на иракского вице-преьера и министра информации. Экстремисты из подпольных военизированных шиитских организаций убивали правительственных чиновников десятками, в мае они приступили к диверсиям на военных объектах [5].

Власти на террор шиитских боевиков ответили репрессиями и депортациями, но шиитская проблема обострялась. Для суннитской верхушки Ирака она была гораздо опаснее, чем курдская<sup>15</sup>. Курды – этническое меньшинство,

<sup>12</sup> При Саддаме в Ираке открылись 8 университетов, более 100 ВУЗов и лицеев и тысячи школ – больше, чем в любой другой из арабских стран. Благосостояние рядового иракца в начале 1970-х гг. росло примерно на 100 % в год и поддержка Саддама в народе была действительно высока [13].

<sup>13</sup> Недовольство «вестернизацией» (перс.: «гарбзадеги» – «низкопоклонство перед Западом») и особенно активным проникновением в Иран западной массовой культуры охватывало не только духовенство, но и интеллигенцию, в том числе и левого направления. Хотя на самом деле процессы вестернизации и, условно говоря, «секуляризации» в Иране в первой половине XX в., в 1920–1930-е гг., шли гораздо более активно, чем во второй половине столетия. И если Реза-шах Пехлеви мог публично отхлестать нагайкой духовное лицо за то, что оно осмелилось сделать шахине замечание за слишком «свободную» одежду, то его сын и наследник такого себе не позволял и относился к исламской религии с гораздо большим почтением (что, впрочем, его не спасло). Поиски же «своего особого пути» и «корней» в доисламской истории характерны для Ирана на протяжении всего XX в.

<sup>14</sup> Более подробно об этих событиях можно прочитать в работе А.П. Агаева [15]. В целом же об исламской революции в Иране, ее причинах и ходе событий существует весьма обширная специальная литература, в том числе на русском языке, к которой мы и отсылаем всех, интересующихся этой темой.

<sup>15</sup> То, что не удалось сделать Ирану в ходе восьмилетней войны, доделали США и их союзники, превратив Иран в одну из самых влиятельных держав на Ближнем и Среднем Востоке. Сначала своими руками они уничтожили всех врагов Ирана на восточных и западных границах страны, создав врагов для себя. Первыми США ликвидировали противников Исламской республики на ее восточных границах, т.е. в Афганистане (2001 г.), а затем на западных, сметая режим суннита Саддама и отстранив от власти в Ираке других суннитских лидеров (2003 г.),

проживавшее на окраине Ирака. Шиитское население составляло основную часть арабской нации и занимало центральные регионы страны. Духовная экспансия Ирана грозила перерасти в восстания в шиитских районах страны. Имам Хомейни 9 июня 1980 г. призвал иракских шиитов сбросить «безбожную» власть в Ираке, 11 июня иранский президент Аболь Хасан Банисадр предупредил Саддама, что в случае ухудшения обстановки на границе Иран объявит Ираку войну. Министр обороны Ирана Мустафа Чамран Савеги (1933–1981) публично подтвердил готовность иранской армии к войне с Ираком. В августе на ирано-иракской границе начались бои с применением танков, артиллерии и авиации. Исполняющий обязанности начальника Генерального штаба Ирана 14 сентября объявил, что его страна больше не будет соблюдать Алжирское соглашение 1975 г. [2]; 17 сентября Саддам заявил об отказе Ирака от Алжирского соглашения [7].

Когда к иранской границе стали прибывать иракские войска, иранское руководство наконец-то осознало, что своим революционным энтузиазмом накликало войну. Имам Хомейни 20 сентября созвал Совет национальной безопасности. Генералы высказали свои опасения по поводу неготовности Ирана к войне. Единственным решением, принятым по итогам шестичасового заседания, стало решение о начале мобилизации 120 тыс. резервистов [17].

**Ошибочные расчеты сторон накануне войны.** Для обеих стран масштабная война стала неожиданностью, причем началась она в момент, неудачный для каждой из них. Угроза войны с «безбожным» Ираком нужна была новым властям Ирана для консолидации общества, расколотого революционными событиями, но только угроза, а не сама война.

Иран к войне не был готов. Высший и средний офицерский состав был выбит чистками прошахских элементов<sup>16</sup> и заменен на «стражей исламской революции»<sup>17</sup>. Из-за санкций США иранцы не могли рассчитывать на поставку запасных частей и боеприпасов к имеющемуся у них оружию, в основном американскому. Поэтому имам Хомейни рассчитывал свергнуть суннитскую верхушку Ирака восстанием шиитского большинства населения, т.е. без большой войны. Такая простая схема строилась на ложной информации, которую имам получал от ведущих иракских изгнанников и диссидентов, таких как иракский шиит Саид Бакир аль-Хаким (1939–2003)<sup>18</sup>, выдававших желаемое за действительное [5]. Но иракские шииты сохраняли верность правительству на протяжении всего периода войны. Объяснялось это тем, что, будучи разделенными на многочисленные племена и кланы, шииты не могли выступать как единая оппозиционная сила. Кроме того, шииты разделяли опасения своих соотечественников-суннитов за свою жизнь в случае победы Ирана. Важную роль в их лояльности Саддаму играла и национальная идентичность, все-таки они все были иракцами, так что в данном случае государственная идентичность уверенно преваляровала над конфессиональной<sup>19</sup> [18]. Самая большая ошибка имама Хомейни и его соратников заключалась в том, что, не будучи готовыми к войне, они постоянно провоцировали Ирак своими угрозами ее начать.

Эти угрозы серьезно воспринимались в Багдаде. Если бы Саддам заранее планировал нападение на Иран, он воспользовался бы хаосом и смутой конца 1979–начала 1980 гг. Поставленный перед фактом надвигающейся войны, Саддам смог лишь правильно выбрать

по сути передав ее Тегерану. Потерявшие власть и влияние иракские сунниты стали ядром Исламского государства (организация запрещена в России), а проиранские боевики-шииты убили тысячи американских солдат в Ираке. Но и этого союзникам показалось мало. В качестве «бонуса» для Ирана они еще расчистили «санитарный кордон», ограничивающий иранское проникновение на территории сирийских и ливанских врагов Израиля и через южный Ирак к границам Саудовской Аравии. В 2011 г. был уничтожен еще один конкурент Ирана в споре за лидерство в исламском мире – Муаммар Каддафи и смещен борющийся с иранским усилением на Ближнем Востоке многолетний друг США президент Египта Хосни Мубарак [16].

<sup>16</sup> В период с февраля по сентябрь 1979 г. около 85 старших офицеров были казнены и еще сотни (включая всех генерал-майоров и большинство бригадных генералов) заключены в тюрьму или были вынуждены уйти в отставку. К сентябрю 1980 г. из иранской армии было изгнано около 12 тыс. офицеров. Много военнослужащих было убито во время и после революции; призыв на военную службу не проводился [2].

<sup>17</sup> Корпус стражей Исламской революции (сокр. КСИР, перс.: «Сепак-э пасдаран-э энгелаб-э эслами») – элитное иранское военно-политическое формирование, созданное лидером революции имамом Хомейни в мае 1979 г. Целями его были названы «защита исламской революции в Иране и содействие ее распространению в мире на основе подлинно исламской идеологии». Комплектовался, как правило, из представителей городских низов по рекомендации представителей духовенства. К началу войны с Ираком он насчитывал около 60 тыс. человек.

<sup>18</sup> Был высокопоставленным иракским шиитом и лидером Высшего совета по исламской революции в Ираке (ВСИР). Провел более 20 лет в Иране и вернулся в Ирак в 2003 г. Вскоре был взорван в Наджафе бомбой, заложеной в автомобиль бывшим членом партии БААС. Вместе с ним погибло еще как минимум 75 человек.

<sup>19</sup> Поскольку иракские шииты не восстали против режима Саддама, Тегеран не испытывал угрызений совести, нанося ракетные и бомбовые удары по иракским городам в начавшейся в 1984 г. «войне городов» [17].

момент для ее начала – революционные события и гражданское противостояние в Иране. Стратегическое развертывание и сосредоточение войск на границе с Ираном проводилось скрытно с весны 1980 г. под видом маневров и летних учебных сборов резервистов. О решении начать войну Саддам объявил на встрече с армейским руководством в июле 1980 г. Времени на подготовку войны было мало. Поэтому план наступления иракским командованием был разработан на основе уже имевшегося в архивах плана 1941 г., подготовленного тогда, когда Ираком управляли британцы, а шах Ирана склонялся на сторону Германии. Ложная информация о военно-политической обстановке в Иране позволила Саддаму надеяться, что предстоящая военная кампания продлится несколько недель и завершится блестящей победой Ирака над иранской армией. Ирак вернет реку Шатт-эль-Араб и присоединит богатую нефтью иранскую провинцию Хузестан<sup>20</sup> [7]. Однако ход войны показал, что Саддам, как и имам Хомейни, был введен в заблуждение собственными амбициями, своей агентурой и некой третьей стороной конфликта.

После вторжения иракских войск в провинцию Хузестан, арабское население не выступило против иранских властей. Уверенность Хусейна в низкой боеспособности иранской армии основывалась на агентурных данных и данных, предоставленных беженцами из Ирана (напрямую или через США и Израиль), которые не только носили субъективный характер, но и содержали заведомо ложную информацию о противнике<sup>21</sup>. Некоторые исследователи полагают, что ЦРУ специально подбрасывало такую дезинформацию с целью убедить Хусейна в превосходстве иракских вооруженных сил над иранскими и тем самым спровоцировать его на развязывание вооруженного конфликта с враждебно настроенным по отношению к США и Израилю режимом на Ближнем Востоке [18, 19]. Ловушка войны захлопнулась после объявления имамом Хомейни «джихада» (здесь – «священной войны») против «предателя и врага ислама Саддама Хусейна», когда в иранскую армию и КСИР стали вступать тысячи желающих сражаться добровольцев. Теперь ее уже нельзя было быстро закончить.

**Силы сторон накануне войны**<sup>22</sup>. В течение 1970-х гг. шах вооружал армию передовыми западными системами оружия. Ирак постепенно

отходил от советского вооружения, предпочитая западное – по мнению Саддама, более совершенное [7]. Мобилизационный потенциал в Иране – 2 млн. человек, в Ираке – 650 тыс. Это давало Ирану определенные преимущества, особенно возможность в течение длительного времени комплектовать воинские подразделения по штатам военного времени [2].

По численности личного состава иранская армия во времена шаха превышала иракскую (285 тыс. против 190 тыс.), но количество боевых подразделений и основные системы вооружений примерно соответствовали друг другу. У Ирака – 10 дивизий: бронетанковые формировались по советским штатам, механизированные – по британским. Дивизии были сведены в 3 корпуса. У иранцев – 6 более крупных дивизий, по численности соответствовавших американским, что давало им большую ударную силу. Они были объединены в три полевые армии. К началу войны армия Ирана сократилась примерно до 150 тыс. человек, тогда как численность иракской армии составляла 200 тыс. человек. Иракская армия с момента падения шаха увеличила количество дивизий до 12 (добавив две механизированные дивизии) и сформировала две отдельные бригады. Оперативная численность иранской армии сократилась до шести дивизий, которые, вероятно, были эквивалентом бригад. Иран едва ли мог развернуть против иракской армии половину из своих 1735 танков, 1735 бронированных машин и 1000 артиллерийских орудий. Но и Ирак не мог бросить на фронт все свои основные системы вооружений (2750 танков, 2500 бронированных машин и около 920 артиллерийских орудий), так как часть их ему нужно было держать на границе с Сирией, Турцией и в курдских районах [2].

Революционные ВВС уступали иракским. В боеспособном состоянии находилось не более половины парка самолетов ВВС Ирана, насчитывавшего при шахе 447 машин, в том числе 66 современных на тот момент F-14. В распоряжении иракских ВВС находилось около 339 боевых самолетов, из них 140 современных на тот момент – Су-20 и МиГ-23. Военное превосходство Ирана сохранялось только в ВМС [2].

Качество военного руководства было примерно на одном уровне, отражавшем принципы личной верности и родства. Качество

<sup>20</sup> До 1925 г. эта территория проживания арабских племен называлась аль-Ахваз и находилась под британским протекторатом. Затем она попала под юрисдикцию Ирана. На территории провинции Хузестан расположено 70 % иранских нефтяных месторождений и значительный массив нефтехимических предприятий. Одновременно Хузестан является сельскохозяйственной житницей Ирана. На иракских картах провинция обозначается как Арабистан. В провинции никогда не было сильных сепаратистских движений.

<sup>21</sup> Как выяснилось позже, израильская разведка через бывших генералов шаха Ирана, бежавших в Ирак после революции, снабжала Багдад ложной информацией о состоянии иранских вооруженных сил [7].

<sup>22</sup> Цифровые данные приведены по работе Е. Karsh [2].

призывников в обеих странах оказалось низким, быстро осваивать современное оружие они были не в состоянии. Как следствие, несмотря на массивную консультативную помощь поставщиков оружия (в основном США и Советский Союз<sup>23</sup>), обе страны не могли эффективно использовать поставленное им современное оружие [2].

**Химическое оружие Ирака и Ирана до войны.** Химическим оружием не обладали обе стороны. Ирак начал разработку химического оружия в начале 1970 гг., стремясь создать противояс ядерному и химическому оружию Израиля. В 1971 г. в северо-восточном пригороде Багдада был создан химический лабораторный комплекс ар-Рашад (Al Rashad), где проводился синтез ОВ в лабораторных масштабах. В 1974 г. в целях отработки полупромышленных технологий синтеза ОВ в пригородах Багдада организован Институт аль-Хазен ибн аль-Хайсам (Al Hazen Ibn Al Haitham Institute). В реальности успехи сотрудников института оказались скромными. Саддам попытался использовать ученых арабского происхождения. В период с 1974–1977 гг. в Ирак прибыло более 4 тыс. арабских научных и технических специалистов. Им дали высокие оклады, создали все условия для работы, отправляли учиться за рубеж, но дело не пошло [7]. На момент начала войны с Ираном ни химических боеприпасов, ни промышленного производства ОВ у страны не было. В полупромышленных масштабах иракцам удалось освоить только известную технологию производства иприта, но мощностей для его производства в количествах, достаточных для нужд фронта, создано не было. Отсутствовало также понимание, в каком направлении должно развиваться химическое оружие и как его применять для обеспечения успеха различных видов боевых действий [6].

Разработка химического оружия в Иране началась в 1983 г. в ответ на его применение иракской армией [4]. Р. Razoux утверждает, что иранские имамы были принципиально против использования химического оружия. По их мнению, это противоречило бы исламу.

Имам Хомейни пояснил, что ислам запрещает своим бойцам загрязнять окружающую среду даже во время джихада. Поэтому применение химического оружия, вопреки реалиям фронта, не было включено в оперативную доктрину Революционной гвардии, которая отводила приоритет использованию сухопутных сил и не предусматривала маневрирования механизированных войск в зараженных районах [17]. Имам Хомейни одобрил применение химического оружия для ответного удара только в середине октября 1987 г., когда оно уже применялось иракской армией в ограниченных масштабах [4].

Иранское правительство после войны заявило о 387 иракских химических атаках [21]. В основном это были отдельные удары ограниченным количеством химических боеприпасов по гражданским и военным объектам [4]. Рассмотреть их все невозможно, мы ограничимся только эпизодами, касающимися решения масштабных политических и военных задач.

**Ход войны до начала применения химического оружия.** В соответствии с еще британским планом 1941 г. Саддам рассчитывал не позднее, чем через 10 суток, захватить иранские города Керманшах, Дизфуль, Абадан, Хорремшехр и Ахваз<sup>24</sup>. На эти цели выделялось 3 бронетанковые и 2 мотопехотные дивизии *3-го армейского корпуса*. Если бы все пошло, как планировалось, эти войска должны были продолжить наступления в направлении портового города Бендер Хомейни<sup>25</sup>. Город Ахваз был центром наступления. *2-й армейский корпус* в составе 2 бронетанковых и 3 пехотных дивизий должен был наступать в направлении гор Загрос<sup>26</sup> с целью обезопасить Багдад от иранских контратак. *1-й армейский корпус* в составе двух дивизий блокировал попытки курдского подкрепления проникнуть в Ирак из Ирана. В операции против иранцев он задействован не был [17].

Без объявления войны 22 сентября 1980 иракских самолета атаковали десять аэродромов

<sup>23</sup> Почти всю войну в Ираке находилась большая группа советских специалистов – в среднем ежегодно около 400 человек [20].

<sup>24</sup> План был ученическим. Он разработан британскими инструкторами для обучения иракских курсантов в багдадском военном училище. План предполагал захват городов Керманшах, Дизфуль, Ахваз и Абадан четырьмя мотострелковыми дивизиями менее, чем за десять дней. Иракские генералы просто адаптировали его к текущей ситуации. Они имели в своем распоряжении десять дивизий, половина из которых были бронетанковыми, и могли рассчитывать на значительную артиллерийскую и авиационную поддержку, чего не было у британцев. Поэтому иракское командование посчитало, что с их силами достигнуть тех же целей будет не сложно [17].

<sup>25</sup> До революции 1979 г. город назывался Бендер-Шапур – конечная станция Трансиранской железной дороги, связывающей побережье Персидского залива со столицей страны, Тегераном и важнейший нефтеналивной порт Ирана.

<sup>26</sup> Загрос – крупнейшая горная система Ирана и естественный рубеж на пути к центральному Ирану с западного и южного направлений. Располагается в юго-западной части Иранского нагорья. Тянется на расстояние более чем 1,5 тыс. км от провинции Курдистан у границы с Ираком до Ормузского пролива параллельно течению Тигра и побережью Персидского залива.

в Иране, но из-за плохой подготовки летчиков и отсутствия бетонобойных бомб эта атака оказалась малорезультативной. На следующий день после полудня (чтобы солнце не светило в глаза) иракские войска пересекли границу Ирана на фронте 644 км (рисунок 1).

Война сразу пошла не по тому сценарию, какой планировали в Багдаде. Первые серьезные потери иракская армия понесла в ночь с 22 на 23 сентября в уличных боях в небольшом городке Касре-Ширин (провинция Керманшах), который защищал гарнизон из 200 бойцов [17]. Иранцы не замедлили с ответом на вторжение. Уже 24 сентября иранский флот атаковал Басру и уничтожил два нефтяных терминала возле порта Фао, тем самым серьезно сократив экспорт нефти из Ирака. Иранские ВВС нанесли удар по различным стратегическим целям в Ираке, в том числе по нефтяным и нефтехимическим объектам, плотинам и ядерному реактору близ Багдада, а первого октября авианалету подвергся Багдад [2].

Неудачной оказалась и битва за Хорремшехр (6–24 октября) – портовый город на реке Шатт-эль-Араб. Его отчаянно защищали местные ополченцы, небольшое число солдат регулярной армии, курсанты морской школы и полицейские. Хотя город удалось взять, но потери вынудили иракское командование отказаться от взятия Абадана [2].

Поняв, что блицкриг в Хузестане не удался, Саддам стал демонстрировать свое миролюбие и несколько раз пытался вступить в переговоры о мире, но иранское руководство заявило о полной решимости вести войну до его свержения. Проявляя нерешительность в выборе плана дальнейших действий, Саддам упустил момент для взятия городов Ахваз и Дизфуль. Если бы эти города были взяты в сентябре–в начале октября, иранское сопротивление в Хузестане могло бы рухнуть. Также не были захвачены города Абадан и Керманшах, которыми иракцы планировали овладеть в начале кампании. К ноябрю иранцы превратили их в неприступные укрепрайоны, начались дожди. Война стала позиционной [2, 7].

В ночь на 28 ноября 1980 г. Иран успешно осуществил операцию «Морварид» (перс. «жемчуг») по уничтожению нефтяных терминалов в районе Басры, имевших ключевое значение для иракской экономики, а также разбомбил порт эль-Фао, нанеся серьезный урон иракскому флоту. Эта победа позволила Ирану организовать морскую блокаду Ирака. Теперь маятник надежды на быструю победу качнулся в сторону Тегерана [17].

Утром 6 января 1981 г. по требованию духовенства, решившего, что наступил удобный

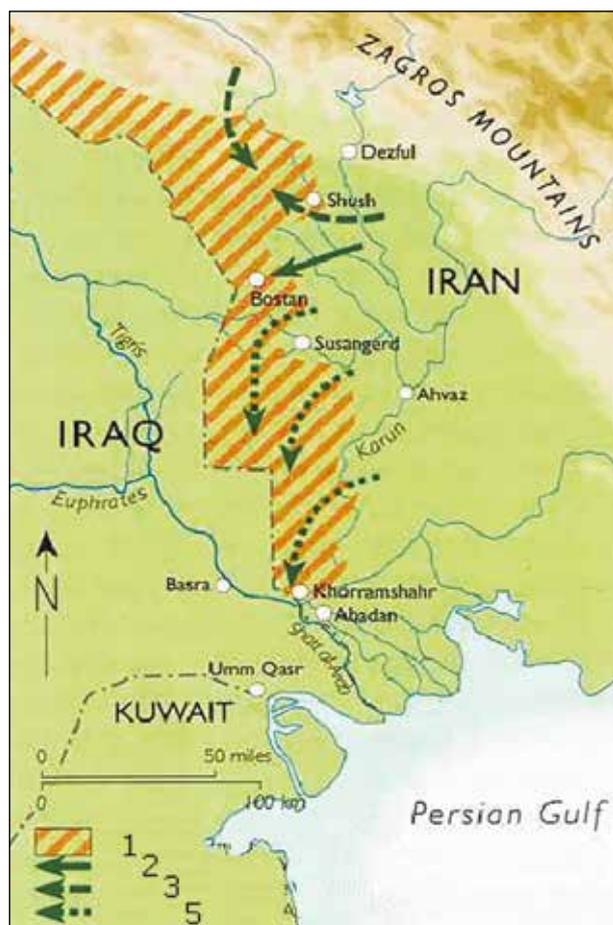


**Рисунок 1–Вторжение иракских войск в Иран в 1980г. [2]**  
(В первой волне наступления иракцы имели порядка 100 тыс. солдат, 1,6 тыс. танков (в основном советские Т-55, Т-62 и Т-72), 2 тыс. единиц бронетехники и 4 тыс. грузовиков. Иранцы смогли выставить около 25 тыс. солдат, 800 танков и 600 единиц бронетехники, из которых примерно половина использовалась как неподвижные огневые точки. XX – дивизии [17])

момент для разгрома Ирака, началось первое иранское контрнаступление в Хузестане, планировавшееся военными на окончание сезона дождей. Наступление завершилось потерей 214 танков и полным разгромом иранских сил. В Иранском Курдистане они также были разгромлены силами проиракской «Демократической партии Иранского Курдистана» (ДПИК)<sup>27</sup> [17].

