

Том / Vol.	№ / No.
8	4
ОКТАБРЬ – ДЕКАБРЬ OCTOBER – DECEMBER	
2024	
www.nbsprot.ru	

ВОЙСК
РХБ
ЗАЩИТЫ
ЖИЗНИ
И
ОБЩЕСТВА

ВОЙСК
РХБ
ЗАЩИТЫ

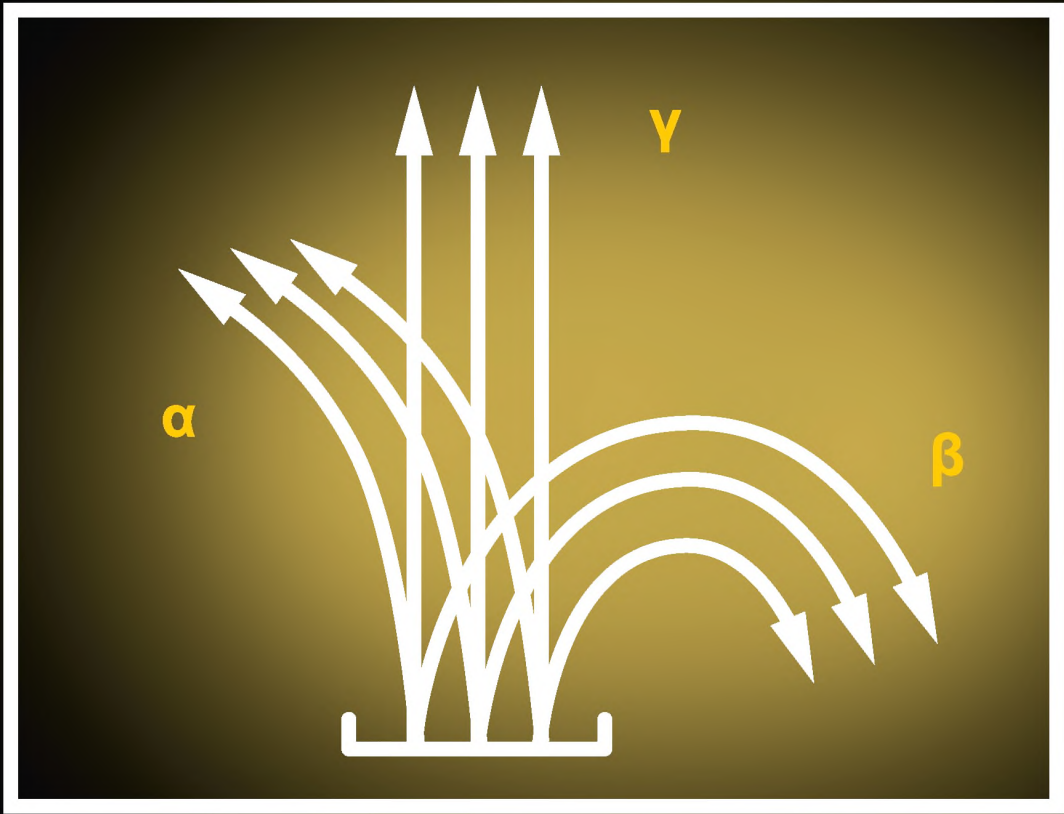
JOURNAL OF NBC
PROTECTION CORPS

ТЕМА НОМЕРА:

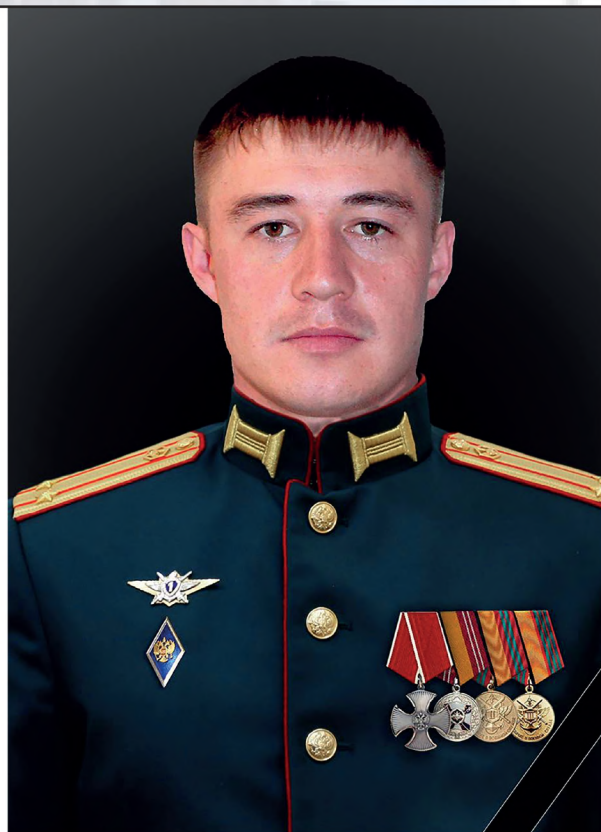
Радиационная безопасность
и защита от ядерного оружия

ISSUE SUBJECT:

Radiation Safety and Protection
from Nuclear Weapons



**В результате террористического акта 17 декабря 2024 г. погибли
начальник войск РХБ защиты Вооруженных Сил
Российской Федерации генерал-лейтенант Игорь Анатольевич Кириллов
и его помощник подполковник Илья Владимирович Поликарпов**



И.А. Кириллов родился 13 июля 1970 г. в городе Костроме. Вся его жизнь была посвящена беззаветному служению Отечеству. После окончания в 1991 г. с отличием Костромского высшего военного командного училища химической защиты он проходил службу в Западной группе войск, а затем в Московском военном округе, пройдя путь от командира взвода до командира отдельной бригады РХБ защиты. В 2007 г. он окончил Военную академию РХБ защиты имени Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко. С 2009 г. проходил службу на различных должностях в Управлении начальника войск РХБ защиты Вооруженных Сил Российской Федерации, а в сентябре 2014 г. был назначен начальником Военной академии РХБ защиты имени Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко. В апреле 2017 г. И.А. Кириллов был назначен начальником войск РХБ защиты Вооруженных Сил Российской Федерации. Участник военной операции в Сирийской Арабской Республике. Кандидат военных наук. Указом Президента Российской Федерации от 16 августа 2021 г. за особые трудовые заслуги, самоотверженность и профессионализм, проявленные при выполнении важных государственных задач, генерал-лейтенанту Кириллову Игорю Анатольевичу присвоено звание Героя Труда Российской Федерации. За проявленную самоотверженность, мужество и отвагу при выполнении служебных обязанностей генерал-лейтенанту И.А. Кириллову присвоено звание Героя Российской Федерации посмертно.

И.В. Поликарпов родился 3 августа 1991 г. в с. Белогорное Вольского района Саратовской области. В 2013 г. закончил Военную академию материально-технического обеспечения им. генерала армии А.В. Хрулёва (Вольский филиал). Старшим офицером отдела Управления начальника войск РХБ защиты Вооруженных Сил Российской Федерации назначен в мае 2024 г. На всех должностях являлся достойным примером беззаветного служения Родине, целеустремленности, трудолюбия, добросовестного выполнения воинского долга, преданности лучшим традициям офицерского корпуса. Участник специальной военной операции. За проявленную самоотверженность, мужество и отвагу при выполнении служебных обязанностей награжден «Орденом Мужества» посмертно.

Светлая память о верных сынах России, генерал-лейтенанте И.А. Кириллове и подполковнике И.В. Поликарпове навсегда сохранится в наших сердцах.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук



Журнал издается
с 2017 года

ВЕСТНИК ВОЙСК РХБ ЗАЩИТЫ

ISSN 2587-5728

(Print)

ISSN 3034-2791

(Online)

Том 8, № 4

2024 г.

Рецензируемый научно-практический журнал, специализирующийся на освещении химических и биологических угроз Российской Федерации, научных достижений по основным направлениям деятельности и задачам войск РХБ защиты ВС РФ, повышении профессионального уровня специалистов войск РХБ защиты ВС РФ, возрождению интереса к их истории и привлечению молодых ученых к работе в научно-исследовательских организациях войск РХБ защиты ВС РФ. «Вестник войск РХБ защиты» – единственный журнал в Российской Федерации, который рассматривает научные проблемы соблюдения конвенций о запрещении химического и биологического оружия, а также историю применения химического и биологического оружия в войнах и конфликтах.