**Вынужденный выбор химического оружия.** Январская победа Ираку досталась большой кровью. В Багдаде понимали, что это наспех подготовленное наступление иранцев – не последнее. Для длительной войны стране не хватит

<sup>27</sup> Возглавлялась курдским националистом Абдурахманом Кассемлу (1930–1989). В 1979 г. ДПИК поддержала революцию, приведшую к свержению шахского режима, но имам Хомейни этого не оценил и потребовал сложить оружие. Кассемлу не согласился. Его поддержал Саддам Хусейн, всячески поощрявший курдский сепаратизм в Иране. Имам Хомейни выпустил фетву, объявлявшую джихад ДПИК.



**Рисунок 2 – Операции иранских войск по изгнанию иракцев со своей территории [2]**

**(1 – Территории Ирана, захваченные осенью 1980 г.  
2 – «Дорога на Иерусалим» (ноябрь-декабрь 1981 г.).  
3 – Операция «Победа» (март 1982 г.). 4 – Операция  
«Священный город» или «Иерусалим» (апрель-май))**

человеческих ресурсов. Создать ядерное оружие после разрушения израильской авиацией 7 июня 1981 г. ядерного реактора в исследовательском центре ат-Тувайта возле Багдада<sup>28</sup> было уже невозможно. Для развития военно-биологической программы не хватало знаний и специалистов. Наиболее реальным оружием массового поражения, которое можно было создать в кратчайшие сроки, было химическое, тем более, что заделы были уже созданы. Поэтому в первой половине 1981 г. в министерстве обороны Ирака была разработана масштабная программа по производству химического оружия, названная

«Проект 922». Поскольку на собственных специалистов рассчитывать уже не приходилось, необходимо было привлечь зарубежных подрядчиков и поставщиков оборудования, технологий и материалов, не раскрывая при этом их истинного назначения. Для этого в августе 1981 г. в городе Самарра, расположенном в 125 км к северу от Багдада, был сформирован новый научный центр – «Государственное предприятие по производству пестицидов» (State Establishment for Pesticide Production, SEPP). На фронте же ситуация продолжала меняться в худшую сторону, с химическим оружием надо было торопиться [6].

Утрата Курдистана вызвала политический кризис в стране, приведший к свержению 20 июня 1981 г. президента Банисадра. Намеченное на лето новое (второе) контрнаступление иранская армия смогли начать только в сентябре. Наибольшее впечатление, вызвавшее у руководства Ирака предчувствие надвигающегося военного поражения и заставившее форсировать программу производства химического оружия, произвела иранская операция «Тарик аль-Кудс» (ар. – «Дорога на Иерусалим»). Она началась 29 ноября 1981 г. и была первой из серии операций по изгнанию иракцев с территории Ирана. Ее целью был захват города Бостан, важного логистического центра иракской армии на этом участке фронта (рисунок 2).

В операции принимали участие 20 тыс. солдат и 60 танков. В ночь на 3 декабря части КСИР взяли Бостан штурмом [17]. Успех иранцам обеспечила не огневая мощь, а новая тактика наступления – «людские волны». Они состояли из подростков (в основном набранных в детских домах) и пожилых иранцев, входивших в народное ополчение («басидж»). Такие атаки начинались ночью и без артиллерийской поддержки. Нескончаемые многотысячные волны готовых умереть людей с легким стрелковым оружием в руках и с красными повязками на головах<sup>29</sup>, призываемые муллами к «мученической смерти», одна за другой с невиданным напором шли на пулеметы и минные поля. Своими жизнями они истощали силы противника, ломали его волю к сопротивлению. Регулярная иранская армия наступала следом для развития и закрепления достигнутого ополченцами успеха [2] (рисунок 3).

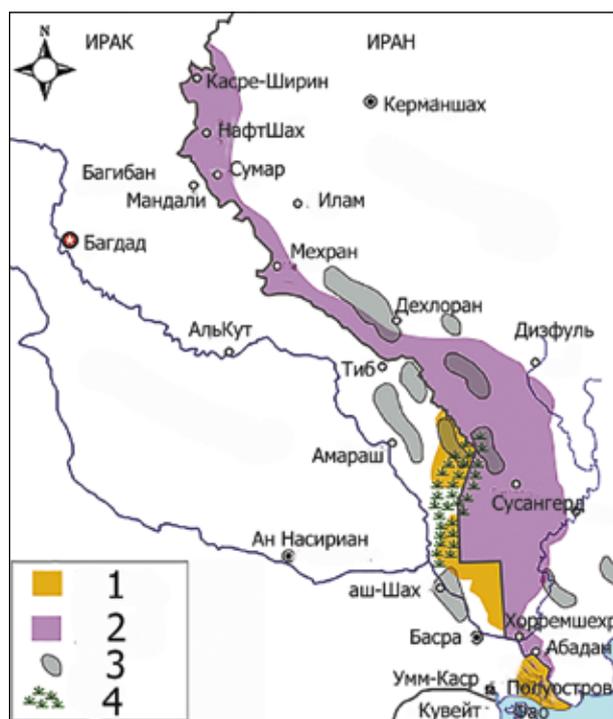
Кинетическая энергия таких ударов без артиллерийской и авиационной поддержки,

<sup>28</sup> Имеется ввиду операция «Вавилон», проведенная ВВС Израиля для уничтожения ядерного реактора «Осирак» французского производства на территории Ирака в июне 1981 г. Более подробно см. в работе P. Razoux [17].

<sup>29</sup> Красный цвет повязки – это цвет третьего шиитского имама Хусейна, принявшего мученическую смерть в битве с многократно превосходящими силами суннитского халифа Язида из династии Омейядов в 680 г. Сам по себе имам Хусейн и его смерть – это шиитский символ того, что надо даже ценой своей жизни защищать свою веру и убеждения, хотя ситуация может казаться безвыходной. Соответственно красная повязка у многих иранских солдат и ополченцев означает готовность человека сражаться до конца и напоминает, что не может быть забыта уже пролитая кровь погибших мучеников, которая вызывает к справедливости.



**Рисунок 3 – Иранские ополченцы**  
(на головах красные повязки, на шее – металлические «ключи от неба» и талисманы с надписью «У меня есть разрешение вознестись на небеса». Перед отправкой на фронт они целовали Коран, уверенные, что после «мученической гибели» им обеспечено место в раю. Фотография с ресурса <https://nektionemo.livejournal.com/3441440.html>, дата обращения: 18.03.2019)



**Рисунок 4 – Карта ирано-иракской войны [5]**  
(Центральный и южный сектора: 1 – границы территории Ирака, оккупированной Ираном. 2 – границы территории Ирана, оккупированной Ираком. 3 – нефтяные поля. 4 – болота Хавизы)

а также без ввода в прорыв танков, быстро иссякала, но потери иракцев катастрофически росли. Во время штурма Бостана было убито

2,5 тыс. иракских солдат и 6 тыс. иранских солдат. Но на войне победа определяется не соотношением числа убитых, а решением боевой задачи. У иракцев не было возможности восполнить свои потери, у иранцев еще не было такой проблемы, так что боевые задачи они решали.

Освобождение Хорремшехра 24 мая 1982 г. стало последним «гвоздем в гробу» иракского вторжения в Иран. Ирак потерял во время штурма города около 8 тыс. убитыми, 15 тыс. ранеными, 19 тыс. пленными и 250 танков. Потери Ирана, в свою очередь, составили не менее 12 тыс. убитыми, 25 тыс. ранеными и 400 танков [17]. С освобождением Хорремшехра Иран вернул под свой контроль почти 90 % захваченной Ираком территории. Война вступила в новую фазу – теперь уже иранская армия шла по иракской земле. Но целью Ирана была не ограниченная операция вроде запланированного Саддамом захвата нефтепромыслов провинции Хузестан и фарватера реки Шатт-эль-Араб, а Багдад и крушение суннитской власти в Ираке (рисунок 4).

**Начало химической войны.** Втягивание Ирака и Ирана в химическую войну началось с применения Ираком полицейского ирританта – вещества CS (хлорбензальмалондинитрил, О-хлорбензилиден малонитрил), уже показавшего свою эффективность в борьбе с населением и партизанами Вьетнама [4]. CS – твердое вещество, переводится в аэрозоль термической возгонкой. Оно вызывает сильное жжение и боль в глазах и груди, обильное слезотечение, непроизвольное смыкание век, кашель, заставляющие отравленного бойца немедленно попытаться покинуть зону заражения. Первое боевое применение CS на ирано-иракском фронте произошло 2 октября 1982 г. во время отражения массированного наступления иранцев на центральном участке фронта в полосе Ханакин–Мандали в направлении города Бакуб, расположенного в 50 км к северо-востоку от Багдада. В наступлении участвовало до 60 тыс. личного состава иранской армии при поддержке 300 танков и артиллерийских орудий. На рассвете иранские бойцы, наступая волнами, прорвали иракскую оборону на границе. В течение дня они продвинулись примерно на 10 км, но были остановлены контратакой иракских бронетанковых частей и применением 152-мм артиллерийских снарядов и 120- и 82-мм мин, снаряженных CS<sup>30</sup>. Ханакин и Мандали взяты не были. Потери иранцев составили 6 тыс. убитыми против 2 тыс. иракских. Данных о потерях от CS нет, но известно, что его применение в ходе сражения не раз срывало наступления «людских волн» иранцев [17].

<sup>30</sup> Сведения по боеприпасам, использованным для применения CS, взяты из работы [4].

CS применялся иракцами до окончания войны при тесном соприкосновении с противником, когда применение боевых ОВ могло нанести потери собственным войскам. Незащищенного противогазом бойца CS выводит из строя на 3 ч, небоеспособным его делает и длительное нахождение в противогазе. Необходимость применения CS возникала при отражении «людских волн» и при отступлении с позиций под напором противника. Наиболее распространенным средством доставки CS к цели были минометные мины [4].

Благодаря западной помощи на предприятии SEPP в Самарре в 1982–1983 гг. произведены первые 225 т сернистого иприта. Вручную снаряжено в боеприпасы 63 т. К 1983 г. были разработаны химические боеприпасы на основе корпусов 130-мм советских и 155-мм натовских дымовых артиллерийских снарядов, а также корпусов 122-мм ракет для систем залпового огня [6].

В течение 1983 г. Иран продолжал попытки наступления на Багдад. Иранской армией и КСИР осуществлены пять масштабных наступлений под общим названием «*Рассвет*» (ар., перс. «Фаджр»). Операции проводились в различных секторах фронта, сопровождалась тяжелыми потерями наступающих, казалось, им нет конца, но пробить иракскую оборону иранцам не удалось [2].

*Первое применение химического оружия.* Химическое оружие срочно понадобилось в августе 1983 г., когда иранцы открыли новый фронт в курдских районах Ирака («Северный фронт»). В ходе совместной с курдами из Демократической партии Курдистана Мустафы Барзани операции («*Рассвет-2*») они начали наступление на иракский пограничный город Хадж Омран, расположенный в горной местности. Если бы все пошло по их плану, иранцы продолжили бы наступление на Равандуз – центр курдского сопротивления иракским властям. Тем самым создавалась угроза расположенному в 130 км западнее нефтяному району Мосула [2].

Багдад не мог допустить, чтобы нефтяные ресурсы региона оказались под угрозой, особенно во время войны, когда они были главным источником доходов страны. Основные силы Ирака были сосредоточены на центральном и южном фронтах, две дивизии (23-я и 24-я) добирались по горным дорогам. Поэтому Саддам ответил тем, что смог в данный момент доставить по воздуху – воздушно-

десантные части, недавно полученные из СССР вертолеты Ми-24 и химическое оружие. Иракцы применили ипритные бомбы, снаряды и минометные мины по расположенным в горах у Хадж Омрана позициям иранских войск. Иприт также выливался на склоны гор вертолетами МИ-8, оснащенными выливными приборами. Навыков в применении нового оружия не было. Ветер сменил направление в сторону иракских позиций, пары иприта «потекли»<sup>31</sup> по склонам вниз на подготовившиеся к атаке войска. Затем, не очень себе представляя последствия того, что они уже сделали, иракцы без средств защиты двинулись в контрнаступление по склонам, залитым ипритом. Точной статистики пораженных ипритом иракцев нет. Потери иранцев от иприта оказались незначительными. Поэтому иракцам отбить удалось только гору Керман, доминирующую над долиной. Хадж Омран остался за иранцами [2, 4, 17].

В ночь на 20 октября 1983 г. иранское командование возобновило наступление с целью захвата Панджвина, где находился штаб боевиков ДПИК (операция «*Рассвет-4*»). 6 ноября, воспользовавшись отсутствием у иракцев поддержки с воздуха из-за плохой погоды, две дивизии взяли Панджвин и двинулись к Сулеймании. Иракское командование отправило к Панджвину два ударных батальона Республиканской гвардии. Для химического поражения противника иракцами были использованы минометные мины, снаряженные ипритом. На этот раз получилось уже лучше – иранцев иприт застал врасплох, они в беспорядке покинули поле боя, оставив около сотни погибших. Иракские войска выбили их из Панджвина. Разрешая использование химического оружия в Курдистане, Саддам Хуссейн недвусмысленно уведомил иранских руководителей о том, что Курдистан – это «красная линия», пересечение которой недопустимо [17].

Иран расценил применение химического оружия как нарушение Женевского протокола 1925 г.<sup>32</sup> Если в августе ипритом было поражено не менее ста иранских солдат и курдов, то в ноябре уже около 3 тыс. [2]. Постоянный представитель Исламской республики при ООН Саид Раджаи Хорасани 7 ноября 1983 г. письменно обратился к Генеральному секретарю ООН с просьбой направить представителей в регион для засвидетельствования и осмотра «злодеяний Ирака – включая применение химического оружия против ни в чем не виновного гражданского населения

<sup>31</sup> Плотность пара иприта в 5 раз превышает плотность воздуха [22].

<sup>32</sup> Женевский протокол 1925 г. – протокол о запрещении применения на войне удушающих, ядовитых или других подобных газов и бактериологических средств – международное соглашение о запрещении использования химического или бактериологического оружия во время войны. Но оно не содержит запрета на его разработку, производство и хранение.

пограничных городов Исламской Республики Иран»<sup>33</sup>. Однако это был «глас вопиющего в пустыне». Совет Безопасности и «общественное мнение» безмолвствовали, химическая война против Ирана продолжалась и становилась все более смертоносной.

Пользуясь негласной поддержкой «мирового сообщества», пробелами в экспортном законодательстве западных стран и алчностью их химических компаний, Ирак продолжал наращивать мощности по производству ОВ и средств его доставки к цели. С помощью западногерманских компаний Karl Kolb GmbH, Pilot Plant и еще более 40 других<sup>34</sup> в Самарре в 1983 г. ударными темпами были построены заводы по производству в промышленных количествах прекурсоров для синтеза табуна и зарина (заводы Ахмед 1 и 2), две пилотных установки для оптимизации производства ключевых прекурсоров, использовавшихся для производства табуна и зарина на заводах Ахмед 1 и 2, 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, ингаляционная камера, складские помещения и другие объекты военно-химической инфраструктуры. В 1984 г. Ирак произвел 5 т зарина/циклозарина, 60 т табуна (весь табун был снаряжен в боеприпасы), 249 т сернистого иприта (снаряжено в боеприпасы 187 т) [6, 23].

В ответ на обвинения Тегерана в применении химического оружия Багдад обвинил Тегеран в вопиющем нарушении международных правил защиты военнопленных. Международный комитет Красного креста вынес решение в пользу Ирака и осудил пытки и запугивания, которым подвергались иракские солдаты, гнившие в иранских лагерях для военнопленных. Когда уже скрывать факты применения химического оружия было невозможно, генерал Аднан Хайраллах Тульфах (1941–1989), министр обо-

роны, косвенно их признал, указав, что Ирак оставляет за собой право использовать любое оружие для защиты своей территории, якобы это соответствует Женевскому протоколу 1925 г. [17].

Иран в своем бескомпромиссном стремлении сокрушить «безбожный режим» Саддама Хусейна на 1984 г. готовил очередные наступления. Однако тяжелые потери, понесенные в ходе серии операций «Рассвет», отсутствие авиподдержки, недостаточное снабжение и недостаток современного вооружения, а также конфликты между регулярной армией и КСИР, делали невозможным наступление на Багдад. Поэтому иранский генштаб принял решение нанести удар по нефтяным месторождениям в болотистой местности к юго-западу от Басры [17].

*Первое комбинированное применение кожно-нарывного и нервно-паралитического ОВ.* Для иракцев критическая ситуация на фронте, потребовавшая массированного применения химического оружия, вновь сложилась в конце февраля 1984 г. Иранское наступление состояло из двух этапов. Первый – отвлекающее наступление в курдских районах Ирака (12 февраля) и отвлекающие операции на центральном фронте – «Рассвет 5» (15–22 февраля) и «Рассвет 6» (22–24 февраля). Все они закончились для иранцев неудачей, но иракцы рано радовались победе [2].

Второй этап – операция «Хайбар»<sup>35</sup>, имевшая целью захват месторождения Маджнун и шоссе Багдад–Басра. Иракское командование не ожидало наступления по болотистой местности<sup>36</sup>. Иранцы захватили два острова Маджнун<sup>37</sup> и богатую нефтью территорию в районе Эль-Курна (находится в районе слияния рек Тигр и Евфрат). Людей они не жалели. Иракские солдаты были деморализованы ожесточением, с которым шло иранское наступление. 29 февраля иранцы бросили в бой последний резерв – 3 пехотные дивизии. Иранская пехота подверглась

<sup>33</sup> Документ Совета Безопасности S/16128 от 7 ноября 1983 г. RUSSIAN ORIGINAL. К 16.12.1983 г. Хорассани направил еще не менее 20 таких обращений. См. Документ Совета Безопасности S/16220 от 16 декабря 1983 г. RUSSIAN ORIGINAL.

<sup>34</sup> См. Halabja 1988: Largest poison gas massacre of civilians since the Second World War German and European firms were involved. <https://web.archive.org/web/20130806082700/http://www.gfbv.de/pressemit.php?id=1210&PHPSESSID=bf9ba5ba3fad8ca3b89b60627a8f9498> (дата обращения: 01.02.2019 г.).

<sup>35</sup> Имеется ввиду поход пророка Мухаммеда на оазис Хайбар в 628 г., где проживали евреи. Мухаммед конфисковал все земли, которые принадлежали этим племенам. Его преемник халиф Умар ибн аль-Хаттаб в начале 640-х гг. приказал всем евреям покинуть центральные и северные области Аравийского полуострова, включая Хайбар. Запрет евреям проживать в этой области сохраняется по настоящее время.

<sup>36</sup> Имеются ввиду болота Хавизы (англ. Hawizah Marsh) – комплекс болот на юге Ирака и частично в юго-западной части Ирана. Болота занимают 80 км с севера на юг и около 30 км с востока на запад, покрывая общую площадь 3 тыс. км<sup>2</sup> (см. рисунок 4).

<sup>37</sup> Это два песчаных острова с установками для добычи и перекачки нефти. Каждый остров занимал тогда около 10 квадратных миль. Острова окружены многочисленными дамбами и небольшими искусственными островками, которые используются в качестве оснований для буровых установок.

массированному контрудару иракских танковых и механизированных частей. Но этого оказалось недостаточно, иранские войска вышли в район стратегического шоссе Багдад–Басра. Возникла угроза разрезания иранцами Ирака на две части. Как последний шанс удержать оборону, министр обороны Тульфях приказал использовать дефицитный тогда табун. Его распылили на скопления противника выливными приборами<sup>38</sup> с самолетов PC-7 Turbo Trainer, недавно доставленных из Швейцарии (рисунок 5).

Так как самолеты PC-7 Turbo Trainer мало походили на боевой самолет, их появление не вызвало опасений у иранских солдат. В течение получаса от табуна погибло не менее 300 человек. Это был первый случай в военной истории, когда для поражения людей применялось ФОВ (табун) [17, 24].

Одновременно иракцы произвели электрические разряды на 200 тыс. вольт в каналах, проложенных в болоте около иранского плацдарма, где по пояс в воде наступали иранцы, и открыли огонь ипритными снарядами. Эффективность этого обстрела была низкой из-за несрабатывания взрывателей [4]. Однако иранские пехотинцы, поняв, что против них применяют химическое оружие, запаниковали, средств химической защиты у них не было. Люди под обстрелом пытались бежать из зоны заражения через болота, но это мало кому удалось. Когда иракцы через двое суток в противогасах вошли в этот район, на поверхности воды они увидели тысячи всплывших тел. В течение 10 дней иракцы методично отвоевали большую часть первоначально потерянных территорий, широко применяя снаряды с белым фосфором. Но несмотря на потери, иранцам все же удалось отстоять острова Маджнун. Их защитники (две пехотные дивизии) успели построить укрытия из материалов, доставляемых баржами, и то небольшое количество средств противохимической защиты, что у них было, позволило им выдержать обстрелы химическими снарядами. Иракцы не располагали десантными судами для высадки на острова. Попытка высадить десант с вертолетов МИ-8 закончилась потерей 8 машин с десантом [17].

Так закончилась «Первая битва на болотах». Более 20 тыс. иранцев в ходе сражения погибли, около 30 тыс. ранены, и не менее 1 тыс. попали в плен. У иракцев погибли 3 тыс. бойцов, в госпиталя были доставлены 9 тыс. раненых, но Ирак потерял месторождения нефти, составляющие шестую часть запасов страны и 50 нефтяных



**Рисунок 5 – Самолет PC-7 Turbo Trainer австрийских ВВС**

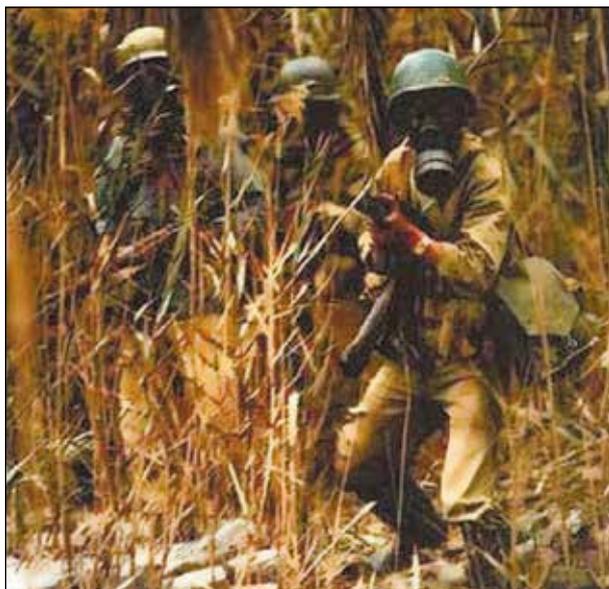
*(учебно-тренировочный самолет, созданный швейцарской фирмой Pilatus Flugzeugwerke AG. Крейсерская скорость – 500 км/ч, дальность действия – 797 км, боевая нагрузка – 1040 кг на 6 узлах подвески. Экипаж – 2 пилота). Фотография с ресурса [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/71/PC-7\\_Viper.JPG](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/71/PC-7_Viper.JPG); дата обращения: 02.02.2019)*

скважин. Комбинированное применение табуна и иприта позволило значительно повысить эффективность химического поражения и отбить наступающего в болотистой местности противника. Согласно иранским данным, в результате применения иракцами ОВ в районе болот погибли около 1,2 тыс. иранских военных и еще 5 тыс. получили поражения различной степени тяжести (рисунок 6) [17].

Генеральный секретарь ООН Хавьер Перес де Куэльяр (исп. Javier Pérez de Cuéllar y de la Guerra) по просьбе иранского правительства направил 13 марта 1984 г. в Иран четырех экспертов, 26.03.1984 г. они представили ему доклад, подтверждающий факты применения химического оружия Ираком<sup>39</sup>. Экспертам в Иране были показаны три неразорвавшиеся авиабомбы (две поврежденные), имевшие идентичную конструкцию и маркировку «BR 250 KP». Неразорвавшиеся бомбы с табуном обнаружили в районе Джофейр 17 марта 1984 г. Корпуса бомб были светло-зеленого цвета с двумя подвесными кронштейнами. В конической головной части бомбы имела желтая полоса шириной 10 см. Длина бомбы – 2,25 м. Внутри находилась трубка с разрывным зарядом длиной 1,34 м, диаметром 53 мм (беловатый спрессованный порошок). Оболочка бомбы была изготовлена из стали толщиной 1–2 мм, которая в результате взрыва на определенной высоте должна раскалываться на крупные секции продолговатой формы. Бомба оснащалась дистанционным взрывателем.

<sup>38</sup> Имевшиеся у Ирака на тот момент выливные приборы вмещали до 1 тыс. л ОВ [25].

<sup>39</sup> Документ Совета Безопасности S/16433 от 26 марта 1984 г. RUSSIAN ORIGINAL.



**Рисунок 6 – Иранские солдаты в противогазах в болотах Хавизы (фотография с ресурса <https://mannaismayaadventure.com/2011/07/20/iran%E2%80%93iraq-war/>; дата обращения: 02.02.2019).**

Очевидцы показали, что бомбы сбрасывались с самолетов «Миг», «Сухой» и «Мираж», летящих на высотах от 200 до 300 м (рисунок 7)<sup>40</sup>.

Из бомбы была отобрана темно-коричневая маслянистая жидкость,

окрасившая бумажный индикатор в темно-красный цвет, показывавший наличие 2,2'-дихлордиэтилового тиоэфира, т.е. иприта. В Научно-исследовательском институте национальной обороны в Умео (Швеция) наличие иприта в пробе (98 %) было подтверждено современными аналитическими методами, включая газовую хроматографию, масс-спектрометрию и др. Иранцами экспертам ООН была передана проба, отобранная из другой бомбы, в которой в Умео была обнаружена смесь этилового эфира диметиламида цианофосфорной кислоты, т.е. табуна (75 %), хлорбензола (12 %) и нескольких других фосфорсодержащих веществ (триэтилфосфат, 1–4 %; диэтил-N, N-диметилфосфорамидат, 3–10 %). Также эксперты посетили иранские госпитали и составили отчет о клинике поражения ОВ<sup>41</sup>.

Иранский президент Рафсанджани в пропагандистских целях санкционировал отправку пораженных ОВ иранцев в ведущие западные клиники и принял решение о начале строительства в Бушере ипритного завода<sup>42</sup>. Он также выделил средства на приобретение у немецких, британских и голландских компаний средств защиты от воздействия ОВ. В начале 1985 г. большинство иранских подразделений, развернутых на линии фронта, были оснащены противогазами, специальными накидками, комплектами для дегазации и атропиновыми шприцами [17].



**Рисунок 7 – Химическая бомба BR 500 [23] (от BR 250 отличается только большей емкостью по ОВ: 120 л и 60 л соответственно. Способ диспергирования – вскрытие бомбы разрывным зарядом, дробление массы ОВ набегающим потоком воздуха. Заполнялись CS, ипритом, табуном и зарином. Маркировка в виде цветной полосы (или полос) обозначает снаряжение конкретным ОВ, в данном случае – это иприт)**

<sup>40</sup> Видимо, эти химические бомбы были сброшены со слишком малой высоты и их взрыватели не сработали.

<sup>41</sup> 30 марта 1984 г. американские и советские представители в ООН по разным мотивам заблокировали резолюцию Совета Безопасности, осуждающую Ирак за использование отравляющих веществ против иранских войск. Вашингтон хотел доказать свое примирительное отношение к иракскому режиму, готовясь возобновить дипломатические отношения (американское посольство в Багдаде открылось 22.11.1984 г.). Москва стремилась избежать создания прецедента в то время, как против СССР была развернута информационная кампания по обвинению Советской армии в применении химического оружия в Афганистане [17].

<sup>42</sup> Во время войны иранцы не создавали крупных центров по производству ОВ и химического оружия. У них были небольшие предприятия, точную локализацию которых ЦРУ на протяжении всей войны установить не удалось [4].

В 1985 г. уже обе страны усиленно готовились к химической войне. В Ираке SEPP/MSE в 15–20 км к северу от города Фаллуджа основало еще три объекта для получения прекурсоров, необходимых для производства ОВ. Они назывались Фаллуджа 1, 2 и 3. На построенном иностранцами в 1984 г. заводе по дистилляции алкоголя продолжались работы по получению абсолютного этанола из 95 % этанола, необходимого заводу Р-7 для получения табуна. Однако из-за низкого качества местного сырья завод не смог наработать продукт с чистотой выше 97,5 %, и 100 % спирт приходилось импортировать. На имеющихся мощностях было произведено 30 т зарина/циклозарина (из них 24 т были снаряжены в боеприпасы), 70 т табуна (69 т снаряжены в боеприпасы), 350 т сернистого иприта (252 т снаряжены в боеприпасы). Активно шли закупки прекурсоров и компонентов боеприпасов, которые можно было переделать в химические. SEPP/MSE закупила 10 тыс. не снаряженных итальянских 122-мм ракет типа «Фирос-25», включая химическую боевую часть, двигательный блок и другие компоненты. Еще 15 тыс. аналогичных сборок закуплено у итальянцев в 1986 г. [6, 23].

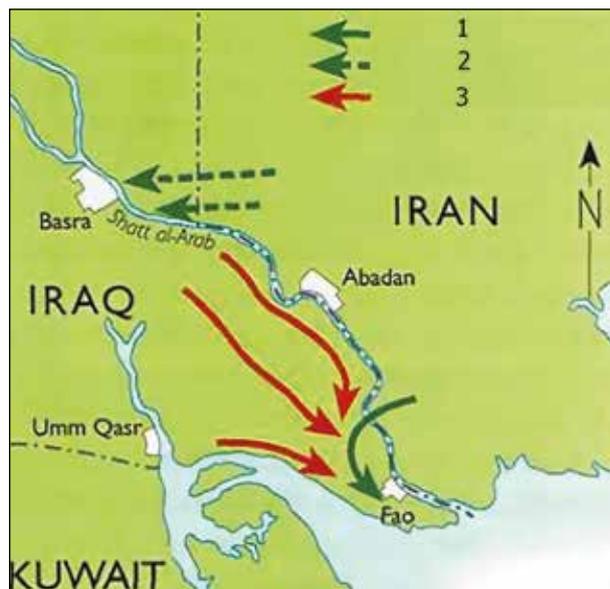
К началу 1986 г. на снаряжательном заводе в Самарре была построена линия полуавтоматического заполнения и герметизации авиационных химических бомб со скоростью заполнения двадцать 250-кг или двенадцать 500-кг бомб/ч. В этом же году продолжилось освоение промышленных технологий получения ОВ и прекурсоров. Но значительного увеличения их производства достигнуто не было. Сернистого иприта произведено – 350 т (299 т снаряжено в боеприпасы), зарина/циклозарина – 40 т (снаряжено в боеприпасы 15 т), табуна – 80 т (но только 10 т снаряжено в боеприпасы). В 1986 г. интерес к табуна у иракских военных стал пропадать по следующим причинам: производство 100 % этилового спирта, несмотря на дорогостоящую помощь западных фирм, наладить не удалось; качество получаемого табуна всегда оказывалось низким; при взрыве разрывного заряда боеприпаса табун частично сгорал; технологически проще получать смесь зарина с циклозаринном [6, 23].

Самым интересным «достижением» иракских военных химиков к 1986 г. стал *сухой иприт*, сообщения о применении которого в 1988 г. собирало ЦРУ США [4]. Он представлял собой тонко измельченный (от 0,1 до 10,0 мкм) кремнезем, пропитанный ипритом. В основном размер частиц был менее 5 мкм, что позволяло им проникать в глубокие отделы легких человека. Латентный период при поражении таким

ипритом значительно сокращался. Первые клинически выраженные признаки поражения появлялись через 15 мин, в то время как иприт в капельножидком и парообразном состоянии мог не подействовать на бойца в течение четырех-шести часов [4, 25]. Догадались до этого иракцы сами или им помогли германские химики, неизвестно. Но «германский след» все же есть. В конце Первой мировой германские химики для увеличения продолжительности действия паров фосгена на позициях противника снаряжали снаряды размельченной пемзой, пропитанной фосгеном. Фосген равномерно испарялся из кусочков пемзы, разбросанных по земле взрывом боеприпаса, и отравлял атмосферу примерно в течение одного часа [26, 27]. В данном случае задача микронизированного минерального носителя ОВ другая – доставить его в глубокие отделы легких в больших количествах и не дать возможности сработать детекторам, рассчитанным на ОВ в состоянии пара.

*Применение химического оружия в контрнаступлении.* Это произошло во время так называемой «Второй битвы на болотах». Ирак 27 января 1985 г. развернул наступление в районе нефтяного месторождения Маджнун и захватил северный остров Маджнун. Иранское командование решило перехватить инициативу и провести контрнаступление на этом же участке фронта. Операция получила название «Бадр»<sup>43</sup>. Иранское командование провело противохимическую подготовку предстоящего сражения. Части, чье участие предполагалось в операции «Бадр», были снабжены противогазами, атропиновыми шприцами и противоипритным снаряжением, с ними провели несколько учений по химической защите. Наступление началось 12 марта. Однако иракцы смогли сосредоточить достаточно огневой мощи, чтобы его сорвать. Иракское контрнаступление шло по всем направлениям при поддержке артиллерии, которая выпустила большое количество химических снарядов. Самолеты РС-7 вновь были использованы для применения ОВ из выливных приборов. Хотя эффект химического оружия был менее смертоносным, чем во время первого наступления, его применение способствовало дезорганизации иранских частей, не привыкших сражаться в противоипритном снаряжении и противогазах. Иракские войска были лучше подготовлены к маневрированию на загрязненной ОВ местности, чем иранцы, и смогли отеснить их обратно к болотам. К 22 марта иракцы вернули себе всю территорию, потерянную в начале наступления, и нанесли тяжелый урон противнику: у иранцев не менее 10 тыс. погибших,

<sup>43</sup> Бадр — местность между Меккой и Мединой, где 17 марта 624 г. состоялось первое крупное сражение между мекканскими язычниками и мусульманами. Несмотря на численное превосходство язычников, мусульманам удалось одержать победу, имевшую исключительное значение для всей последующей истории ислама.



**Рисунок 8 – Захват полуострова Фао – операция «Рассвет 8» [2]**

*(Химическое оружие применялось иракцами по наступающим иранским войскам в районе Басры и полуострова Фао: 1 – основное иранское наступление; 2 – ложные иранские наступления; 3 – иракское контрнаступление)*

вдвое больше раненых, 2 тыс. попало в плен, около ста единиц бронетехники уничтожено. У Ирака потери – 2 тыс. убитых и столько же пленных, не менее 100 танков. Сбито 4 самолета РС-7 – теперь иранцы хорошо знали, что представляют собой эти маленькие «птички».

Удачное наступление при применении противником химического оружия. За пять лет войны с более высокотехнологичным противником иранцы многому научились, что показало их наступление на полуостров Фао – операция «Рассвет 8» (7.02–25.03.1986 г.). Эта операция считается одним из величайших достижений Ирана в ирано-иракской войне. На начало 1986 г. к линии фронта Ираном было стянуто 1 млн иранских солдат, из них 200 тыс. – подростков из ополчения («басидж»). Для проведения наступления на полуостров Фао Иран выделил порядка 200 тыс. человек, в то время как Ирак смог выставить на данном участке фронта не более 15 тыс. солдат. Операция началась в ночь 7 февраля во время ливня, делавшего применение химического оружия бесполезным, а действия авиации – невозможными. Полуостров был захвачен иранцами в течение одних суток. Серией отвлекающих ударов в направлении Басры они смогли создать у противника иллюзию, что их основное наступление ведется либо на Басру, либо южнее от островов Маджнун. Поэтому наступление на полуостров Фао иракское

командование посчитало отвлекающей операцией [5] (рисунок 8).

Применение химического оружия иракской авиацией стало возможным только 12 февраля, когда погода на короткое время улучшилась. Ирак вновь использовал самолеты РС-7, вылившие с малой высоты иприт, однако это был булавочный укол. Защищавшие полуостров Фао иракские войска были разгромлены, иранцы прочно заняли весь полуостров. Но только 18 февраля иракское командование осознало, что наступление на полуостров Фао не является отвлекающим, после чего начало перебрасывать войска к полуострову. 22 февраля, когда погода начала улучшаться, иранцы уже перевезли людей и припасы на полуостров, и хорошо подготовились в инженерном оснащении. Несмотря на преимущество в огневой мощи, ковровые бомбардировки Ту-16 и Ту-22, а также широкомасштабное использование ОВ (иприт/табун), иракские попытки отбить Фао закончились неудачей. Иракским частям пришлось в средствах химической защиты во время распутицы маневрировать по территориям, зараженным собственными стойкими ОВ, что значительно снизило их ударную силу. В условиях болотистой местности преимущества в обороне были на стороне иранцев. Провалы иракских контрнаступлений вызвали опасения в странах Залива, в Европе, США и СССР, что Иран может выиграть войну. 24 февраля 1986 г. Совет Безопасности ООН принял резолюцию 582, призывавшую к немедленному прекращению огня. Ирак поддержал резолюцию, тогда как Иран отверг ее [2, 17].

**Война становится химической.** Стремительность наступления иранской армии на полуостров Фао показала несоответствие системы принятия решения на применения химического оружия требованиям войны. До сражения на полуострове Фао решения на применение химического оружия иракской армией принимались на самом высоком уровне. Химическое оружие не было интегрировано в планы операций, что снижало оперативную гибкость его применения. В начале войны при наличии ограниченного запаса химических боеприпасов и ОВ таким образом достигался контроль за их рациональным использованием и гарантировалось наличие достаточных запасов для противодействия крупным иранским наступлениям. Саддам Хусейн полагал, что жесткий контроль над химическим оружием поможет сгладить неблагоприятное «общественное мнение», но «общественность» своим молчанием только одобряла его применение против всем «ненавистного режима в Тегеране» [4].

В конце 1986 г. полномочия по применению химического оружия были переданы президентом Хусейном командирам корпусного уровня. Таким образом была обеспечена его интеграция в планы операций уже на этапе

**Таблица 1 – Типы и количество химических боеприпасов, необходимых для обеспечения семи суток активных боевых действий [23]\***

Тип боеприпаса	Заполнение	Калибр	Количество
Авиационная бомба	Сернистый иприт	AALD-500	1232
Авиационная бомба	Зарин	AALD-500	1232
Боеголовка ракеты	Зарин	122 мм	8320
Артиллерийский снаряд	Сернистый иприт	155 мм	13000

*\* Иприт при наступлении применяется по флангам наступающей группировки, артиллерийским и ракетным батареям, штабам, коммуникациям, тылам, укрепленным районам и другим объектам противника, на которые не предполагается вводить войска, но их деятельность надо парализовать. Зарин применяется непосредственно в полосе наступления, дополняя ударные возможности авиации и артиллерии [29, 30].*

их планирования. Химическое оружие стало важным дополнением к другим видам оружия при достижении тактических целей. Частота и масштабы его использования зависели только от его наличия [4]. Само применение зависело исключительно от его военной целесообразности в соответствующих обстоятельствах, а не от Женевского протокола 1925 г. [2].

Иракским командованием в 1987 г. были подготовлены типовые сценарии применения химического оружия в наступательных и оборонительных операциях, а также составлены требования к различным видам химических боеприпасов и их количеству, необходимому для обеспечения семи суток активных боевых действий (таблица 1).

К 1987 г. иракские химики вместе со своими западными помощниками смогли обеспечить армию таким количеством химического оружия и ОВ, что их можно было не экономить. Но это был не предел. Военно-химический объект в Самарре набирал мощности, приоритет теперь отдавался ФОВ. Для производства зарина и прекурсоров для его синтеза в Самарре был построен завод Дхиа. Экспериментальная установка НЗ была перепрофилирована на прекурсоры для производства зарина. Многоцелевой завод Малик свернул производство табуна и начал производить прекурсоры для производства зарина. Завод Мухаммад освоил производство прекурсоров для производства VX. На заводе Р-7 было прекращено технологически сложное производство табуна в пользу производства на этом же объекте зарина и его смеси с циклозаринном. Такая смесь более стабильна при хранении в боеприпасах и более токсична при применении на поле боя. К тому же

она имела меньшую летучесть по сравнению с чистым заринном. В Фаллудже было закончено строительство завода Фаллуджа 2 (другое название – Хлорный завод), предназначенного для производства тионилхлорида – хлорирующего агента, используемого при синтезе метилфосфонил-дихлорида (МРС – прекурсор зарина) и сернистого иприта. Тысячи тонн прекурсоров для производства ОВ закупались без проблем за рубежом<sup>44</sup>. Всего зарина/циклозарина в 1987 г. произведено 209 т (в боеприпасы снаряжено 122 т), сернистого иприта – 899 т (снаряжено в боеприпасы 1052 т)<sup>45</sup> [6, 23].

Иранские операции «Кербела-5» (8 января–26 февраля 1987 г.) и «Кербела-8» (7 апреля–15 апреля 1987 г.) имели своей целью захват Басры – по продуманности и решительности цели были сходны с операцией «Рассвет 8». С 9 по 10 января иранцы прорвались через первую и вторую линии обороны Басры к югу от Рыбного озера с помощью танков, и подошли вплотную к Басре, Ирак вновь оказался близок к поражению, но глубина обороны Ирака помешала иранцам добиться победы. Пока иранцы штурмовали Басру, иракцы бомбили химическими бомбами маршруты подхода иранской техники и живой силы, его оперативные резервы, недоступные артиллерийскому огню. Иранские города подверглись ударам бомбами в обычном снаряжении. В итоге наступление было прекращено. Сочетание обычного оружия с химическим вновь показало высокую эффективность. 9 апреля во время операции «Кербела-8» Иран впервые применил против иракцев фосген, иракские войска понесли минимальные потери. Однако теперь и Иран явно

<sup>44</sup> Схему поставок прекурсоров см. <https://web.archive.org/web/20060504214128/http://www.iraqwatch.org/suppliers/put-041303.gif> (дата обращения: 01.02.2019 г.).

<sup>45</sup> Сернистый иприт – это единственное ОВ, которое иракцы получали высокой чистоты. Он мог длительно храниться в боеприпасах, не полимеризуясь. Остальные ОВ варьировали по качеству от серии к серии и быстро разлагались в боеприпасах. Поэтому командиры предпочитали их использовать после получения со снаряжательных заводов как можно быстрее [23].

преодолел химический барьер. После неудачи операций «Кербела-5» и «Кербела-8» резко упал моральный дух армии и населения Ирана [17].

**Химическое оружие в наступлениях.** К 1988 г. иранская армия в значительной степени утратила веру в победу, выросло количество дезертиров и уклонистов от призыва в армию, для войны людскими волнами уже не хватало людей. И если вернуться к причинам, подтолкнувшим Ирак на применение химического оружия – наступления людскими волнами численно превосходящего противника, то надо признать, что химическое оружие над ними взяло верх. Целью Саддама на 1988 г. было изгнание иранцев с территории Ирака и заключение мира на приемлемых условиях.

Во всех наступательных операциях Ирака в 1988 г. применялось химическое оружие [25]. Изменение цели применения химического оружия потребовало замены ОВ с оборонительного, каким считался сернистый иприт еще с Первой мировой войны, на ОВ, которое можно использовать в наступлении. Для этого химическая промышленность страны переориентировалась с производства иприта на производство высокотоксичного и в то же время относительно нестойкого в окружающей среде ОВ – зарина<sup>46</sup>. За 9 мес. 1988 г. произведено 394 т зарина, 507 т – снаряжено в боеприпасы. Производство сернистого иприта снизилось почти в два раза – с 899 т в предыдущем году до 494 т в 1988 г. В боеприпасы было снаряжено 410 т иприта. Вместо него попытались производить более токсичный и стойкий на местности VX. Всего до конца войны было произведено 2,4 т этого ФОВ, но очень низкого качества [6, 23].