Учредитель и издатель

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр имени академика Н.Д. Зелинского»
Министерства обороны Российской Федерации (27 НЦ МО РФ)

Выходит ежеквартально

Главный редактор

Петров Станислав Вениаминович.

Доктор технических наук. Главный научный сотрудник 27 НЦ МО РФ.
Москва, Россия

Заместители главного редактора

Супотницкий Михаил Васильевич

Кандидат биологических наук. Старший научный сотрудник. Главный специалист 27 НЦ МО РФ. Москва, Россия

Колесников Дмитрий Петрович

Кандидат технических наук, доцент. Старший научный сотрудник 27 НЦ МО РФ. Москва, Россия

Научный редактор

Лебединская Елена Владимировна

Кандидат биологических наук. Научный редактор отдела 27 НЦ МО РФ.
Москва, Россия

Редактор перевода

Сафонова Анна Олеговна

Редактор, дизайн, верстка

Щачнева Наталья Владимировна

Научный сотрудник отдела 27 НЦ МО РФ. Москва, Россия

Редакционная коллегия

Агеев Николай Валентинович

Доктор исторических наук, профессор. Преподаватель кафедры истории войн и военного искусства Военной академии Генерального штаба Вооруженных Сил Российской Федерации. Москва, Россия

Аминин Дмитрий Львович

Доктор биологических наук, член-кор. РАН. Начальник лаборатории биоиспытаний и механизма действия биологически активных веществ Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН. Владивосток, Россия

Бей Евгений Васильевич

Доктор исторических наук. Заместитель начальника отдела Научно-исследовательского института (военной истории) Военной академии Генерального штаба Вооруженных Сил Российской Федерации. Москва, Россия

Григорьев Андрей Михайлович

Доктор химических наук. Старший научный сотрудник отдела 27 НЦ МО РФ.
Москва, Россия

Дармов Илья Владимирович

Доктор медицинских наук, профессор. Главный научный сотрудник научно-исследовательского управления филиала ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ. Киров, Россия

Ефременко Елена Николаевна

Доктор биологических наук, профессор. Заведующая лабораторией кафедры химической энзимологии химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Москва, Россия

Завьялова Наталья Васильевна

Доктор биологических наук, профессор. Главный научный сотрудник управления 27 НЦ МО РФ. Москва, Россия

Кондратьев Владимир Борисович

Доктор технических наук, профессор. Генеральный директор ГНИИ органической химии и технологии. Москва, Россия

Лакота Ян Янович

Доктор медицинских наук. Кандидат медицинских наук (онкология). Сотрудник Центра экспериментальной медицины Словацкой академии наук. Братислава, Словакия

Лещенко Андрей Анатольевич.

Доктор технических наук, профессор. Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела филиала ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ. Киров, Россия

К публикации принимаются статьи, подготовленные на русском и английском языках, в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала

<https://www.nbsprot.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Преимуществом в опубликовании пользуются работы по научным специальностям:

6.2.1. Вооружение и военная техника (технические науки).

6.2.10. Поражающее действие специальных видов оружия, средства и способы защиты (химические науки, технические науки, биологические науки).

6.3.3. Военная история (исторические науки).

Рецензируемый журнал открытого доступа, индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных:

Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Российская государственная библиотека, DOAJ, ROAD, Академия Google (Google Scholar), Mendeley, Dimensions, Open Archives Initiative, ResearchBib, Lens.org, Ulrichsweb, Unpaywall, OpenCitations, Wikidata и др.

Условия оферты для авторов приведены в п. 12 Правил для авторов (<https://www.nbsprot.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>).

Используется модель двойного слепого рецензирования. Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописей не взимается. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 (CC BY 4.0).

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.

Позиция редакции может не совпадать с точкой зрения авторов.