В 1988 г. Ираком было проведено не менее 5 крупных наступательных операций, принудивших Иран к миру [17] (рисунок 9):

*17–18 апреля* – операция «Рамадан аль-Мубарак» (ар.: – «благословенный Рамадан»). Проведена в районе полуострова Фао. Ее цель – освобождение полуострова. Иракцы сосредоточили в районе острова Фао 100 тыс. солдат, 2,5 тыс. единиц бронетехники (из них 1,2 тыс. танков) и 1,4 тыс. артиллерийских орудий. Иран смог выставить лишь 20 тыс. солдат, 100 танков и 140 орудий. Операция началась в наиболее удобное для применения химического оружие время – 4:30 утра, при инверсионном состоянии атмосферы. Однако из-за смены направления ветра под химической атакой оказались сами

иракские солдаты, около 200 из которых скончалось. При поддержке артиллерии и авиации иракские войска прорвали иранскую оборону, полуостров Фао был освобожден. Иранцы потеряли 5 тыс. бойцов убитыми и 10 тыс. пленными против 800 убитых у Ирака;

*25–27 мая* – операция «Тавакальна ала Аллах» (ар.: – «на Бога уповаем»). Проведена к востоку от Басры. Ее цель – выбить противника с территории Ирака. Иракцы сосредоточили около 150 тыс. солдат, 3 тыс. единиц бронетехники и 1,5 тыс. орудий. Иран имел на данном участке фронта не более 50 тыс. солдат, 90 танков и 150 орудий. Иракское наступление началось на рассвете с применения химического оружия (табуна и VX), иранская оборона была прорвана. 26 мая иранцы были отброшены к границе. В ходе боев в районе Басры иранцы потеряли убитыми около 6 тыс. человек. 27 мая иракцы вступили на территорию Ирана и прекратили движение;

*25–28 июня* операция «Тавакальна ала Аллах-2». Проведена в районе месторождения Маджнун. Цель – занять острова Маджнун. Ирак сосредоточил около 160 тыс. солдат и 1 тыс. артиллерийских орудий против 40 тыс. солдат противника. При поддержке артиллерии и авиации, с массированным использованием химических боеприпасов и десанта, иракцам удалось 28 июня полностью занять острова Маджнун и выбить иранцев с их позиций в районе болот. Иран потерял 3 тыс. убитыми, 4 тыс. пленными и 8 тыс. ранеными;

*13–17 июля* – операция «Тавакальна ала Аллах-3». Проведена в районе Дехлорана. Цель – подтолкнуть Иран к прекращению войны. Ирак сосредоточил 140 тыс. солдат, 1 тыс. танков и 1 тыс. артиллерийских орудий. Иракцы пересекли иранскую границу и заняли Дехлоран. Иран потерял 10 тыс. убитыми и ранеными, 5 тыс. пленными, при отступлении иранцы бросили 570 единиц бронетехники и 320 орудий. Оставшиеся в Хузестане иранские части имели не более 200 танков. Саддам Хусейн потребовал от Ирана немедленно вывести войска из курдских районов Ирака и пообещал двинуться на Ахваз в случае отказа;

*22–27 июня* – операция «Тавакальна ала Аллах-4». Проводилась в районе Касре-Ширина и Ховейзе (Курдистан). Цель – сдвинуть с «мертвой точки» мирные переговоры в Нью-Йорке. За 4 суток иракцам удалось продвинуться

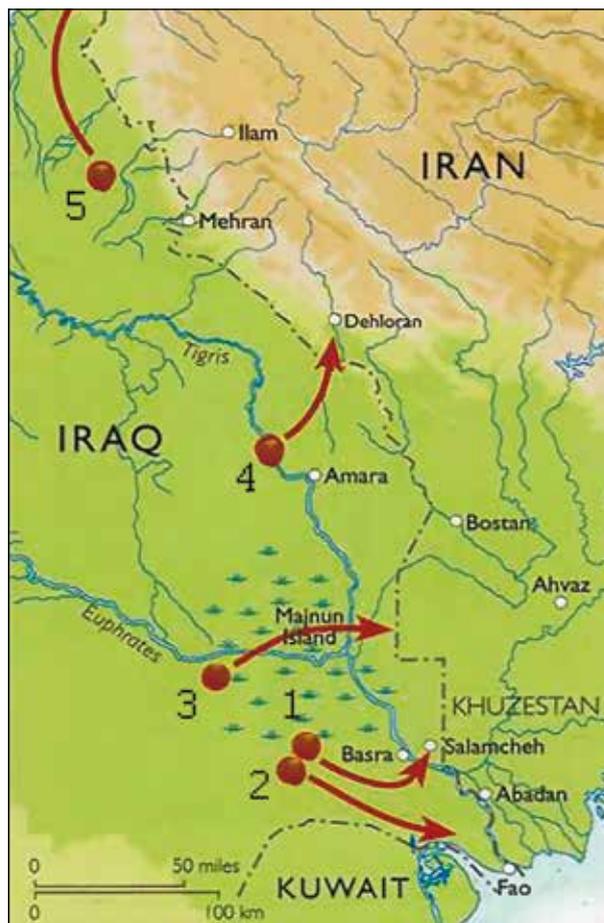
<sup>46</sup> Сернистый иприт, примененный в капельножидком состоянии, может сохраняться в почве неделями, скрывая войска. При ингаляционном и кожном заражении сернистый иприт на порядки менее токсичен, чем зарин. Зарин более летуч, по разным оценкам без противогаза и средств защиты кожи войска могут пройти территории, по которым применялся зарин, через 2–24 ч, в зависимости от плотности заражения, состава почвы и климатических условий [28]. Для применения в наступательных целях иприта и наиболее токсичного из ФОВ – вещества VX, иракцами разрабатывались использующие термогенерацию боеприпасы, позволяющие переводить эти ОВ в парообразное состояние. Но до конца войны такие боеприпасы применить в боевых действиях не успели [6].

на 50 км вглубь Ирана и взять 8 тыс. пленных. Были захвачены Касре-Ширин и Ховеизе, иракские солдаты вышли к берегам реки Карун.

7 августа условия перемирия были согласованы с Ираном, перемирие официально вступило в силу с 20 августа 1988 г., война закончилась, обе страны заявили о своей победе.

**Халабджа.** Одной из самых лицемерных кампаний против Саддама Хусейна, развязанных Западом перед тем, как расчленить и уничтожить Ирак в 2003 г., стало обвинение его в химическом геноциде курдского народа в Халабдже<sup>47</sup>, хотя ни для кого не было секретом, что без помощи Запада Ирак не смог бы произвести и килограмма иприта или зарина [6]. Прежде, чем мы вернемся к этим событиям, надо понять, почему Иран пытался захватить этот пограничный городок на протяжении всей войны, и почему Ирак пошел на все, включая химическое оружие, чтобы его не отдать.

В Халабдже и прилегающем регионе находятся две крупные гидроэлектростанции (в Дукане и Дарбандихане, мощностью 400 МВт и 249 МВт соответственно) и водохранилище. Для Ирана взятие Халабджи значило лишение Ирака значительной части его электроэнергии. Первая попытка иранцев захватить Халабджу была предпринята в феврале 1984 г. во время отвлекающего наступления в курдских районах Ирака в районе перевала Носуд. Иранским войскам удалось продвинуться на 15 км в направлении Халабджи, после чего они были остановлены иракскими горными частями. Иранцы пытались взять Халабджу в июле 1985 г., в феврале 1986 г. и в апреле 1987 г., но безуспешно. К концу 1987 г. даже имаму Хомейни было ясно, что Иран проигрывает войну. Взятие Халабджи давало Ирану шанс лишиться Ирак его электроэнергии и попытаться переломить ход войны. 13 марта 1988 г. иранцы, перебросив на Северный фронт половину своих сил (19 дивизий), развернули очередное наступление в районе плотины Дукан, применяя химическое оружие. 14 марта иранские войска взяли ГЭС Дукан и городок Халабджа. Иракская 66-я бригада коммандос, которая была назначена защищать плотину, отступила без разрешения высшего командования. Ее командир, полковник Джафар Садек, заслуженный офицер, пользовавшийся уважением самого Саддама Хусейна, был немедленно вызван в Багдад и расстрелян. Иранцы за три дня захватили 600 км<sup>2</sup> иракской территории и готовились к наступлению на Сулейманию [17].



**Рисунок 9 – Иракские наступления 1988 г. [2].**  
 (1 – 25–27 мая – операция «Тавакальна ала Аллах».  
 2 – 17–18 апреля – операция «Рамадан аль-Мубарак».  
 3 – 25–28 июня – операция «Тавакальна ала Аллах-2».  
 4 – 13–17 июля 1988 г. – операция «Тавакальна ала Аллах-3». 5 – 15–22 июля – операция «Тавакальна ала Аллах-4»)

Ситуация вокруг ГЭС становилась отчаянной. Халабджу надо было срочно возвращать любой ценой, пока иранцы не остановили гидроэлектростанции. Ранним утром 16 марта 1988 г. десять МиГ-23 пролетели над Халабджей на малой высоте и сбросили на окраины города контейнеры с напалмом, которые подожгли часть города и окружили его огромными огненными стенами. Самолеты РС-7 обработали иранские войска из выливных приборов ипритом, заринном и, возможно, остатками табуна. Затем открыли огонь иранская и иракская артиллерии. Те и другие били химическими снарядами по атакующему и контратакующему противнику несколько часов.

<sup>47</sup> Само упоминание всего «курдского народа» уже выглядит странным, так как боевики Мустафы Барзани, пришедшие с иранцами убивать иракцев – еще не все курды. В этом регионе против иранцев на стороне иракских властей активно действовали десятки тысяч боевиков курдской организации ДПИК Абдурахмана Кассемлу.

Город попал под перекрестный химический обстрел<sup>48</sup>, население в расчет не принималось. Одним надо было взять город, другим его удерживать. Иранцы были ошеломлены таким ударом, их потери превысили 3 тыс. бойцов убитыми, они покинули город, дальнейшее наступление стало невозможным. Чтобы окончательно обезопасить себя в Курдистане, иракцы 17 апреля начали наступление на полуостров Фао – операция «Рамадан аль-Мубарак» [17]. Потери среди мирного населения на настоящее время оценивают в 3–5 тыс. жертв [2, 25]. Но тогда на них никто внимания не обратил, для того времени это были «сопутствующие потери» войны [2]. Количество погибших оценивалось в 200 человек. Причем большинство из них имели признаки поражения фосгеном и цианистыми соединениями, не использовавшимися иракской армией. Саддаму и его сподвижникам не предъявлялось обвинений в развязывании химической войны на процессе, длившемся два года (13.12.2003–19.10.2005 гг.), слишком уж явным тогда могло быть обозначено участие Запада в той химической войне<sup>49</sup> [31].

**Эффективность применения химического оружия в ирано-иракской войне.** Химическое оружие, особенно после того, как у Ирака появились боеприпасы, снаряженные ФОВ, не раскрыло всех своих возможностей во время ирано-иракской войны, но оказалось весьма эффективным для решения тактических задач. Это было вызвано тем, что Саддам Хусейн не рассматривал химическое оружие как оружие массового поражения, а только как дополнение к обычному вооружению для достижения конкретных целей. Но характер войны сильно изменился, возникали обширные пространства, зараженные табуном и ипритом, противогаз и средства защиты кожи стали обычной экипировкой военнослужащего (рисунок 10).

*Оперативного масштаба* в применении химического оружия Ирак достиг во время отражения иранского наступления на Басру – операция «Кербела-8» (апрель 1987 г.). Тогда ОВ с помощью авиации были применены на всю оперативную глубину построения наступающей иранской группировки. Тем самым было сорвано наращивание усилий иранских войск по взятию Басры.

Ирак не пытался с помощью химического оружия решать *стратегические задачи* или истреблять население Ирана. Не зафиксировано ни одного случая массированного применения химического оружия по крупным городам, промышленным объектам, стратегическим центрам управления, хотя все они были в пределах досягаемости иракской авиации.

По оценке ЦРУ, при применении химического оружия поражения ОВ получали до 30 % иранских военнослужащих, летальные исходы среди пораженных сернистым ипритом составляли 3–4 % [4]. Аналогичные данные по поражению ФОВ нам обнаружить не удалось.

**Выявленные проблемы механизмов нераспространения химического оружия.** Ни один из таких механизмов не сработал. Женевский протокол 1925 г., хотя к нему присоединились и Иран, и Ирак, не оказал сдерживающего влияния на применение химического оружия обеими сторонами. Меры экспортного контроля за торговлей оборудованием двойного назначения и прекурсорами, необходимыми для производства ОВ, не ограничивали их поставок, а только увеличивали их цену. Не существовало никаких моральных ограничений для расплодившихся посредников, использовавших любую возможность обогащения на поставках и работавших на обе стороны. Политическая целесообразность закрывала глаза дипломатам, прессе, политикам на развязанную Ираком химическую войну против Ирана, так как Иран считался «государством-изгоем».

**Выявленные проблемы противо-химической защиты.** Во время ирано-иракской войны именно такие проблемы представляли наибольший интерес для иностранных разведок. Со времен Первой мировой войны изменились средства и способы ведения химической войны, поэтому важно было узнать, как общепринятые меры и средства защиты от химического оружия поведут себя в реальной боевой обстановке [4]. Так, в 1988 г. ЦРУ США отмечало:

система медицинской эвакуации не рассчитана на одновременную транспортировку тысяч пораженных ОВ и раненых, причем основную проблему на этапах медицинской эвакуации представляет не лечение

<sup>48</sup> Об этом в частности свидетельствует подготовленный по «горячим следам» (март 1988 г.) аналитический документ ЦРУ, рассекреченный только в 2010 г. [4]. Современная версия химической атаки в Халабдже появилась как результат «независимого расследования», проведенного правозащитной организацией Human Rights Watch в начале 1990-х гг., т.е. уже после Войны в Заливе (Gulf War, 02.08.1990–28.02.1991), когда Саддам Хусейн из друга Запада превратился в его врага. Эта же организация на основе фейковой информации обвиняла власти Сирии и Россию в применении химического оружия в последние месяцы битвы за Алеппо (ноябрь–декабрь 2016 г.) (см. <https://www.bbc.com/russian/news-38962628>, дата обращения: 12.02.2019).

<sup>49</sup> Halabaja: How Bush Sr. continued to support Saddam Hussein after the 1988 gassing of Thousands and Bush Jr. Used it As a Pretext For War 15 Years Later (см. [https://www.democracynow.org/2003/9/29/halabla\\_how\\_bush\\_sr\\_continued\\_to](https://www.democracynow.org/2003/9/29/halabla_how_bush_sr_continued_to), дата обращения: 12.02.2019).



**Рисунок 10 – Экипировка иранского солдата конца войны**  
(фотография с ресурса <https://mannaismayaadventure.com/2011/07/20/iran%E2%80%93iraq-war/>, дата обращения: 02.02.2019)

пострадавших от ОВ, а их дегазация;

способы дегазации пораженных ипритом (помывка, смена белья и одежды) не обеспечивали их полной дегазации при массовом поступлении, поэтому контаминации ипритом подвергался транспорт, на котором эвакуировались пораженные, раненые обычным оружием, медицинские работники и даже персонал западных клиник, куда их доставляли;

наибольшие потери от химического оружия несут тыловые подразделения, так как они слабо соблюдают химическую дисциплину, плохо подготовлены к обращению со средствами химической защиты и обычно плохо ими снабжены;

дегазация табуна приводила к выделению опасных цианистых соединений;

военнослужащий, поняв, что применяется химическое оружие, не в состоянии правильно оценить угрозу, поэтому использует все имеющиеся у него antidotes одновременно (амилнитрит, атропин), даже находясь в средствах защиты;

принятая в те годы в США и НАТО атропинооксимова схема лечения поражений ФОВ из-за используемого оксима<sup>50</sup> не обладала той эффективностью в отношении поражений табуном, которую она показывала при лечении пораженных заринном и VX;

сернистый иприт в «сухом виде» (частицы кремнезема размером менее 5 мкм, пропитанные ипритом) наносил более тяжелые поражения, чем иприт в капельножидком или

парообразном состоянии, не обнаруживался войсковыми приборами химической разведки и проникал под защитную одежду НАТО.

\*\*\*

Перерастание войны конвенционными средствами в химическую во время ирано-иракской войны по своей логике развития во многом оказалось сходным с такими же событиями Первой мировой войны (см. [27]). Тупик на фронтах, когда ни одна страна не могла решать наступательные задачи, привел к применению химического оружия в обеих войнах. Решение оборонительной задачи с помощью химического оружия во время отражения иранского наступления на Басру (апрель 1987 г.) сходно с германским сдерживанием Западного фронта осенью 1917 г. Интеграция химического оружия с конвенционным для прорыва иранской обороны в операциях 1988 г. сходно с весенними наступлениями германцев в 1918 г. Появление во время ирано-иракской войны химического оружия у стран, до войны им не обладавших, говорит о том, что зашедшая в тупик и затянувшаяся война создает условия для попыток одержать в ней победу путем применения неконвенционного оружия. Объявление Западом страны «изгоем» оправдывает любые преступления, совершаемые против нее с помощью этого оружия. Так как такие геополитические конфликты не происходят сами по себе, всегда может найтись и «третья сила», которая поможет одной из сторон, или обеим сразу, в «решении проблемы». Химическое оружие стало для того времени и той ситуации (близкого военного поражения «рукопожатного» Ирака от «страны-изгоя» Ирана) самым доступным, поэтому оно и появилось на фронтах ирано-иракской войны. В целом его применение в тактических и оперативных масштабах оказалось эффективным дополнением к другим видам современного конвенционного вооружения, и даже повлияло на тактику и оперативное искусство той войны. Поэтому, начиная со второй половины 1987 г. крупных операций без применения химического оружия Ираком не проводилось, а в войне с Ираном был достигнут перелом. Геополитическая ситуация, складывающаяся сегодня на Ближнем Востоке, не исключает возвращения в регион химического оружия и переноса химической войны на российскую территорию.

*Продолжение в следующем номере журнала*

<sup>50</sup> Возможно, речь шла о пралидоксime – реактиваторе фермента ацетилхолинэстеразы, который тогда включался в комплекты противохимической защиты НАТО.

### **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.

### **Благодарности**

Авторы выражают свою признательность доктору технических наук Станиславу Вениаминовичу Петрову, главному научному сотруднику 27 НЦ МО РФ и Игорю Владимировичу Рыбальченко, доктору химических наук, профессору, ведущему научному сотруднику 27 НЦ МО РФ за помощь, оказанную при подготовке этой работы.

### **Список источников**

1. Hoffpauert M.E. Tactical evolution in the Iraqi army. The Abadan Island and Fish Lake campaigns of the Iran-Iraq war. Master of military art and science. AD-A241 169. Fort Leavenworth, Kansas, 1991.
2. Karsh E. The Iran-Iraq War 1980–1988. Osprey Publishing Ltd., Oxford, 2002.
3. Woods K., Murray W., Holaday T., Elkhamri M. Saddam's War. In Iraqi Military Perspective of the Iran-Iraq War. Institute for National Strategic Studies National Defense University, Washington, 2009.
4. Impact and implication of chemical weapons use in the Iran-Iraq war. Director Central Intelligence. Interagency Intelligence Memorandum. NI ИМ 88-10004С. Top Secret. April 1988. Approved for release 08.10.2010.
5. Connell M. Iranian Operational Decision Making. Case Studies from the Iran-Iraq War. COP-2013-U-005291-Final. International Affairs Group CAN Strategic Studies. 2013.
6. Супотницкий М.В., Шило Н.И., Ковтун В.А. Химическое оружие в ирано-иракской войне 1980–1988 годов. 1. Подготовка Ирака к химической войне // Вестник войск РХБ защиты. 2019. Т. 3. № 1. С. 40–64.
7. Криворучко А.П., Рошупкин В.Т. Багдадский вождь: взлет и падение. Политический портрет Саддама Хусейна на региональном и глобальном фоне. М., 2008.
8. Корсун Н.Г. Арабский Восток. I. Ирак. М., 1928.
9. Дипломатический словарь / Под ред. Вышинского А.Я., Лозовского С.А. М., 1948.
10. Абалян А.И. Причины и предпосылки ирано-иракского вооруженного конфликта 1980–1988 годов // Вестник СПбГУ. Сер. 6. 2014. Вып. 2. С. 94–101.
11. Судоплатов П.А. Спецоперации. М.: 1997.
12. Крол А.А. «План Бернарда Льюиса» и большая египетская игра // Азия и Африка сегодня. 2012. № 9 (662). С. 52–57.
13. Манчинский А.Я. Ирак; в эпицентре войн. М.: 2015.
14. Зыкин Д.Л. Перевоороты и революции. Зачем преступники свергают власть. СПб.: 2016.
15. Агаев А.П. Иран: рождение республики. М.: 1984.
16. Мирзаян Г. Ближневосточный покер. М.: 2016.
17. Razoux P. The Iran-Iraq War. Belknap Press: An Imprint of Harvard University Press, 2015.
18. Абалян А.И. Ирано-иракский вооруженный конфликт 1980–1988 гг. и его влияние на систему международных отношений на Ближнем Востоке // Вестник СПбГУ. Сер. 6. 2015. Вып. 2. С. 52–61.
19. Teicher H., Teicher G. R. Twin Pillars to Desert Storm: America's Flawed Vision in the Middle East from Nixon to Bush. New York: William Morrow, 1993.
20. О कोरोков А.В. Секретные войны СССР. М.: 2016.
21. Hashemian A., Khoshnood K., Desai M.M. et al. Anxiety, Depression, and Posttraumatic Stress in Iranian Survivors of Chemical Warfare // JAMA. 2006. V. 296, № 5. P. 560–566.
22. Franke S. Lehrbuch der Militärchemie. Band 1. Deutscher Militärverlag, Berlin, 1967.
23. The Chemical Weapons Programme. United Nations Monitoring, Verification and Inspection Commission (UNMOVIC) Compendium. N.Y., 2001.
24. Balali-Mood M., Balali-Mood K. Nerve agents // In: Brent J (ed.). Critical Care Toxicology. Elsevier Mosby, Philadelphia, PA, 2005. P. 1379–1393.
25. Javed Ali. Chemical Weapons and the Iran-Iraq War: A Case Study in Noncompliance // The Nonproliferation Review/Spring. 2001. P. 43–58.
26. Майер Ю. Отравляющие вещества и их боевое применение. Часть II. М.: 1928.
27. Супотницкий М.В., Петров С.В., Ковтун В.А. Влияние химического оружия на тактику и оперативное искусство Первой мировой войны (исторический очерк) // Вестник войск РХБ защиты. 2017. Т. 1. № 1. С. 53–68; № 2. С. 39–63; № 3. С. 51–78.
28. Ellison D. Hank. Handbook of Chemical and Biological Warfare Agents (Second ed.), CRC Press, 2008.
29. Medical aspects of Chemical Warfare / Eds. Tuorinsky S.D., Lenhart M.K. Walter Reed Army Medical Center. Washington. 2008.
30. Баранаев М.К., Божко В.Д., Бринцев А.В. с соавт. Химическое оружие вероятного противника / Под ред. Калитаева А.Н. М., 1971.
31. Ключников Б.Ф. Саддам, или Иракская трясина Америки. М.: 2007.

**Об авторах**

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.

*Шило Наталья Игоревна.* Научный сотрудник отдела.

*Ковтун Виктор Александрович.* Начальник центра, канд. хим. наук, доц.

**Контактная информация для всех авторов:** 27nc\_1@mil.ru

**Контактное лицо:** Супотницкий Михаил Васильевич; 27nc\_1@mil.ru

## Chemical Weapons in the Iran-Iraq War (1980–1988). 2. Combat Use of Chemical Weapons

M.V. Supotnitskiy, N.I. Shilo, V.A. Kovtun

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

The Iran-Iraq war (1980–1988) was the result of the geopolitical situation in the Middle East after the Islamic revolution in Iran in 1979. Certain longstanding territorial disputes and the absence of mutually recognized state border between the rivalry countries were among the direct pretexts of the war. At the same time neither Iraq, nor Iran were ready to serious war, both did not want it in such scales, and they did not possess chemical weapons (CW). During the war, Iraq enjoyed broad international support. At the same time, revolutionary Iran turned into a pariah state. By 1983, Iraq began to suffer a defeat from Iran, which possessed considerable human resources. Because of that certain Western countries helped Iraq (on the paid basis) to start its own CW program and the industrial production of chemical agents and munitions. Gradually CW became an integral part of the offensive and defensive operations, planned by the Iraqi command. Due to the technologies, equipment and chemicals, supplied by certain foreign, mainly Western firms, Iraq was able to start the industrial production of mustard gas, tabun and sarin/cyclosarin, as well as to start the synthesis of VX. During the war, CW turned from purely defensive into offensive means of warfare. The war ended as chemical. In 1988 all the operations, which led to the end of the war, were carried out by Iraq with the use of CW. At the same time, the war revealed certain weaknesses of chemical protection means, possessed by both sides. Thus, it appeared to be impossible to sort effectively the wounded and affected by CW during the medical evacuation phase. The existing decontamination means turned out to be ineffective in case of mass arrival of the affected into hospitals. Because of that, the secondary contamination of medical stuff took place even in Western hospitals. The protective equipment against blister agents, used by NATO countries, turned out to be insufficient in case of use of «dry yperite» by the Iraqis. The accepted schemes of treatment of the affected by tabun also showed their inefficiency. As we find out, the experience of the Iran-Iraq chemical war is studied actively in the West up to now.

**Keywords:** *the Iran-Iraq war; sulfur mustard; tabun; Iraqi chemical weapons program; chemical weapons; cyclosarin.*

**For citation:** *Supotnitskiy M.V., Shilo N.I., Kovtun V.A. Chemical Weapons in the Iran-Iraq War (1980–1988). 2. Combat Use of Chemical Weapons // Journal of NBC Protection Corps. 2019. V. 3. № 2. P. 150–174.*

**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.

### Acknowledgments

The authors express their sincere gratitude to Stanislav Veniaminovich Pertov, Chief Researcher at the «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Doctor of Technical Sciences, and Igor Vladimirovich Rybalchenko, Doctor of Chemical Sciences, Leading Researcher at the «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, for their kind help and advice.

### References

1. Hoffpauer M.E. Tactical evolution in the Iraqi army. The Abadan Island and Fish Lake campaigns of the Iran-Iraq war. Master of military art and science. AD-A241 169. Fort Leavenworth, Kansas, 1991.
2. Karsh E. The Iran-Iraq War 1980–1988. Osprey Publishing Ltd., Oxford, 2002.
3. Woods K., Murray W., Holaday T., Elkhamri M. Saddam's War. In Iraqi Military Perspective of the Iran–Iraq War. Institute for National Strategic Studies National Defense University, Washington, d.c.: 2009.
4. Impact and implication of chemical weapons use in the Iran-Iraq war. Director Central Intelligence. Interagency Intelligence Memorandum. NI IIM 88-10004C. Top Secret. April 1988. Approved for release 08.10.2010.
5. Connell M. Iranian Operational Decision Making. Case Studies from the Iran-Iraq War. COP-2013-U-005291-Final. International Affairs Group CAN Strategic Studies. 2013.
6. Supotnitskiy M.V., Shilo N.I., Kovtun V.A. Chemical Weapons in the Iran-Iraq War (1980-1988). 1. Iraq Preparing for Chemical War // Journal of NBC Protection Corps. 2019. V. 3. № 1. P. 40–64 (in Russian).
7. Krivoruchko A.P., Roschupkin V.T. The Chief of Baghdad: Rise and Fall. The Political Portrait of Saddam Hussein. M., 2008 (in Russian).
8. Korsun N.G. Arab East. I. Iraq. M.: 1928 (in Russian).
9. Diplomatic Dictionary / Ed. A. Ya. Vyshinsky and S.A. Lozovskiy. M.: 1948 (in Russian).
10. Abalyan A.I. Background and Pre-conditions for the Iran-Iraq Military Conflict (1980–1988) // Bulletin of St.Petersburg State University. Series 6. 2014. № 2. P. 94–101 (in Russian).
11. Sudoplatov P.A. Special Operations. M.: 1997 (in Russian).
12. Krol A.A. «Bernard Lewis Plan» and the Great Egyptian Game // Asia and Africa Today. 2012. № 9 (662). P. 52–57 (in Russian).
13. Manchinsky A.Ya. Iraq; In the Epicenter of Wars. M.: 2015 (in Russian).
14. Zykin D.L. Coups d'Etat and Revolutions. Why the Criminals Overthrow Power. SPb.: 2016 (in Russian).
15. Agayev A.P. Iran: Birth of the Republic. M.: 1984 (in Russian).
16. Mirzayan G. Middle Eastern Poker. M.: 2016 (in Russian).
17. Razoux P. The Iran-Iraq War. Belknap Press: An Imprint of Harvard University Press, 2015.
18. Abalyan A.I. The Iran-Iraq Military Conflict (1980–1988) and Its Influence on the International Relations System in the Middle East // Bulletin of St.Petersburg State University. Series 6. 2015. № 2. P. 52–61 (in Russian).
19. Teicher H., Teicher G. R. Twin Pillars to Desert Storm: America's Flawed Vision in the Middle East from Nixon to Bush. New York: William Morrow, 1993.
20. Okorokov A.V. USSR's Secret Wars. M.: 2016 (in Russian).
21. Hashemian A., Khoshnood K., Desai M.M. et al. Anxiety, Depression, and Posttraumatic Stress in Iranian Survivors of Chemical Warfare // JAMA. 2006. V. 296, № 5. P. 560–566.
22. Franke S. Lehrbuch der Militärchemie. Band 1. Deutscher Militärverlag. Berlin, 1967.
23. The Chemical Weapons Programme. United Nations Monitoring, Verification and Inspection Commission (UNMOVIC) Compendium. N.Y., 2001.
24. Balali-Mood M., Balali-Mood K. Nerve agents // In: Brent J (ed.). Critical Care Toxicology. Elsevier Mosby, Philadelphia, PA, 2005. P. 1379–1393.
25. Javed Ali. Chemical Weapons and the Iran-Iraq War: A Case Study in Noncompliance. The Nonproliferation Review/Spring. 2001. P. 43–58.
26. Mayer Yu. Poisonous Substances and Their Combat Use. Part II. M.: 1928 (in Russian).
27. Supotnitskiy M.V., Petrov S.V., Kovtun V.A. The Influence of Chemical Weapons on Tactics and Operational Art in World War 1 (Essays in the History of Chemical Weapons) // Journal of NBC Protection Corps. 2017. V. 1. № 1. P. 53–68; № 2. P. 39–63; № 3. P. 51–78 (in Russian).
28. Ellison D. Hank. Handbook of Chemical and Biological Warfare Agents (Second ed.), CRC Press, 2008.
29. Medical aspects of Chemical Warfare / Eds. Tuorinsky S.D., Lenhart M.K. Walter Reed Army Medical Center. Washington. 2008.
30. Baranayev M.K., Bozhko V.D., Brintsev et al. Chemical Weapons of Potential Enemy / Ed. Kalitayev A.N. M.: 1971 (in Russian).
31. Klyuchnikov B.F. Saddam or the Iraqi Morass of the USA. M.: 2007 (in Russian).

### Authors

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.

*Natalya Igorevna Shilo.* Researcher. Scientific Editor.

*Viktor Aleksandrovich Kovtun.* Head of the Centre. Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor.

**Contact information for all authors:** 27nc\_1@mil.ru

**Contact person:** Supotnitskiy Mikhail Vasilyevich; 27nc\_1@mil.ru

## Химическое оружие: история исследования фосфорорганических отравляющих веществ за рубежом

И.А. Нельга, И.В. Медвецкий, А.В. Злобин, С.В. Третьяков,  
А.В. Шерстюк, И.В. Костюченко

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

Поступила 12.04.2019 г. Принята к публикации 17.06.2019 г.

Фосфорорганические соединения занимают особое место среди боевых отравляющих веществ (ОВ). Высокий уровень токсичности, широкий спектр физико-химических свойств, полиапликационность действия уже в 1930-х гг. привлекли к ним пристальное внимание зарубежных военных специалистов. В 1936 г. германский химик Герхард Шрадер впервые синтезировал О-этил-диметиламидоцианфосфат, известный сегодня как табун. К началу Второй Мировой войны сотрудниками его лаборатории было получено свыше 2 тыс. новых фосфорорганических и фосфорсодержащих соединений. Некоторые из них были отобраны для изучения в качестве боевых ОВ, впоследствии принятых на вооружение германской армии. В 1938 г. им же было открыто фосфорорганическое соединение, схожее с табуном, но более токсичное – О-изопропилметилфторфосфонат, получивший название зарин. Рихард Кун – немецкий химик, лауреат Нобелевской премии по химии (1938 г.), в 1944 г. синтезировал пинаколиловый эфир метилфторфосфоновой кислоты (зоман) и раскрыл механизм поражающего действия фосфорорганических ОВ (ФОВ). Британский химик Бернард Сондерс в 1941 г. синтезировал диизопропилфторфосфат (ДФФ). Во время Второй Мировой войны в Германии, Великобритании и США было налажено промышленное производство ФОВ, в Германии – табуна, зарина и зомана, у западных союзников – ДФФ. До окончания Второй Мировой войны лидерство в области создания ОВ нервно-паралитического действия принадлежало гитлеровской Германии. После окончания войны немецкие ученые, многие из которых были идейными нацистами, продолжили свою работу под эгидой военных ведомств США и Великобритании. Впоследствии с их участием были разработаны фосфорилированные тиохолиновые эфиры – вещества «V-серии» (агенты VG, VM, VR, VX, EA 3148, EA3317 и др.). Широкая номенклатура фосфорорганических соединений была испытана на добровольцах в Портон-Дауне (Великобритания) и Эджвудском арсенале (США). С открытием ОВ «V-серии» работа по исследованию ФОВ не прекратилась, причем по ряду публикаций можно судить о значительных масштабах проводимых исследований. В последние годы обозначилась тенденция к трансформации реальных угроз, связанных с применением химического оружия, в информационно-пропагандистскую область, например, примитивно подготовленная британскими спецслужбами провокация с агентом «Новичок», однако это не означает, что поиски новых ФОВ в западных странах прекращены.

**Ключевые слова:** бициклофосфаты; вещества «GV-серии»; вещества «G-серии»; вещества «V-серии»; вещество «A-234»; отравляющие вещества нервно-паралитического действия; Портон-Даун; фосфорилированные тиохолиновые эфиры; фосфорорганические отравляющие вещества; химическое оружие; Эджвудский арсенал; эксперименты на добровольцах.

**Библиографическое описание:** Нельга И.А., Медвецкий И.В., Злобин А.В., Третьяков С.В., Шерстюк А.В., Костюченко И.В. Химическое оружие: история исследования фосфорорганических отравляющих веществ за рубежом // Вестник войск РХБ защиты. 2019. Т. 3. № 2. С. 175–193.

Химическое оружие, начиная с первого применения в апреле 1915 г., показало свою высокую боевую эффективность, ввиду чего получило дальнейшее всестороннее развитие. К моменту подписания и ратификации «Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении» (далее – «Конвенция...») ведущие мировые державы имели обширный арсенал средств ведения химической войны. Большая доля состоявших на вооружении отравляющих веществ (ОВ) относилась к отравляющим веществам нервно-паралитического действия (ОВ НПД), а именно к фосфорорганическим отравляющим веществам (ФОВ).

Цель настоящей работы – рассмотреть основные вехи исследования ФОВ за рубежом.

#### **Открытие токсических свойств органических соединений фосфора.**

Органические эфиры фосфорной кислоты были синтезированы в первой половине XIX в. немецким химиком-органиком *Августом Михаэлисом* (August Michaelis, 1849–1916)<sup>1</sup>. Михаэлис догадывался о значении данного класса соединений, что ясно из его рассуждений о связи неорганической химии с органической: «По моему мнению, это направление исследований в своем дальнейшем развитии приведет ко многим неожиданностям. Если ему не принадлежит настоящее, то оно (в этом я уверен так же, как и в том, что у него есть большое прошлое) будет иметь большое будущее» [1].

Ранее исследователям уже были известны токсические свойства отдельных соединений фосфорной кислоты, однако химики, привыкшие к обращению с сильными ядами, не придали им особого значения. Даже когда в 1932 г. немецкий химик-органик *Вилли Ланге* (нем. Willy Lange, 1900–1976) и его аспирантка *Герда фон Крюгер* (нем. Gerda von Krüger, 1907–1970) указали на токсические свойства диалкилфторфосфатов и привели описание некоторых симптомов отравления ими, никто не предполагал использовать эти наблюдения на практике [1].

О своеобразном физиологическом действии этих токсичных веществ они коротко сообщили следующее: «Интересно сильное действие эфиров монофторфосфорной кислоты на организм человека. Пары этих соединений обладают приятным и очень ароматным запахом. Тем не менее, уже через несколько минут после их вдыхания ощущается сильное, связанное с удушьем, давление на гортань. Затем наступает легкое нарушение сознания и зрения,

сопровождающееся чрезвычайно болезненной чувствительностью глаз к свету. Все эти явления затихают только через несколько часов. Они не вызываются, видимо, кислыми продуктами разложения эфиров, а, вероятно, должны быть приписаны самим диалкилфторфосфатам. Описанное выше воздействие таких веществ на организм вызывается очень небольшими их количествами» [2].

Диалкилфторфосфаты были также получены в 1937 г. германским химиком-органиком *Герхардом Шрадером* (нем. Gerhard Schrader, 1903–1990) при изучении им инсектицидных эфиров кислот фосфора. Совместно со своим коллегой доктором *Хансом Кюкенталем* им было установлено и запатентовано соединение этого класса с высокой контактной инсектицидной активностью [3] (рисунок 1).

Самым известным представителем диалкилфторфосфатов стал диизопропилфторфосфат – благодаря работам английской научной группы под руководством *Бернарда Чарльза Сондерса* (Bernard Charles Saunders, 1903–1983), хотя впервые он был синтезирован *Шрадером* в 1938 г. из легкодоступного диметиламидодихлорфосфата. Результатом работы группы явился доклад Сондерса



**Рисунок 1 – Германский химик-органик Герхард Шрадер. Им впервые осуществлен синтез зарина и табуна<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Фото взято с сайта: <https://www.altreinfo.org/unastoria-diversa/16440/se-hitler-avesse-usato-le-armi-chimiche-di-distruzione-di-massa-a-base-di-gas-nervino-avrebbe-vinto-la-guerra-e-invece-hitler-le-vieto-paolo-germani> (дата обращения: 19.05.2019 г.)

<sup>1</sup> Август Михаэлис – специалист в области химии фосфора, первооткрыватель реакции алкилирования триалкилфосфитов алкилгалогенидами с образованием диалкилфосфонатов (реакции Михаэлиса-Арбузова).

на конференции в Лондоне в 1941 г., посвященный синтезу и оценке свойств диизопропилфторфосфата (ДФФ, DFP) и перспективам его использования в военных целях [2]. Известно, что во время Второй Мировой войны в Англии и США было налажено промышленное производство данного соединения [4]. ДФФ можно считать первым промышленно производившимся и стоявшим на вооружении представителем ОВ НПД.

После победы над фашистской Германией, в связи с получением информации о синтезированных германскими химиками зарине и зомане, ДФФ утратил свое значение в качестве ОВ НПД.

**Вещества «G-серии» – ОВ второго поколения.** История соединений «G-серии» начинается 23 декабря 1936 г. Доктору Г. Шрадеру, химику конгломерата «И.Г. Фарбениндустри» в Леверкузене<sup>2</sup>, была поручена разработка нового инсектицида. Основная задача, поставленная руководством Третьего Рейха, заключалась в том, чтобы уменьшить зависимость Германии от продуктов, импортируемых из-за границы.

Для этого было необходимо минимизировать вред, наносимый насекомыми запасам продовольствия. В поисках эффективных инсектицидов Шрадер обнаружил высокую токсичность некоторых фторсодержащих соединений. В частности, было отмечено сильное удушающее действие пара трехфтористого хлора ( $\text{ClF}_3$ ) и других фтор-галогенидсодержащих соединений. Чрезвычайно токсичными оказались фторангидриды кислот фосфора. Однако их активность была обнаружена не сразу. Когда Шрадер впервые синтезировал О-этил-диметиламидоцианфосфат под лабораторным шифром «Вещество 9/91», его предполагалось использовать в качестве инсектицида [1].

Только случайно, месяц спустя, было обнаружено сильное токсическое действие О-этил-диметиламидоцианфосфата на человека. Одна лишь капля, пролитая на лабораторный стол, едва не привела к гибели Шрадера и его ассистента. Через несколько

минут вдыхания паров этого вещества у исследователей развился миоз (сужение зрачков), началось головокружение и сильная одышка. Для полного выздоровления им потребовались три недели. Высокая токсичность О-этил-диметиламидоцианфосфата сделала неприемлемым его использование в качестве инсектицида в сельском хозяйстве. Согласно записям работодателей Шрадера, его опыты были признаны провальными. Ведь перед ним стояла задача разработать яд, действующий на насекомых, а не на широкий круг животных.

По немецкому законодательству того времени, о любом открытии, потенциально пригодном для использования в военном деле, следовало немедленно докладывать в военное ведомство, поэтому Шрадер был вызван в Берлин для подробного доклада и демонстрации. Образец вещества в мае 1937 г. был отправлен в отдел химического оружия при управлении вооружения армии в Берлине – Шпандау, где во времена Третьего Рейха лучшие ученые Германии в обстановке строжайшей секретности разрабатывали химическое оружие, несмотря на то, что с конца Первой Мировой войны действовали ограничения Версальского мирного договора. Когда ученые, работавшие в Шпандау, проанализировали действие «Вещества 9/91» Шрадера, они были настолько поражены, что назвали это вещество Табун (от лат. «tabu» – запрет). В первую очередь их поразило то, что существующие ОВ, такие как иприт и фосген, убивали жертв за несколько дней, в то время как табуну для этого нужно было всего 10 мин<sup>3</sup>. Летальная доза табуна при ингаляции оказалась в 8 раз меньше, чем у фосгена. Армия заплатила Шрадеру и его коллеге 50 тыс. немецких марок (примерно 20 тыс. \$ на то время), а его патентная заявка была признана секретной. Вскоре ученый переехал в новую лабораторию в Вупперталь-Эльберфельде в Рурской долине и продолжил свои исследования.

В 1939 г. в Мюнстер-Лагере, на пустошах Люнеберга<sup>4</sup>, недалеко от полигона немецкой армии в Раубкаммере, была запущена опытная установка по производству данного ОВ. Военно-

<sup>2</sup> И.Г. Фарбен, также И.Г. Фарбениндустри (нем. Interessen-Gemeinschaft Farbenindustrie AG – «Общность интересов промышленности красильных материалов») – конгломерат германских химических концернов (BASF, Bayer, Agfa, Hoechst, Weiler-ter-Meer и Griesheim-Elektron). «И.Г. Фарбен» внесла весьма крупный вклад в дело нацистского движения к 1939 г. она давала 90 % притока иностранной валюты и 85 % всей военной и промышленной продукции, необходимой для подготовки Германии к мировой войне.

<sup>3</sup> Табун впервые был применен иракской армией 29 февраля 1984 г. во время ирано-иракской войны для отражения иранского наступления на иракские позиции в районе месторождения нефти Маджнун – более подробно см. Супотницкий М.В., Шило Н.И., Ковтун В.А.//Применение химического оружия в ирано-иракской войне 1980–1988 годов. 2. Применение химического оружия в боевых действиях//Вестник войск РХБ защиты. Т. 3, № 2. С. 150–174.

<sup>4</sup> Люнебургская пустошь – равнина на северо-западе Германии (Нижняя Саксония) близ города Люнебург с хорошо сохранившимся природным ландшафтом.

полевые испытания проходили под условным наименованием «Трилон 83»<sup>5</sup>.

В сентябре 1939 г. концерн «И.Г. Фарбениндустри» получил заказ на строительство завода по производству «Трилона 83», получившего к этому времени военный шифр «табун», с проектной мощностью 1 тыс. т/мес. В сентябре 1942 г. были получены первые 138 т табуна, а с мая 1943 г. завод в Дихернфурте-на-Одере недалеко от г. Бреслау (ныне г. Вроцлав в Польше) был выведен на проектную мощность, хотя постоянно работал с недогрузкой (максимальный выпуск в июне 1944 г. составил 793 т табуна). Тем не менее, к концу Второй Мировой войны Германия имела запас табуна в 8770 т [4].

Условия работы на данных заводах были тяжелыми. Несмотря на высокий риск, который представлял собой табун, меры безопасности при его производстве были на минимальном уровне. Гражданские специалисты и военнослужащие часто подвергались ядовитому действию нового ОВ. Только в течение 1941 г. на заводе в г. Дихернфурте-на-Одере было зафиксировано 324 несчастных случая, 12 из которых были достаточно серьезными, вызвавшими гибель восьми рабочих. Со слов Шрадера, имел место случай, когда на одного из рабочих вылилось около двух литров табуна. Несчастный скончался уже через 2 минуты [5].

Официальные лица из Портон-Дауна<sup>6</sup> в 1945 г. заключили, что такой низкий уровень техники безопасности был на руку германским исследователям, которые изучали тем самым воздействие ОВ на людей. Если по окончании войны в концлагерях были обнаружены документы, содержащие результаты исследований действия фосгена, дифосгена, иприта на подопытных заключенных, то свидетельства подобных экспериментов с фосфорорганическими соединениями отсутствуют. Это связано, по всей видимости, с тем, что, пытаясь скрыть свои успехи в области создания ОВ НПД, командование Германии держало в строжайшем секрете данные разработки.

К началу Второй Мировой войны сотрудниками лаборатории Шрадера в г. Вупперталь-Эльберфельде было получено свыше 2 тыс. новых фосфорорганических и



**Рисунок 2 – Рихард Кун – немецкий химик, лауреат Нобелевской премии по химии (1938 г.), синтезировал зоман<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Фото взято с сайта: <https://www.thefamouspeople.com/profiles/richard-kuhn-7377.php> (дата обращения: 19.05.2019 г.)

фосфорсодержащих соединений. Некоторые из них были отобраны для изучения в качестве боевых ОВ, а впоследствии – приняты на вооружение армии.

В 1938 г. было открыто схожее с табуном, но более токсичное фосфорорганическое соединение – О-изопропилметилфторфосфонат, получившее название «зарин» (sarin) в честь первооткрывателей – Шрадера (Schrader), Эмброуза (Ambrose), Рудригера (Rudriger) и ван дер Линда (van der Linde). Другие его названия – «трилон 46», «трилон 144», Т46 и Т144. В июне 1939 г. техническая документация на данное соединение была передана в Военно-химическое управление военного ведомства Германии вместе с образцом. После войны зарин получил шифр GB [6].

Несмотря на все усилия, затрачиваемые на производство табуна, ученым было ясно, что зарин превосходит его по многим характеристикам. Зарин был более летучим и токсичным, чем табун, но его было сложнее производить в промышленных масштабах. Все пути синтеза зарина, исследованные в то время, требовали использования коррозионно-активного фтористого водорода. Это потребовало использования дорогостоящей технологической оснастки с кварцевым и серебряным покрытием [7]. Несмотря на это, в 1943 г. немецкие вооруженные силы одобрили строительство принципиально нового завода по производству зарина. Пилотные заводы

<sup>5</sup> Подобные вещества в целях маскировки условно называли трилонами, хотя трилоны – это нетоксические комплексообразователи, используемые в качестве аналитических средств и вспомогательных материалов для крашения тканей.