Монаков Михаил Сергеевич

Доктор исторических наук. Старший научный сотрудник отдела Научно-исследовательского института (военной истории) Военной академии Генерального штаба Вооруженных Сил Российской Федерации. Москва, Россия

Нечипуренко Юрий Дмитриевич

Доктор физико-математических наук. Ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-белковых взаимодействий Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН. Москва, Россия

Родин Игорь Александрович

Доктор химических наук. Заместитель декана по научно-инновационной работе химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Москва, Россия

Рыбальченко Игорь Владимирович

Доктор химических наук, профессор. Ведущий научный сотрудник отдела 27 НЦ МО РФ. Москва, Россия

Холстов Виктор Иванович

Доктор химических наук, профессор. Руководитель Центра аналитических исследований Российской Федерации по конвенциям о запрещении химического и биологического оружия при Минпромторге России. Москва, Россия

Чугунов Евгений Анатольевич

Кандидат исторических наук. Доцент Военной академии РХБ защиты имени Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко МО РФ. Кострома, Россия

Редакционный совет

Кириллов Игорь Анатольевич (председатель)

Кандидат военных наук. Начальник войск РХБ защиты ВС РФ. Москва, Россия

Ковтун Виктор Александрович (заместитель председателя)

Кандидат химических наук, доцент. Начальник 27 НЦ МО РФ. Москва, Россия

Иноземцев Валерий Александрович

Доктор военных наук. Начальник ФГБУ «33 ЦНИИ» МО РФ. Вольск, Россия

Туманов Александр Сергеевич

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник. Начальник филиала ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ. Киров, Россия

Шабельников Максим Петрович

Кандидат технических наук. Заместитель начальника 27 НЦ МО РФ по НИР. Москва, Россия

Тема номера: Радиационная безопасность и защита от ядерного оружия

Радиационная безопасность и защита от ядерного оружия

Радиационная защита в 21 веке Я. Лакота	305
Радиационно защитные средства на основе комплексных соединений 3d-металлов с витаминами и аминокислотами Н.М. Кебец, А.П. Кебец, Г.А. Пригорелов.	323

Биологическая безопасность и защита от биологических угроз

Лихорадка Марбург в Экваториальной Гвинее, Танзании и Руанде – глобальный кризис здравоохранения или рабочая ситуация? М.В. Супотницкий, Н.В. Шачнева.	334
Проблема микотоксинов и подходы к ее решению Е.Н. Ефременко, И.В. Лягин.	356

Вооружения и средства войск РХБ защиты

Распыляемый нетканый материал с защитными химико-биологическими свойствами В.В. Завьялов, М.П. Шабельников, Е.Ю. Басова, Н.В. Завьялова, В.А. Ковтун, В.И. Холстов	368
--	-----

Исторический архив

Иван Людвигович Кнунянц: от акрихина до перфторана А.Н. Петухов, А.А. Цветков, Т.В. Шустикова, Д.М. Имамов	380
---	-----

Рецензия

Черная смерть. Как эпидемия чумы изменила средневековую Европу М.В. Супотницкий	396
Указатель авторов и статей журнала за 2024 год	399

Адрес редакции:

27 НЦ МО РФ, 111024, г. Москва, проезд Энтузиастов, д. 19.
Тел.: 8 (495) 693-44-48, e-mail: 27nc_1@mail.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: 27.12.2024 г. Дата выхода в свет 30.12.2024 г. Тираж 400 экз. Цена свободная.
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — 33015
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

The journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications that the State Commission for Academic Degrees and Titles recommends for publishing the main scientific results of theses for Candidate of Science and Doctor of Science degrees



JOURNAL

OF NBC PROTECTION CORPS

[Vestnik voysk RChB zashchity]

ISSN 2587-5728
(Print)
ISSN 3034-2791
(Online)
Vol. 8 No 4
2024

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. "Journal of NBC Protection Corps" is the only journal in the Russian Federation that examines the scientific problems of compliance with the conventions on the prohibition of chemical and biological weapons, as well as the history of the use of chemical and biological weapons in wars and conflicts.

Founder and Publisher

Federal State Budgetary Establishment
"27 Scientific Centre Named After Academician N.D. Zelinsky" of the Ministry of
Defence of the Russian Federation (27 SC MD RF).