<sup>6</sup> Портон-Даун (Porton Down) – военно-научный объект в Великобритании с высоким режимом секретности. В целях сокрытия основной деятельности объекта британские власти представляют его технопарком. Расположен к северо-востоку от небольшого населенного пункта Портон рядом с городом Солсбери в графстве Уилтшир. Во время Второй Мировой войны там проводились исследования по химическому и биологическому оружию. После окончания войны осваивались передовые германские технологии в области синтеза ФОВ, таких как зарин, табун, зоман. В 1952 г. в Портон-Дауне был синтезирован VX.

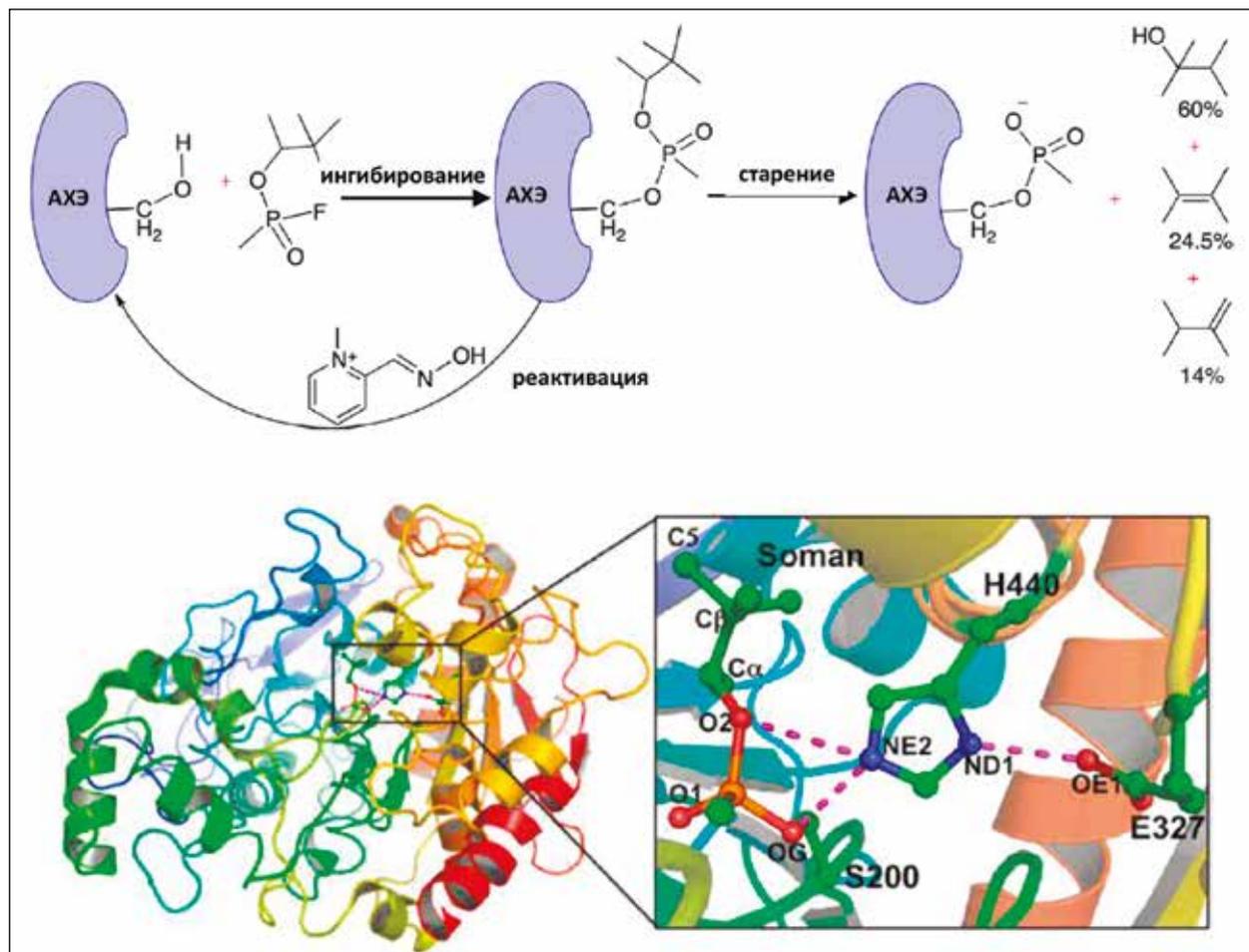


Рисунок 3 – Схема взаимодействия молекулы зомана с активным центром ацетилхолинэстеразы (АХЭ) [8]

были построены в Шпандау, Мюнстер-Лагере, на пустоши Люнебург, а опытное производство зарина велось в здании 144 в Дихернфуртена-Одере. По различным оценкам, опытное производство обладало мощностью от 40 до 100 т/мес. Завод с мощностью 500 т/мес. строился в Фалькенхагене к юго-востоку от Берлина.

За открытием табуна и зарина в 1944 г. последовало открытие более токсичного ОВ – пинаколилового эфира метилфторфосфоновой кислоты (зоман). Его синтез осуществлен сотрудниками Института медицинских исследований имени кайзера Вильгельма Рихардом Куном (нем. Richard Johann Kuhn, 1900–1967) и Конрадом Хенкелем (нем. Konrad Henkel, 1915–1999) (рисунок 2).

Чтобы понять, насколько серьезно руководство Германии относилось к созданию химического оружия, необходимо отметить, что Рихард Кун был выдающимся химиком, в 1938 г. он был удостоен Нобелевской премии за вклад в изучение структуры и функций витамина «В» и каротина. Свои работы над созданием ОВ Кун начал в 1943 г., когда его попросили работать в немецком военном артиллерийском ведомстве.

Перед Куном и его коллегами стояла задача понять механизм воздействия ОВ нервно-паралитического действия. Они обнаружили, что подобные вещества блокируют фермент холинэстеразу, отвечающий за разрушение ацетилхолина – нейромедиатора, который продуцируется в синапсах – местах контактов между нейронами или нейронами и мышечными окончаниями (схема механизма действия зомана на ацетилхолинэстеразу представлена на рисунке 3).

Когда этот фермент заблокирован, нервные клетки в тканях мозга и мышцах остаются в состоянии чрезмерного возбуждения, что приводит к появлению различных симптомов, таких как потливость, чрезмерное слюноотделение, сужение зрачков, боль в глазах, слезотечение, рвота и удушье.

Зоман оказался примерно в 3 раза токсичнее зарина и более стойким на местности. Отравление зоманом хуже поддается лечению, чем отравление заринном [4]. До самого конца войны он находился на стадии лабораторных исследований и технологической проработки. Всего было изготовлено около 20 т зомана.

Этот класс ФОВ позднее был назван американскими военными специалистами «G-агентами» (от англ. «German» – немецкий) по стране происхождения ученых, открывших этот класс соединений. Наиболее известными представителями этого класса являются GA – табун, GB – зарин и GD – зоман.

Зарин и зоман по совокупности токсических и физико-химических свойств существенно превосходили ранее известные ОВ. Они были пригодны для применения без существенных ограничений по погодным условиям. Их можно было диспергировать взрывом до состояния пара или тонкодисперсного аэрозоля. Зоман был пригоден для применения как в артиллерийских снарядах и авиационных бомбах, так и с помощью выливных авиационных приборов. При поражении тяжелой степени скрытый период действия у этих отравляющих веществ практически отсутствовал. Смерть пораженных наступала от паралича дыхательного центра и сердечной мышцы [4].

Создав новое поколение химического оружия и организовав промышленное изготовление зарина и табуна втайне от союзников по антигитлеровской коалиции, Германия получила явное преимущество перед ними в области химических вооружений. В случае развязывания химической войны с применением табуна, зарина и в какой-то доле зомана, перед союзниками встали бы неразрешимые в ходе последних лет войны проблемы защиты войск от этих отравляющих веществ. Ответное применение иприта, фосгена и других отравляющих веществ, составлявших основу их химического арсенала, не обеспечило бы адекватного ответа. Союзные армии не имели необходимых средств защиты от табуна и зарина. Отсутствовали antidotes, газосигнализаторы и дегазирующие растворы. Импрегнированное обмундирование, состоявшее на снабжении союзных армий, было пригодно для защиты тела от паров иприта и люизита, но не обладало защитными свойствами от ФОВ. К счастью для союзных армий, применение против них табуна и зарина не состоялось. Причины, по которым Германия, обреченная на поражение в войне обычными средствами, не попыталась переломить ход войны в свою пользу с помощью новейшего химического оружия, достоверно не известны [9].

В начале 1945 г. немецкая армия шла на экстремальные меры, чтобы сохранить в тайне от своих противников боеприпасы, снаряженные заринном и табуном, «которые ни при каких обстоятельствах не должны попасть к ним в руки», как было написано в директиве фельдмаршала Вильгельма Кейтеля (нем. Wilhelm Bodewin Johann Gustav Keitel; 1882–1946).

В последние годы войны транспортировать эти боеприпасы по особо охраняемым территориям было очень сложно, отчасти потому, что железные дороги были разбомблены, а сама территория Германии подвергалась авиаударам союзников. Например, в ходе одного из авиаударов со стороны американских воздушных сил летчики сбросили бомбы на грузовые вагоны, заполненные боеприпасами с табуном. Это произошло недалеко от города Лосса в Германии. Четыре жителя города умерли от ядовитых паров за считанные минуты. Позже тысячи бомб, снаряженных табуном, переправлялись на баржах по таким рекам, как Дунай и Эльба.

С одной из таких барж, следовавших по Дунаю, столкнулись американские военные, когда производили ее обстрел. К удивлению американских солдат, всего после нескольких выстрелов немцы подняли белый флаг. На последующем допросе они сообщили, что груз баржи составляли бомбы с табуном, которые могли убить их всех.

На завершающем этапе войны британские военные нашли огромное количество документов об исследованиях химического оружия в цитадели Шпандау и его испытаниях в Раубкаммере. Они обнаружили, что некоторые немецкие боеприпасы содержат мощный, не известный ранее фосфорорганический нервно-паралитический яд, который был намного более токсичным, чем ОВ, находящиеся на вооружении у союзников. Вскоре американцы и британцы объединили свои усилия и начали поиски ученых, занимающихся исследованиями в области химического оружия. Когда они арестовали изобретателя табуна Шрадера, он передал им все формулы и другие наработки по нервно-паралитическим веществам.

После окончания Второй Мировой войны начался новый этап развития ОВ нервно-паралитического действия под эгидой уже Соединенных Штатов Америки и Великобритании. Пытаясь заставить германских химиков работать на себя, США развернули программу под кодовым наименованием «Скрепка». К делу каждого ученого, в котором они были заинтересованы, была прикреплена скрепка (отсюда название). Президент США Гарри Трумэн был против приезда в Америку радикально настроенных нацистов. Но многие самые многообещающие ученые были членами НСДАП. В результате американские рекрутеры редактировали их досье, чтобы удалить упоминание о нацистском прошлом, и писали для них новые биографии, чтобы те получили возможность работать на военных в США. Многие ученые химики были приняты на работу в Эджвудском арсенале в штате Мэриленд для



**Рисунок 4 – Немецкие ученые-нацисты, работающие на ВВС США в Гейдельберге, фотографируются с американскими офицерами. В центре внизу – Рихард Кун [10]**

разработки химического оружия (фотография представлена на рисунке 4).

У британской армии была схожая операция, которая называлась «Спичечный коробок». Работая с учеными западного мира, нацистские химики добросовестно помогали создавать нервно-паралитические ОВ нового поколения и разрабатывать способы их боевого применения.

США на положении военнопленных отправили в Эджвудский арсенал немецких специалистов во главе с Шрадером. При их участии США к 1952 г. закончили подготовительные разработки и пустили на полную мощность вновь построенный завод по производству зарина в составе армейского Рокки-Маунтинского арсенала (г. Денвер, штат Колорадо)<sup>7</sup>.

**Вещества типа VX – третье поколение отравляющих веществ.** Успех немецких

химиков, открывших табун, зарин и зоман, стал причиной резкого расширения масштабов работ в США, Великобритании и в других странах по поиску новых ОВ. Результат не заставил себя долго ждать. Уже в 1952 г. сотрудником лаборатории химических средств защиты растений английского концерна «Империл Кемикл Индастриз»<sup>8</sup> доктором Ранаджитом Гхошем (англ. Ranajit Ghosh) было синтезировано еще более токсичное вещество из класса фосфорилтиохолинов. Первоначально данный класс соединений разрабатывался с перспективой их использования в качестве пестицидов [11]. Вещество амитон (тетрам, инферно, метрамак, ви-джи) уже вышло в продажу, однако из-за крайне высокой токсичности было тут же отозвано с рынка. Его смертельная доза на мышах составляет 0,235 мг/кг (подкожно) и 0,5 мг/кг (внутрибрюшинно), то

<sup>7</sup> Рокки-Маунтинский арсенал (англ. Rocky Mountain Arsenal) создан в штате Колорадо в 1942 г. для производства и испытания химического оружия.

<sup>8</sup> Imperial Chemical Industries (ICI, букв. Имперская химическая промышленность) – британская химическая компания. В свои лучшие времена была крупнейшей производственной компанией в Британской империи и обычно рассматривалась как «ведущая в британской экономике». Производила химические реагенты, взрывчатые вещества, удобрения, инсектициды, красители, цветные металлы и краски. В начале нулевых годов компания распродала свои товарные химические отрасли.

Таблица 1 – Обобщенные данные по физиологической активности ФОВ [12]

Вещество	Ингаляционная токсичность LC <sub>50</sub> , мг*мин/л	Токсичность при внутривенном введении LD <sub>50</sub> , мг/кг	Токсичность при кожной аппликации LD <sub>50</sub> , мг/кг
Крыса			
DFP	3,600	-	-
GA	0,450	0,0660	12,600
GB	0,220	0,0390	2,500
GD	0,230	0,0440	14,300
GF	0,180	0,0053	1,800
VX	0,017	0,0079	0,100
Кролик			
DFP	-	0,3000	> 117,000
GA	0,960	0,0630	2,500
GB	0,120	0,0150	4,400
GD	0,160	0,0110	1,540
GF	-	0,0150	0,300
VX	0,025	0,0084	0,025
Собака			
DFP	-	3,4300	-
GA	0,135	0,0840	30,000
GB	0,060	0,0190	10,800
GD	-	0,0050	4,900
GF	-	-	-
VX	0,015	0,0630	0,054
Обезьяна			
DFP	-	0,1000	-
GA	0,187	0,0500	9,300
GB	0,074	0,0223	-
GD	-	-	-
GF	0,130	-	-
VX	0,050	0,0084	0,065
Человек (прогноз)			
DFP	-	-	-
GA	0,135	0,0800	14,000
GB	0,070	0,0140	24,300
GD	0,070	-	5,000
GF	0,035	-	-
VX	0,030	0,0080	0,143

есть по токсичности амитон сравним с заринум. Примерно в это же время аналогичные синтезы осуществили Шрадер и доктор Ларс-Эрик Таммелин (англ. Lars-Erik Tammelin, 1923–1991) из

шведского Института оборонных исследований (англ. Swedish National Defence Research Institute).

Британцы, в соответствии с трехсторонним соглашением между США, Великобритани-

ей и Канадой по проблеме химического оружия и защиты от него, информацию об открытии нового высокотоксичного вещества передали в Эджвудский арсенал армии США для испытаний и оценок. Новый класс соединений получил кодовую литеру «V» (от англ. «venom» – яд).

В оборонных химических лабораториях США и Великобритании за короткое время были синтезированы и в токсикологическом отношении изучены сотни «V-агентов». По результатам проведенной всесторонней оценки в США был сделан выбор в пользу О-этилового-S-2-(N,N-диизопропиламино)этилового эфира метилфосфоновой кислоты, получившего шифр VX. Обобщенные данные по физиологической активности исследованных соединений на животных и в прогнозе токсичности для человека обобщены в таблице 1.

В апреле 1961 г. в США начал работать на полную мощность завод в Нью-Порте (штат Индиана) по производству вещества VX и снаряженных им боеприпасов. Годовая производительность завода составляла 5 тыс. т вещества. Согласно сообщениям печати, в 1969 г. США достигли запланированного уровня запасов вещества VX и завод был законсервирован [9].

**Проведение токсикологических экспериментов на добровольцах.** Военное руководство Великобритании и США отчетливо представляло, какую мощь таит в себе химическое оружие и чего могло стоить отставание от Германии во времена Второй Мировой войны. Необходимость реальной оценки боевой эффективности таких ОВ, как зарин, зоман и VX по отношению к живой силе противника привела к испытанию ФОВ на добровольцах (хотя испытуемые зачастую не знали, с какими веществами будут проводиться эксперименты). Знания об особенностях воздействия ФОВ на лабораторных животных лишь приближали к заветным цифрам, но на практике же никто не мог смело утверждать, какое количество вещества, находящегося в воздухе или нанесенного на кожу или обмундирование, приведет к гарантированной гибели пораженного.

Самый первый задокументированный случай, приведший к тяжелому поражению человека заринном в западном мире, произошел 7 ноября 1952 г. в США на Дагуэйском испытательном полигоне, Туэле, штат Юта. В тот день проводились полевые испытания авиационных боеприпасов, снаряженных заринном. После того, как самолет сбросил несколько бомб (по 340 л ОВ в каждой) с высоты 600 м, было заражено заринном 38 тыс. м<sup>2</sup>, а через три часа в сторону испытательной площадки выдвинулась исследовательская группа, в состав которой входил военный врач. Считая разговоры о не-

вероятной токсичности зарина сильным преувеличением, офицер был единственным в команде, не одевшим противогаз. Выйдя из автомобиля, он спокойно подошел вплотную к воронке от снаряда, в которой еще в жидком виде находился зарин (впоследствии офицер вспоминал, что его запах напоминал пары бензина). Но уже через 10 с, почувствовав, что вот-вот потеряет сознание, он кинулся назад, раздирая грудь руками и умоляя, чтобы ему дали противогаз. Не добежав до машины, он свалился в конвульсиях и впал в кому, после чего ему внутримышечно ввели атропин. Внешний вид пораженного не оставлял у команды надежды, что он выживет – спазмы часто повторялись, дыхание было нерегулярным, причем с каждым тяжелым вдохом-выдохом издавались отчетливые свист и бульканье. По пути в госпиталь пораженный был подключен к переносному аппарату искусственной вентиляции легких. Впоследствии, еще через двое суток, он был при смерти, но атропиновая терапия и аппарат искусственного дыхания с подачей избытка кислорода сделали свое дело – пострадавший был спасен, а ученые Эджвуда получили бесценные знания.

Подобные знания, но с более трагичным исходом, были получены и в Великобритании, где примерно с 1939 по 1989 гг. проводилась государственная программа, направленная на изучение воздействия ФОВ на людей. Испытаниям, которые проводились в Портон-Дауне, подверглось более 21 тыс. волонтеров – солдат срочной службы британской армии [13]. Фотография волонтеров представлена на рисунке 5.

Так, в 1952 г., с апреля по июнь, в таких испытаниях участвовали 140 военнослужащих Королевских военно-воздушных сил. Перед началом исследований до потенциальных испытуемых довели следующую информацию: «Физический дискомфорт, вызываемый экспериментами, обычно очень незначителен.



**Рисунок 5 – Группа волонтеров в Портон-Дауне, 1952 г. [17]**



**Рисунок 6 – Аппликация ОВ НПД на предплечье. Портон-Даун, май 1953 г. [17]**

Во избежание риска для здоровья эксперименты тщательно спланированы и проходят под наблюдением высококвалифицированных врачей». Кроме того, военнослужащим говорили, что они не должны будут выполнять какие-либо обязанности военной службы во время пребывания в Портон-Дауне и могут свободно проводить время по вечерам. Доплата за участие в эксперименте составляла от 10 до 15 шиллингов в неделю. Единственное, о чем не упоминалось при подписании соглашения на добровольное участие, это то, что использоваться будут ОВ нервно-паралитического действия. Проведение одного из таких экспериментов отражено на рисунке 6.

В настоящее время имеются доказательства того, что ученые, проводившие исследования, ясно представляли себе, какой опасности будут подвержены добровольцы и что чем дольше идет эксперимент, тем выше риск непоправимого ущерба здоровью. Еще до 1952 г. при проведении экспериментов различными дозами зарина были поражены в общей сложности 396 мужчин. Из них у четырнадцати ингибирование холинэстеразы превышало 80 %, у семерых проявились клинические симптомы, требующие лечения и в некоторых случаях госпитализации. 10 февраля один из участников группы, волонтер Саммонс, после кожно-резорбтивного воздействия 300 мг зарина испытал первые зарегистрированные в Великобритании серьезные последствия. Он был госпитализирован с такими симптомами, как сильное головокружение, тошнота, холодный пот, рвота и чувство общей подавленности. Тогда был зафиксирован уровень угнетения холинэстеразы 94 %. Однако экспериментаторы на этом не остановились. Через шесть дней двадцативосьмилетний волонтер Перри подвергся воздействию 250 мг зарина. В ходе эксперимента проявились те же симптомы и уровень угнетения 90 %, но несмотря на это, вместо госпитализации, его отправили в казарму, где спустя восемь часов он начал вести

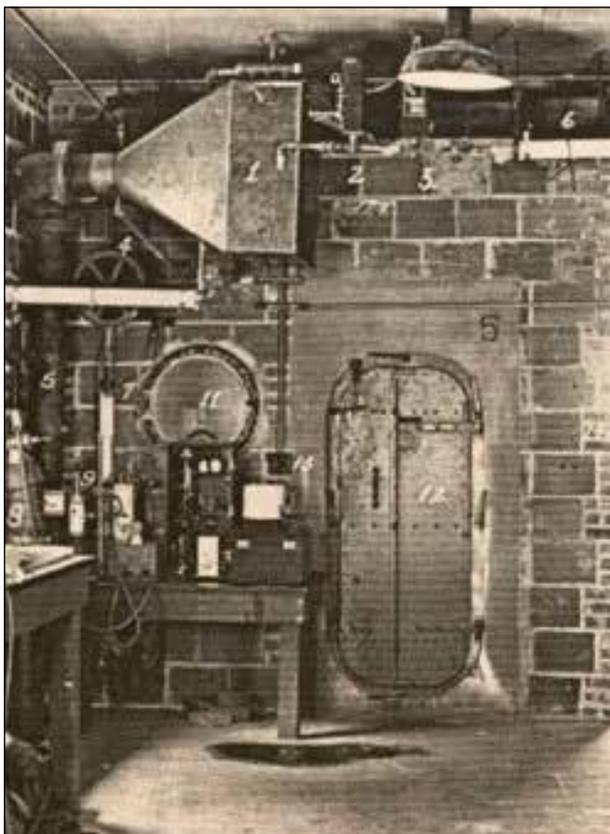
себя крайне иррационально. Лишь после этого он был направлен в госпиталь.

27 апреля шести испытуемым произвели аппликацию по 300 мг зарина. Среди них находился и двадцатидвухлетний волонтер Келли, неделю назад участвовавший в подобном эксперименте, который закончился для него комой. Перед повторным экспериментом уровень угнетения холинэстеразы Келли составлял 52 и 82 % (согласно двум принятым методикам измерения), а показатели физического состояния явно свидетельствовали об остаточных признаках поражения. В дальнейшем исследователи оправдывались, что они попросту «недосмотрели» и «случайно допустили» его до испытаний. С другой стороны, строгая организация эксперимента с обязательной фиксацией основных жизненных показателей «до» и «после», свидетельствует о том, что исследователи намеренно использовали человека с уже угнетенной холинэстеразой с целью изучить эффекты кумулятивного действия зарина. Эксперимент производился в газовой камере, аналогичной представленной на рисунке 7.

Один из присутствующих с Келли в камере видел, как он пытался сорвать свой противогаз перед тем, как упасть на пол с пеной у рта. «Откровенно говоря, это напугало меня до смерти», – вспоминает свидетель. Основными симптомами были судороги и неспособность дышать. Вскоре после того, как Келли потерял сознание, ему ввели 4 мг атропина и доставили в больницу, где произошла остановка дыхания. Дыхательные пути были очищены, пострадавшему дали кислород и еще 2 мг атропина. Четыре с половиной часа спустя он пришел в сознание. В течение последующих двадцати четырех часов уровень угнетения холинэстеразы Келли возрос до угрожающих жизни 94 % с дальнейшим повышением до 98 %. Но британским медикам удалось спасти пострадавшего.

Однако не все эксперименты оканчивались столь же благополучно. 6 мая 1953 г. волонтеры Мэддисон, Ньюман и еще четыре человека, надев противогазы, вошли в газовую камеру Портон около 10:00 утра, не подозревая, что каждый из них получит дозу в 200 мг зарина (фотография представлена на рисунке 8).

Мэддисон был заражен около 10:17, а через 20 мин после начала эксперимента он сказал, что чувствует себя «довольно странно и обильно потеет». Один из ученых вывел его из камеры к скамейке, где он потерял сознание [14–16]. Тут же начался тремор, а затем судороги, поэтому медицинские сотрудники ввели атропин, но состояние Мэддисона быстро ухудшалось. К тому времени, когда машина скорой помощи прибыла, он был без сознания. Несмотря на все



**Рисунок 7 – Камера для проведения экспериментов на людях, Эджвудский арсенал<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Фото взято с сайта: <https://www.newyorker.com/news/news-desk/primary-sources-operation-delirium> (дата обращения: 03.02.2019 г.)

усилия Станционного медицинского центра, спасти жизнь Мэддисона не удалось. В 13:30 была констатирована его смерть. Ингибирование холинэстеразы достигло 99 %.

Позднее были обнаружены записи, которые свидетельствовали о том, что в тот период проводились испытания не только зарина, но также циклозарина и зомана. Несмотря на этот трагический случай, эксперименты на людях, хоть и с более пристальным вниманием со стороны медиков, все же продолжались.

Подобная программа испытания ОВ на людях действовала не только в Великобритании. Около 7 тыс. военнослужащих приняли участие в таких экспериментах и в Соединенных Штатах Америки в Эджвудском арсенале.

Испытания с V-агентами в Соединенных Штатах начались в конце 1950-х гг., когда Ван М. Сим, директор Эджвудского арсенала по исследованиям на людях, выполнил два «автоэксперимента» с VX. В ходе проведенного Сенатом США допроса по поводу испытаний в середине 1970-х гг. он представил себя самоотверженным ученым, заинтересованным,



**Рисунок 8 – Волонтер Рональд Мэддисон, 1953 г. Умер в результате экспериментов с заринем в Портон-Дауне [17]**

прежде всего, в здоровье и безопасности своих подчиненных, а поэтому неспособным вводить отравляющие вещества людям. Но этот разговор состоялся уже после реализации расширенной программы, в которой сотни испытуемых, в большинстве своем военнослужащие, получали внутривенные инъекции, вдыхали пары ОВ НПД, пили зараженную воду или испытывали новые терапевтические приемы. На девяносто трех добровольцах изучали психологические и поведенческие реакции (в основном приступы тревоги, апатии), которые вызывались кожно-резорбтивным воздействием VX. При этом несчастные случаи были обычным делом. Только в 1950-х гг. было документально зафиксировано более двух сотен инцидентов с G-агентами и двадцать случаев – с участием V-агентов [17].

**Разработка новых ФОВ.** На создании веществ V-серии работы по поиску новых ФОВ в США не закончились. Американскими химиками был разработан ряд аналогов уже стоящих на вооружении фосфорорганических соединений. Например, вещество под шифром GF (США) является циклогексильным аналогом

зарина. Еще один его аналог – вещество EA 1356, отличающееся от GF наличием метильной группы в циклогексильном радикале. По уровню токсичности эти вещества занимают промежуточное положение между заринном и веществом VX, существенно превосходя зарин по кожно-резорбтивной токсичности, что и привлекало к ним особое внимание военных специалистов. Вещество GF рассматривалось в качестве перспективного ОВ иракской армией и предназначалось для применения в смесях с заринном [18].

В США в течение длительного времени велись работы над созданием ОВ четвертого поколения. К этим соединениям относились, прежде всего, вещества, исследованные в рамках программы «IVA» («Intermediate Volatility Agents» – «Вещества с промежуточной летучестью»). Целью этой программы было получение веществ не столько с улучшенными токсикологическими характеристиками, сколько с измененными в желаемом направлении физическими свойствами. Ставилась задача получения аналога зарина или вещества VX, который имел бы летучесть больше, чем у вещества VX, но меньше, чем у зарина.

В докладе министерства обороны конгрессу США за 1988–1989 финансовый год говорилось: «...будет образовываться полустойкое отравляющее вещество, которое после диспергирования будет немедленно вызывать поражения личного состава противника и заставлять его надевать противогазы и защитную одежду. Это отравляющее вещество сохраняет эффективность в очаге поражения в течение нескольких часов» [9].

Сообщалось, что в качестве ОВ с промежуточной летучестью в США оценивался зоман, но по совокупности свойств он не соответствовал требованиям программы IVA. На замену зоману был выбран 2-(диметиламино)этил диметиламидофторфосфат – вещество GP (EA 5365), исследования которого были доведены до стадии испытания его в бинарном боеприпасе. При внутривенном введении GP мышам и крысам значения  $LD_{50}$  составили 0,0276 и 0,011 мг/кг соответственно, что находится на уровне зарина и VX.

Структурные аналоги вещества GP с общим обозначением «GV-агенты» также упоминаются в литературе как «эферы Таммелина». Они имеют молекулы гибридного строения, сочетая свойства фторангидридов и фосфорил(тио)холинов и по уровню токсичности не выходят за пределы, соответствующие зарину и веществу VX. К тому же они оказались недостаточно стойкими. Правда, при создании для них бинарных боеприпасов этот недостаток не имел большого значения. Кроме того, эфиры Таммелина имели еще одну немаловажную

особенность. В их химической структуре отсутствует связь углерод-фосфор, а в Списках подписанной многими странами «Конвенции...» подобные соединения не значатся и поэтому не подлежат особому контролю, что дает возможность проведения под различными предлогами широкомасштабных исследований в данной области. О том, что такие исследования проводятся, свидетельствуют, например, публикации чехословацких токсикологов [19].

Общее представление о масштабе и направлениях проводившихся работ можно составить на основе данных, приведенных в таблице 2.

Среди ФОВ были найдены представители, которые воздействуют и на другие нейромедиаторные системы. В 1973 г. Е. Беллет и Дж. Касида [9] сообщили, что синтезированные ими бициклофосфаты (БЦФ) обладают высокой токсичностью, сравнимой с токсичностью фосфорсодержащих отравляющих веществ. Бициклофосфаты представляют собой кристаллические вещества. Они хорошо растворимы в петролейном эфире, хлороформе, диметилсульфоксиде и ограниченно в воде.

Токсичность БЦФ для грызунов очень высока. Так, изопропил-2,6,7-триоксафосфобицикло[2.2.2]октан при введении в латеральный желудочек мозга в дозе 48 мкг вызывал судороги у 100 % мышей. Еще более токсичным оказался третбутилбициклофосфат.  $LD_{50}$  для мышей не превышала 50 мкг/кг при внутривентральном введении. Такая же токсичность выявлена и для трет-бутилбициклофосфотионата.

Считается, что БЦФ являются неконкурентными антагонистами ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. Их токсическое действие обусловлено блокадой Cl<sup>-</sup>ионного канала [21]. При попадании в организм они вызывают удушье, тремор, симптомы Штраубе, тонические спазмы, которые быстро сменяются судорогами. Смерть животных наступает в течение 2–20 мин. Бициклофосфаты, как потенциальные боевые ОВ, были всесторонне исследованы в США, Англии, Японии и Израиле [9].

**Трансформация угрозы. Гибридные войны.** В настоящее время, несмотря на то, что основные запасы ОВ уничтожены, химическое оружие все же находит место в арсенале западных стран в борьбе между государствами на мировой арене. Так, в последние годы обозначилась тенденция к трансформации реальных угроз, связанных с применением химического оружия, в информационно-пропагандистскую область. Благодаря широкому внедрению информационных технологий значительно облегчается формирование общественного мнения путем создания информационных «вбросов», вызывающих широкий резонанс в медийном пространстве.

**Таблица 2 – Основные отравляющие вещества нервно-паралитического действия, исследованные зарубежными военными специалистами в качестве компонентов химического оружия [12]**

Шифр армии США и Эджвудского химико-биологического центра	Структурная формула
«G-агенты»	
GA EA 1205	
GB EA 1208	
GD EA 1210	
GF EA 1212	
GE	
EA 2223	
EA 1356 или EA 3534	
EA 4352	
«V-агенты»	
VG Амитон	
VM EA 1664	
VS	

Шифр армии США и Эджвудского химико-биологического центра	Структурная формула
VX EA 1701	
V <sub>x</sub> EA 1699	
EA 3317	
«GV-агенты»	
GP EA 5365	
EA 5488	
GV1	
GV2	
GV3	
EA 5414	
GV5	

Ярким примером является вторжение стран НАТО в Ирак в 2003 г., разрушение государства и гибель более 600 тыс. мирных

иракцев. В качестве предлога для вторжения были использованы утверждения США и ряда их союзников о якобы наличии у Ирака оружия

массового поражения и о нежелании Ирака «разоружаться». Такие заявления делались вопреки тому, что все химическое оружие Ирака было уничтожено под контролем экспертов ООН в 1991–1993 гг.

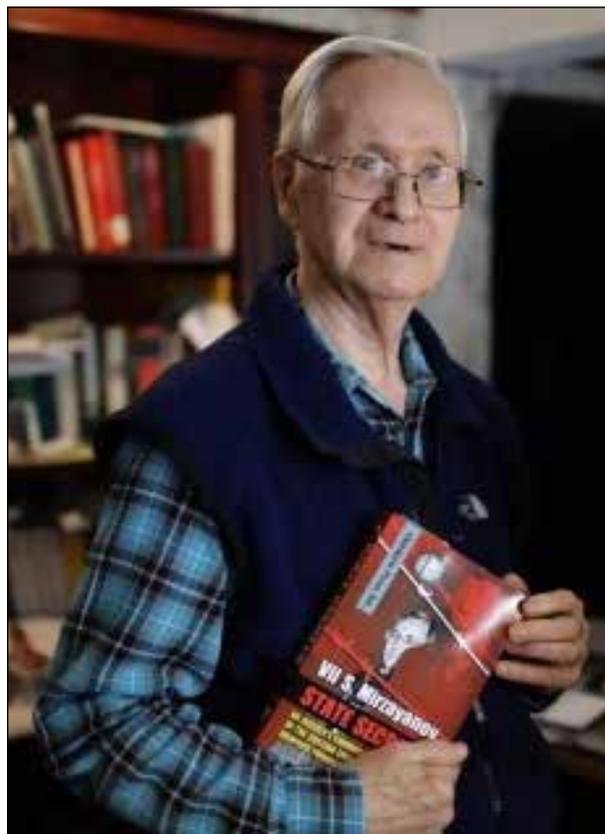
Сюда же можно отнести покушение на брата Ким Чен Ина – Ким Чен Нама с использованием вещества типа VX в 2017 г., последовавший вслед за этим общественный резонанс в СМИ и введение США санкций против КНДР «за применение химического оружия». Также стоит отметить многочисленные провокации, устроенные как террористами, так и «Белыми касками» с использованием различных ОВ в ходе гражданской войны в Сирии [22].

И, наконец, инцидент 4 марта 2018 г. в Солсбери, в ходе которого Сергей и Юлия Скрипали были якобы отравлены соединением «А-234». Через месяц после инцидента пострадавшие были выписаны из больницы, дальнейшее их местонахождение скрывается британскими властями<sup>9</sup>.

Необходимо добавить, что в девяти километрах от места происшествия, в так называемом «технопарке» Портон Даун, функционирует упомянутая выше Лаборатория оборонной науки и техники Министерства обороны Великобритании (DSTL), где в недавнем прошлом проводились работы по разработке химического оружия, а в настоящее время находится единственный разрешенный маломасштабный объект по производству ТХ Списка 1.

12 марта 2018 г. официальные лица Великобритании голословно обвинили Российскую Федерацию в применении на их территории химического оружия, в частности, отравляющего вещества «А-234» или «Новичок», в ультимативном порядке потребовав от России признания своей вины. Действия британской стороны при этом не соответствовали ни установлениям международного права, ни положениям «Конвенции...». Как новый прием ведения информационной войны, информация об инциденте и ходе его расследования распространялась не столько по официальным каналам, сколько с использованием средств масс-медиа, социальных сетей и мессенджеров.

О соединении «А-234» – О-этил-(N,N-диэтилацетиламино)фторфосфате – стало известно общественности из книги В.С. Мирзаянова – бывшего сотрудника Государственного научно-исследовательского института органической химии и технологии (ГосНИИОХТ, Москва), в настоящее время проживающего в США. Он утверждал, что в СССР



**Рисунок 9 – Перебежчик В.С. Мирзаянов – бывший сотрудник ГосНИИОХТа, основной источник «информации» о соединении «А-234»<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Фото взято с сайта: <https://www.theguardian.com/uk-news/2018/mar/16/russian-spy-poisoning-attack-novichok-chemist> (дата обращения: 19.05.2019 г.)

в 1970–1980-х гг. якобы проводились работы по исследованию соединений подобного класса [23]. В качестве доказательства автор приводит их структурные формулы и общую схему получения (рисунок 9).

В то же время анализ данных литературы выявил большое количество иностранных публикаций и заявок на патенты, которые касаются соединений данного класса и датируются 1970–1980-ми гг. [24–36].

Например, сотрудники Центра химических исследований и разработок, входящего в состав Абердинского полигона армии США, штат Мериленд (сейчас – Эджвудский химико-биологический центр) проводили исследования фосфорилированных амидинов [24].

Германский концерн «Bayer AG» зарегистрировал ряд патентов [25–28] на эфиры фосфорилированных амидинов, которые предлагаются в качестве пестицидов. Шведская корпорация «CIBA-GEIGY» также запатентовала

<sup>9</sup> Подробный анализ всех нестыковок этой провокации приведен в статье «Множество неудобных вопросов по делу Скрипалей». <https://rusvesna.su/news/1538251616> (дата обращения: 03.04.2019).

множество соединений [29–34], относящихся к производным фосфорилированных амидинов. Американские компании «Dow Chemical» и «Staffer Chemical» запатентовали ряд перспективных инсектицидных препаратов [35, 36], относящихся к производным алкилфосфорной и алкилфосфоновых кислот с амидиновыми заместителями<sup>10</sup>. Такой интерес к данному классу соединений американских военных химиков и аффилированных с военными ведомствами стран НАТО химических корпораций недвусмысленно

указывает на то, что в 1970–1980-х гг. класс производных фосфорилированных амидинов усиленно исследовался зарубежными специалистами, в том числе и в военных целях. Этот пример очень показателен – история ФОВ началась именно с разработки инсектицидов.

Таким образом, несмотря на «Конвенцию...», история ФОВ еще не закончена и мы, специалисты войск РХБ защиты, должны всегда быть готовы к новым вызовам, чтобы в полной мере обеспечить безопасность Российской Федерации.

<sup>10</sup> В фундаментальном американском руководстве по химическим и биологическим поражающим агентам, подготовленном в 2008 г. Ханком Эллисоном (D. Hank Ellison) [37], приводятся сведения о структуре и физико-химических свойствах 11 соединений, входящих в группу «Novichok agents» (с. 37–42), и о 51 прекурсор (с. 71–93) для их синтеза. Все эти соединения имеют уникальный идентификатор CAS, который присваивается Химической реферативной службой (Chemical Abstracts Service, CAS) – подразделением Американского химического общества (American Chemical Society; <https://www.cas.org/>), которое издает 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 десять 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. Поэтому приведенные авторами сведения о патентах по соединениям данной группы представляют собой «верхушку айсберга» исследований по новым ФОВ, проводимых на Западе (**Примечание редакции**).

#### **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.

#### **Список источников**

- Schrader G. Die Entwicklung Neuer Insektizider Phosphorsäure-Ester. Weinheim/Bergstr: 1963.
- Saunders B.C. Some aspects of the chemistry and toxic action of organic compounds containing phosphorous and fluorine. Cambridge: Cambridge Univer. Press, 1957.
- Patent DE № 767153 (1951).
- Franke S. Lehrbuch der Militärchemie. Band 1. Deutscher Militärverlag, Berlin, 1967.
- Combined Intelligence Objectives Sub-Committee (CIOS), Report, Item No. 80, 'A New Group of War Gases', 23 April 1945.
- Александров В.Н. Отравляющие вещества. М., 1990.
- Gupta R.C. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. London, 2009.
- Gulshier S.S., Yanzi Z., Lee L.-H. et al. Mechanism of soman inhibited acetylcholinesterase // J. Phys. Chem. 2012. V. 116. P. 12200.
- Антонов Н.С. Химическое оружие на рубеже двух столетий. М., 1994.
- Jacobsen A. Operation Paperclip: The Secret Intelligence Program That Brought Nazi Scientists to America (review). London: Little, Brown & Company, 2014.
- Ghosh R., Newman J.E. A new group of organophosphorus pesticides // Chemistry Industry. 1955. V. 118.
- Hoenig S.L. Compendium of chemical warfare agents. New York: Springer Science, 2007.
- Hystorical Survey of the Porton Down Volunteer Programme, London: Ministry of Defence (unpublished manuscript), 2006.
- MI, Folder 2C, Exhibit MBC/5/A, Air Ministry Orders Re: Porton Down «Volunteers for Physiological Experiments», 12 February 1953. P. 506.
- Gupta R.C. Handbook of toxicology of chemical warfare agents. London, 2015.
- MI, Folder 2A, Exhibit MNJ/20/1, MoS, «Report of a Court of Inquiry into Death of Maddison», May 1953. P. 84–142.
- Schmidt U. Secret science. A century of poison warfare and human experiments. New York, 2015.

18. Супотницкий М.В., Шилов Н.И., Ковтун В.А. Химическое оружие в ирано-иракской войне 1980–1988 годов. 1. Подготовка Ирака к химической войне // Вестник войск РХБ защиты. 2019. Т. 3. № 1. С. 40–64.
19. Halamek E. Potenciální Bojové Chemické Látky // Chem. Listy, 2011. V. 105. P. 323–333.
20. Hoenig S.L. Compendium of chemical warfare agents. New York, 2007.
21. Головкин А.И., Головкин С.И., Зефилов С.Ю. и др. Токсикология ГАМК-литиков. СПб., 1996.
22. Ковтун В.А., Колесников Д.П., Супотницкий М.В., Шилов Н.И. Сирийская «химическая война» // Вестник войск РХБ защиты. 2018. Т. 2. № 3. С. 7–39.
23. Mirzayanov V.S. State Secrets. An insider's chronicle of the Russian chemical weapons program. Denver, 2009.
24. Muller A.J., Aaron H.S. A mechanistic study of the reaction of phosphonite esters with ethyl and methyl N-chloroacetimide // Phosphor and sulphur. 1985. V. 25. P. 339–344.
25. Patent US № 4176181 (1979).
26. Patent US № 4237124 (1980).
27. Patent US № 4172131 (1979).
28. Patent DE № 2701309 (1978).
29. Patent DE № 2800086 (1978).
30. Patent DE № 2805454 (1978).
31. Patent DE № 2829357 (1979).
32. Patent DE № 2829826 (1979).
33. Patent GB № 1590078 (1981).
34. Patent US № 4115561 (1978).
35. Patent GB № 2123832 (1984).
36. Patent US № 3758685 (1973).
37. Ellison D. Hank. Handbook of Chemical and Biological Warfare Agents (Second ed.), CRC Press, 2008 (<http://bookfi.net/book/572525>).

### Об авторах

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

*Нельга Игорь Аликович.* Начальник управления, канд. хим. наук.

*Медвецкий Игорь Викторович.* Начальник отдела, канд. хим. наук.

*Злобин Александр Владимирович.* Заместитель начальника отдела, канд. хим. наук.

*Третьяков Сергей Вадимович.* Старший научный сотрудник, канд. хим. наук.

*Шерстюк Артем Валерьевич.* Старший научный сотрудник.

*Костюченко Игорь Валерьевич.* Научный сотрудник.

**Контактная информация для всех авторов:** 33cnii-fes@mil.ru

**Контактное лицо:** Шерстюк Артем Валерьевич; 33cnii-fes@mil.ru

## Chemical Weapons: History of the Study of Organophosphorus Toxic Agents Abroad

I.A. Nelga, I.V. Medvetsky, A.V. Zlobin, S.V. Tretyakov,  
A.V. Sherstyuk, I.V. Kostyuchenko

*Federal State Budgetary Establishment «33 Central Scientific Research Test Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Krasnoznamennaya Street 1, Volsk-18, Saratov Region 412918, Russian Federation*

Organophosphorus compounds occupy a unique position among all chemical warfare agents (CWA's). Since the 1930-s their high toxicity, wide range of physical-chemical properties and complex action attracted close attention of foreign military experts. In 1936 a German chemist, Dr. Gerhard Schrader, synthesized O-ethyl-dimethyl amidocyanophosphate, known as tabun, for the first time. By the beginning of World War II, more than two thousand new organophosphorus and phosphorus containing compounds were synthesized by his laboratory's staff. Some of these compounds were selected for further study as CW agents and subsequently were adopted as weapons by the German army. In 1938 the same Gerhard Schrader have synthesized the organophosphorus compound, closed to tabun, but more toxic: O-isopropyl methyl fluorophosphate, called sarin. In 1944 the German chemist, the 1938 Nobel laureate in chemistry Richard Kuhn synthesized soman and revealed the damaging effect of organophosphorus CWA's. In 1941 the British chemist Bernard Saunders synthesized diisopropyl fluorophosphate. During World War II the industrial production of organophosphorus CWA's was organized in Germany, Great Britain and in the USA. Germany produced tabun, sarin and soman, the western allies: diisopropyl fluorophosphate. Till the end of World War II the leadership in the sphere of the development of nerve agents belonged to Nazi Germany. After the end of the war the German scientists, many of whom were devoted Nazis, continued their work under the auspices of military departments of the USA and Great Britain. Subsequently phosphorylated thiocholine esters: V-series substances (VG, VM, VR, VX, EA 3148, EA3317 agents etc.) were synthesized with their participation. The wide range of organophosphorus compounds was tested on volunteers in Porton Down (Great Britain) and in the Edgewood arsenal (USA). But after the synthesis of V-series agents the work on organophosphorus CWA's did not stop. In recent years there appeared the tendency of the transformation of real threats connected with the chemical weapons use, to propaganda sphere. The provocation which the «Novichok» agent, arranged primitively by the British intelligence, is the perfect example of such a transformation. But it does not mean that the research in the sphere of new organophosphorus CWA's in the West is stopped.

**Keywords:** bicyclic phosphates; GV-series substances; G-series substances; V-series substances; «A-234» substance; nerve agents; Porton Down; phosphorylated thiocholine esters; organophosphorus agent; chemical weapons; Edgewood arsenal; experiments on volunteers.

**For citation:** Nelga I.A., Medvetsky I.V., Zlobin A.V., Tretyakov S.V., Sherstyuk A.V., Kostyuchenko I.V. *Chemical Weapons: History of the Study of Organophosphorus Toxic Agents Abroad // Journal of NBC Protection Corps.* 2019. V. 3. № 2. P. 175–193.

### **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.

## References

- Schrader G. Die Entwicklung Neuer Insektizider Phosphorsäure-Ester. Weinheim/Bergstr: 1963.
- Saunders B.C. Some aspects of the chemistry and toxic action of organic compounds containing phosphorous and fluorine. Cambridge: Cambridge Univer. Press, 1957.
- Patent DE № 767153 (1951).
- Franke S. Lehrbuch der Militärchemie. Band 1. Deutscher Militärverlag. Berlin, 1967.
- Combined Intelligence Objectives Sub-Committee (CIOS), Report, Item No. 80, 'A New Group of War Gases', 23 April 1945.
- Aleksandrov V.N., Emelyanov V.I. Chemical warfare agents. M., Voenisdat, 1990. 271 p. (In Russian).
- Gupta R.C. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. London, 2009.
- Gulseher S.S., Yanzi Z., Lee L.-H. et al. Mechanism of soman inhibited acetylcholinesterase // J. Phys. Chem. 2012. V. 116. P. 12200.
- Antonov N.S. Chemical Weapons at the Turn of Two Centuries. Moscow, 1994 (in Russian).
- Jacobsen A. Operation Paperclip: The Secret Intelligence Program That Brought Nazi Scientists to America (Review). London: Little, Brown & Company, 2014.
- Ghosh R., Newman J.E. A new group of organophosphorus pesticides // Chemistry Industry. 1955. V. 118.
- Hoenig S.L. Compendium of chemical warfare agents. New York: Springer Science, 2007.
- Hystorical Survey of the Porton Down Volunteer Programme, London: Ministry of Defence (unpublished manuscript), 2006.
- MI, Folder 2C, Exhibit MBC/5/A, Air Ministry Orders Re: Porton Down «Volunteers for Physiological Experiments», 12 February 1953. P. 506.
- Gupta R.C. Handbook of toxicology of chemical warfare agents. London, 2015.
- MI, Folder 2A, Exhibit MNJ/20/1, MoS, «Report of a Court of Inquiry into Death of Maddison», May 1953. P. 84–142.
- Schmidt U. Secret science. A century of poison warfare and human experiments. New York, 2015.
- Supotnitskiy M.V., Shilo N.I., Kovtun V.A. Chemical Weapons in the Iran-Iraq War (1980–1988). 1. Iraq Preparing for Chemical War // Journal of NBC Protection Corps. 2019. V. 3. № 1. P. 40–64 (in Russian).
- Halamek E. Potenciální Bojové Chemické Látky // Chem. Listy, 2011. V. 105. P. 323–333.
- Hoenig S.L. Compendium of chemical warfare agents. New York, 2007.
- Golovko A.I., Golovko S.I., Zefirov S.Yu. et al. Toxicology of GABA-lytic. SPb.: 1996 (in Russian).
- Kovtun V.A., Kolesnikov D.P., Supotnitskiy M.V., Shilo N.I. Syrian «Chemical War» // Journal of NBC Protection Corps. 2018. № 3. V. 2. P. 7–39 (in Russian).
- Mirzayanov V.S. State Secrets. An insider's chronicle of the Russian chemical weapons program. Denver, 2009.
- Muller A.J., Aaron H.S. A mechanistic study of the reaction of phosphonite esters with ethyl and methyl N-chloroacetimide // Phosphor and sulphur. 1985. V. 25. P. 339–344.
- Patent US № 4176181 (1979).
- Patent US № 4237124 (1980).
- Patent US № 4172131 (1979).
- Patent DE № 2701309 (1978).
- Patent DE № 2800086 (1978).
- Patent DE № 2805454 (1978).
- Patent DE № 2829357 (1979).
- Patent DE № 2829826 (1979).
- Patent GB № 1590078 (1981).
- Patent US № 4115561 (1978).
- Patent GB № 2123832 (1984).
- Patent US № 3758685 (1973).
- Ellison D. Hank. Handbook of Chemical and Biological Warfare Agents (Second ed.), CRC Press, 2008 (<http://bookfi.net/book/572525>).

## Authors

Federal State Budgetary Establishment «33 Central Scientific Research Test Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Krasnoznamennaya Street 1, Volsk-18, Saratov Region 412918, Russian Federation.

*Igor Alikovich Nelga.* Head of Department, Candidate of Chemical Sciences.

*Igor Viktorovich Medvetsky.* Head of Department, Candidate of Chemical Sciences.

*Alexander Vladimirovich Zlobin.* Deputy Head of Department, Candidate of Chemical Sciences.

*Sergey Vadimovich Tretyakov.* Senior Researcher, Candidate of Chemical Sciences.

*Artem Valerievich Sherstyuk.* Senior Researcher.

*Igor Valerievich Kostyuchenko.* Researcher.

**Contact information for all authors:** 33cnii-fes@mil.ru  
**Contact person:** Sherstyuk Artem Valerievich; 33cnii-fes@mil.ru

## Сюкрев Вячеслав Петрович (к 80-летию со дня рождения)



*Полковник Сюкрев В.П. докладывает результаты работ руководящему составу МО СССР.  
Слева – Герой Советского Союза генерал-полковник Пикалов В.К.,  
справа – Герой Советского Союза генерал-полковник Мясников В.В.*

6 июля 2019 г. исполнилось 80 лет со дня рождения доктора технических наук, профессора, полковника в отставке Вячеслава Петровича Сюкрева.

Вячеслав Петрович – действительный член Академии военных наук, с 1993 г. – вице-президент Российского аэрозольного общества, председатель секции «Прикладные и конверсионные проблемы аэрозольных технологий». Являлся членом докторского диссертационного совета Военной академии РХБ защиты (ВА РХБЗ). В течение 5 лет был членом экспертного совета ВАК РФ по военной науке и технике. Участник ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС в 1986 г. Автор и соавтор 2 монографий, 1 учебника, 8 учебных пособий, более 10 методических разработок по курсу специальных дисциплин ВА РХБЗ, более 100 отчетов по НИР, более 50 изобретений. Лауреат премии Высшей школы по науке им М.В. Ломоносова. Награжден орденом «За службу Родине в ВС СССР» III степени. Заслуженный деятель науки Российской Федерации. Отличник изобретательства МО СССР, изобретатель СССР. Его имя занесено в Книгу Славы войск РХБ защиты ВС РФ (2003).

Сюкрев В.П. родился 6 июля 1939 г. в селе Большая Кандаля Ульяновской области. По окончании средней школы поступил в Саратовское училище химических войск, которое окончил в 1959 г. Службу проходил в войсках ПВО, первая должность – начальник химической службы батальона. В Военную академию химической защиты (ВАХЗ) поступил с должности старшего офицера отдела управления армии ПВО. Окончил ВАХЗ в 1967 г., адъюнктуру по профилю аэрозольного противодействия средствам разведки и управляемому оружию – в 1973 г. Докторскую диссертацию защитил в 1985 г.

С 1973 по 1994 г. служил в ВАХЗ старшим научным сотрудником, начальником НИЛ, старшим преподавателем, начальником НИО-24, начальником кафедры.

В связи с появлением в конце 1970-х гг. достоверной информации о развертывании в США широкомасштабной программы «Stealth» по созданию образцов вооружения и военной техники со сниженной заметностью, в качестве симметричного ответа в СССР было принято решение о начале работ в рамках программы «Паритет». Для решения задач теоретического обоснования возможности создания средств, снижающих за-

метность образцов ВВТ в радиолокационном диапазоне длин волн, обоснования количественных уровней требований к таким материалам, разработки их конструкции и технологии применения в рамках Государственной программы была сформирована кооперация из академических, военных и промышленных научно-исследовательских учреждений, предприятий оборонного комплекса и других организаций. Самое активное участие в обосновании положений программы и организации практических работ в ее рамках принял начальник Химических войск МО СССР генерал-полковник Пикалов Владимир Карпович.

В декабре 1982 г. в структуре ВАХЗ был создан самостоятельный научно-исследовательский отдел (НИО-24). Начальником отдела, призванного стать ведущим подразделением по проблеме «Паритет», был назначен полковник Сюкрев В.П. Накопленный за долгие годы опыт исследовательской, полигонной и боевой работы военных химиков с аэрозольными средствами маскировки стал основой, на которой базировались исследования нового отдела. Научным руководителем всего направления был назначен генерал-полковник Пикалов В.К.

Отделом в кратчайшие сроки были обоснованы принципы и разработаны способы повышения защищенности войск и объектов за счет использования средств снижения заметности, работоспособных в широком диапазоне длин волн электромагнитного излучения. Результатом работ явились успешные эксперименты по снижению заметности летательных аппаратов (МиГ-23, Ту-160, БПЛР «Рейс»), ракетной (ЗМ-10, ЗМ-25, Х-55, Х-90) и бронетанковой (БТР-80, Т-62) техники.

Созданные на базе НИО-24 Научно-исследовательский центр ВАХЗ, а в дальнейшем – самостоятельный 674 Научный центр МО РФ в своих работах основные усилия сосредоточили на внедрении достигнутых результатов в войсках.

Была создана уникальная испытательная база (безэховая камера, бистатический и лабо-

раторный радиоизмерительные стенды), разработаны и воплощены в виде полупромышленных установок технологические линии производства рецептур для радиопоглощающих лакокрасочных и пенных покрытий, нетканых радиопоглощающих материалов, дисперсных наполнителей на основе углеродных материалов. В ходе исследований по проблеме «Паритет» создано новое направление снижения заметности ВВТ с помощью пенных материалов.

Благодаря усилиям коллектива, возглавляемого Сюкревым В.П., разработаны новые классы радиопоглощающих материалов, на снабжение Вооруженных Сил Российской Федерации принято более 30 образцов средств снижения заметности вооружения и военной техники.

В 1994 г. Сюкрев В.П. уволен в запас. После увольнения – профессор Военного университета РХБЗ и ведущий научный сотрудник 674 Научного центра МО РФ.

Вячеславом Петровичем создана научная школа по снижению заметности вооружения и военной техники. В учреждениях МО РФ и промышленности трудятся более 35 кандидатов наук, подготовленных под его руководством, и свыше 50 выпускников Военного университета РХБ защиты.

Известный специалист в области теории и практики защиты войск и объектов от современных и перспективных средств разведки и высокоточного оружия, Сюкрев В.П. внес огромный вклад в разработку одного из приоритетных направлений военно-химической науки и техники – в развитие системного подхода к обоснованию и оценке эффективности средств снижения заметности. Широко известен в кругу специалистов МО РФ и научных организаций промышленности.

*Старший научный сотрудник 27 НЦ МО РФ  
полковник в отставке Гришкевич А.А.,  
член-корреспондент АВН*

## Участие представителей войск РХБ защиты ВС РФ в масштабной военно-патриотической акции «Сирийский перелом»



Уникальная передвижная выставка «Сирийский перелом» с изъятым у террористов трофейным оружием проводилась с целью демонстрации успехов Вооруженных Сил Российской Федерации и Сирийской Арабской Республики в борьбе с международным терроризмом.

За время следования эшелон побывал более чем в 60 городах России, пройдя маршрут от Москвы до Севастополя, от Севастополя до Владивостока, от Владивостока до Мурманска и обратно до Москвы.

Перед прибытием поезда-музея «Сирийский перелом» в г. Кострома на импровизированной сцене состоялся концерт с участием духового оркестра Венной академии радиационной, химической и биологической защиты имени Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко (далее – РХБ защиты) и творческих коллективов города. Звучала музыка военно-патриотической направленности.

Жители и гости Костромы посетили выставку современных образцов вооружения и военной техники войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации (далее – РХБ защиты ВС РФ), ознакомились с экспозицией, посвященной достижениям научной роты Военной академии РХБ защиты.

В ходе военно-патриотической акции «Сирийский перелом» был развернут пункт отбора граждан на военную службу по контракту. Сотрудники пункта рассказали о преимуществах службы в войсках Западного военного округа, проконсультировали о социальных льготах, денежном и вещевом довольствии. Всего пункт отбора посетили 211 человек, 93 из них проявили заинтересованность в прохождении службы и более 11 уже подали заявления.

Кроме того, был развернут агитационный пункт приемной комиссии Венной академии РХБ защиты. Интерес к обучению проявили более 300 человек, из них более 100 изъявили желание поступать в академию, в том числе 43 девушки.

Для посетителей выставки работали полевые кухни, где готовили солдатскую кашу, горячий чай, а также торговые павильоны «Военторга» с рекламно-сувенирной продукцией.

Военный эшелон участники акции встретили торжественным митингом, на котором прозвучали слова о достижениях российской армии в борьбе против мирового терроризма.

В нем приняли участие ветераны Великой Отечественной войны и труда, участники боевых действий, представители ветеранских организаций,



военно-патриотических клубов, «Юнармии», органов государственной власти, личный состав войск Костромского гарнизона, студенты высших учебных заведений и учащиеся общеобразовательных школ города.

Во время проведения передвижной военно-патриотической акции начальник войск РХБ защиты ВС РФ генерал-лейтенант И.А. Кириллов наградил медалью Министра обороны Российской Федерации «За усердие при выполнении задач радиационной, химической и биологической защиты» ветерана войск РХБ защиты ВС РФ, президента Ассоциации предприятий комплексной безопасности «Дубровник» Игоря Владимировича Сальника.

В ходе акции состоялась торжественная церемония приема в «Юнармию» 50 учащихся гимназии № 28 и общеобразовательной школы № 11, которую закончил начальник войск РХБ защиты ВС РФ генерал-лейтенант И.А. Кириллов. Символично, что именно Игорь Анатольевич принимал присягу у будущих защитников Отечества.

Затем все желающие смогли ознакомиться с образцами оружия и техники, захваченными у сирийских боевиков.

Экскурсоводами для посетителей акции стали военнослужащие, непосредственные участники операции в Сирии.

Жители и гости Костромы смогли увидеть свыше 500 экспонатов, в числе которых различные образцы бронетанковой, инженерной техники, ар-

тиллерийского вооружения, бронеавтомобилей, а также холодного и огнестрельного оружия, самодельных взрывных устройств, иностранных рационов питания, оборудования, которые использовали террористы.

Наибольший интерес вызвала экспозиция войск РХБ защиты ВС РФ и инженерных войск, где были представлены образцы боеприпасов, средств защиты органов дыхания, разгрузочные жилеты, в том числе стран НАТО, символика боевиков, а также экипировка скандально известной организации «Белые каски», найденная в освобожденных от террористов районах САР.

Более 15 тыс. жителей и гостей города и области смогли посетить мероприятие.

Военный эшелон простоял на пути железнодорожного вокзала Костромы более двух часов, после чего уникальный поезд-музей отправился в Вологду.

Военно-патриотическая акция «Сирийский перелом», проводимая Министерством обороны Российской Федерации, стартовала 23 февраля и завершилась 27 апреля в военно-патриотическом парке культуры и отдыха Вооруженных Сил Российской Федерации «Патриот». Ее финиш был приурочен ко Дню независимости Сирии.

*Младший научный сотрудник 27 НЦ МО РФ  
Соляник Нелли Павловна*

## В Первой мобильной бригаде РХБ защиты прошли торжественные мероприятия, посвященные 40-летней годовщине со дня образования



1 июня состоялись торжественные мероприятия, посвященные 40-летней годовщине со дня образования Первой мобильной бригады радиационной, химической и биологической защиты (далее – РХБ защиты).

Первая мобильная бригада РХБ защиты является высоко оснащенным, боевым соединением войск РХБ защиты ВС РФ.

На всех этапах ее становления военнослужащие доказали свое мастерство, самоотверженность и профессионализм.

Примером может служить выполнение задач по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, за что в 1986 году 122 мобильный отряд ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, являющийся предшественником Первой мобильной бригады РХБ защиты, награжден Вымпелом Министра обороны СССР «За мужество и воинскую доблесть», по восстановлению конституционного порядка на территории Северного Кавказа и других правительственных задач.

Личный состав Первой мобильной бригады РХБ защиты высоко оценен руководством МО РФ на стратегических учениях «Запад-2017» и на общевоинских учениях ВС РФ «Восток-2018». По результатам учений подразделения Первой мобильной бригады оценены на «отлично».

В 2018 году личный состав бригады совместно с группой оказания экстренной помощи атомным станциям (ОПАС), кризисным центром концерна «Росэнергоатом», подразделениями Министерства чрезвычайных ситуаций принял участие в комплексных противоаварийных учениях на Балаковской АЭС, а в настоящее время готовится принять участие в комплексных противоаварийных учениях на Смоленской атомной электростанции.

С 2015 года сводная огнеметная рота Первой мобильной бригады РХБ защиты ежегодно участвует в Международном военно-техническом форуме «Армия» в динамическом показе – на военном полигоне Алабино и в стратегическом показе – в парке «Патриот» Московской области.

В 2015, 2016, 2018 годах экипажи РХБ разведки Первой мобильной бригады становились победителями Армейских международных игр «Безопасная среда».

На полигоне бригады проходят Всеармейские конкурсы специалистов аэрозольных и огнеметных подразделений – «Белое солнце» и «Безопасная среда».

В настоящее время военнослужащие бригады успешно решают возложенные задачи на самых сложных направлениях, отстаивая инте-



рессы государства в Сирийской Арабской Республике, более 20 военнослужащих награждены государственными наградами.

В торжественных мероприятиях участвовали: руководящий состав Управления начальника войск РХБ защиты ВС РФ; личный состав Первой мобильной бригады РХБ защиты; 33-го Центрального научно-исследовательского испытательного института МО РФ; основатель 122 мобильного отряда ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций полковник запаса Ф.А. Садыков; ветераны ВС РФ и локальных конфликтов; представители Вольского военного института материального обеспечения, общественных организаций, воспитанники Всероссийского общественного военно-патриотического движения «Юнармия» средней общеобразовательной школы № 24 МО РФ и творческие коллективы Вольского района Саратовской области. Всего более 150 приглашенных гостей.

В рамках мероприятия был поощрен ряд военнослужащих бригады, добившихся наилучших результатов в боевой подготовке.

Участники торжества, приглашенные лица и личный состав почтили память воинов, погибших при исполнении служебного долга, и возложили цветы и венки к мемориалу памяти.

В ходе мероприятия состоялось торжественное принятие в ряды юнармейцев 20 учащихся средней общеобразовательной школы № 24 МО РФ. Ребятам вручили памятные значки.

Кроме того, для участников мероприятия была организована выставка перспективных образцов вооружения и военной техники.

В настоящее время подразделения Первой мобильной бригады РХБ защиты оснащены новейшими разработками оборонно-промышленного комплекса РФ: унифицированной тепловой машиной УТМ-80; унифицированной станцией специальной обработки УССО, контрольно-распределительным пунктом КРПП-2, усовершенствованной тяжелой огнеметной системой ТОС-1 на базе танка Т-80, комплектом дегазационного полевого КДП, дымовой машиной

В Первой мобильной бригаде РХБ защиты прошли торжественные мероприятия...



ТДА-3, разведывательной, химической машиной РХМ-6.

Затем состоялись показательные выступления военного духового оркестра и сборной Первой мобильной бригады по армейскому рукопашному бою, а также открытие комнаты боевой славы.

Несомненным подарком для всех участников торжества и завершением торжественных мероприятий стала яркая творческая программа праздничного концерта.

*Младший научный сотрудник 27 НЦ МО РФ  
Соляник Нелли Павловна*

# Наша замечательная Россия

## Камчатские ездовые собаки



Если верить археологическим раскопкам, то камчатская порода северных собак служит человеку уже более 10 тыс. лет. У этих собак нет официальных стандартов экстерьера. Их создала совместная жизнь с человеком на Камчатке. Мороз, глубокий снег и холодный ветер отобрали среди собачьего племени особей с шерстью жесткой и плотной, но с мягким и густым подшерстком. Глубокие снега требовали от них крепкого, но легкого костяка, длинных ног, растянутого корпуса, высоких беговых качеств и выносливости. Постоянное общение с человеком сделало их безгранично преданными своему хозяину, выработало у них отношение нему, как к своему вожаку. Камчатские ездовые собаки умны, любопытны, дружелюбны, сдержанны, всегда рады похвале и ласке. Стандартным считается окрас шерсти зонами. Главными оттенками являются серый и рыжий. Промежуточные зоны и переходные линии окраса, как правило, варьируют по интенсивности цветов и могут попадать в спектр от белого до насыщенного черного оттенка. Но это теория, в практической плоскости в основном их отбирают по рабочим качествам. О чистопородном разведении камчатских ездовых пока говорить не приходится, их породу с трудом восстановили в конце 1990-х гг. Каюры в упряжках предпочитают разномастных собак, так как одноцветными в пути управлять тяжелее для зрения. Работают камчатские ездовые дружно и весело, бег грациозен. В упряжке камчатские ездовые за день могут пройти до 90 км.

*Фотографии М.В. Супотницкого*



ISSN 2587-5728



9 772587 572003 >