Quarterly Edition

Editor-in-Chief

Stanislav V. Petrov

Doctor of Technical Sciences. Leading Researcher of the 27 SC MD RF.
Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Mikhail V. Supotnitskiy

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher. Chief Specialist of the
27 SC MD RF. Moscow, Russia

Dmitry P. Kolesnikov

Candidate of Technical Sciences, Senior Researcher of the 27 SC MD RF.
Moscow, Russia

Science Editor

Elena V. Lebedinskaya

Translation Editor

Anna O. Safonova

Editor, CRC preparation:

Natalia V. Shachneva

Researcher at the Department of the 27 SC MD RF. Moscow, Russia

Articles in Russian and English are accepted for publication, prepared in accordance with the rules for authors posted on the journal's website

<https://www.nbsprot.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Papers in scientific specialties

6.2.1. Armament and military equipment (technical sciences).

6.2.10. The destructive effect of special types of weapons, means and methods of protection (chemical sciences, technical sciences, biological sciences).

6.3.3. Military history (historical sciences).

The peer-reviewed open access journal is indexed in the following databases:

Russian Science Citation Index (RSCI), Russian State Library, DOAJ, ROAD, Google Scholar (Google Scholar), Mendeley, Dimensions, Open Archives Initiative, ResearchBib, Lens.org, Ulrichsweb, Unpaywall, OpenCitations, Wikidata, etc.

The terms of the offer for authors are given in §12 of the Rules for Authors (<https://www.nbsprot.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>). A double-blind review model is used. There is no fee for publishing an article or reviewing a manuscript. The content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International license (CC BY 4.0).

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 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.

Editorial Board

Nikolay V. Ageyev

Doctor of Historical Sciences, Professor. Lecturer of the Subdepartment of History of Wars and Military Art of the Military Academy of the RF Armed Forces' General Staff. Moscow, Russia

Dmitry L. Aminin

Doctor of Biological Sciences. Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences. Head of the Laboratory of Biotesting and the Mechanism of Action of Biologically Active Substances. Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences. Vladivostok, Russia

Yevgeny V. Bey

Doctor of Historical Sciences, Deputy Head of the Department at the Military History Research Institute of the Military Academy of the RF Armed Forces' General Staff. Moscow, Russia

Andrey M. Grigoryev

Doctor of Chemical Sciences. Senior Researcher of the Department of the 27 SC MD RF. Moscow, Russia

Ilya V. Darmov

Doctor of Medical Sciences. Professor. Chief Research Associate of the Research Department. Branch Office of the «48 Central Scientific Research Institute», MD RF. Kirov, Russia

Elena N. Efremenko

Doctor of Biological Sciences, Professor. Head of the Laboratory, Department of Chemical Enzymology, Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Natalia V. Zavyalova

Doctor of Biological Sciences. Professor. Chief Researcher of the Department of the 27 SC MD RF. Moscow, Russia

Vladimir B. Kondratiev

Doctor of Technical Sciences. Professor. General Director of the State Research Institute of Organic Chemistry and Technology. Moscow, Russia

Lakota Ján

MUDr., (MD), CSc. (PhD). Senior Lecturer, Fellow at the Center of experimental medicine SAS. Bratislava, Slovakia

Andrey A. Leshchenko

Doctor of Technical Sciences, Professor. Leading Researcher of the Scientific and Research Department. Branch Office of the «48 Central Scientific Research Institute», MD RF. Kirov, Russia

Mikhail S. Monakov

Doctor of Historical Sciences, Senior Researcher of the Department at the Military History Research Institute of the Military Academy of the RF Armed Forces' General Staff. Moscow, Russia

Yuri D. Nechipurenko

Doctor of Physical and Mathematical Sciences. Chief Researcher, Laboratory of DNA-Protein Interactions, Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Igor A. Rodin

Doctor of Chemical Sciences. Deputy Dean of the Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Igor V. Rybalchenko

Doctor of Chemical Sciences. Professor. Leading Researcher of the Department of the 27 SC MD RF. Moscow, Russia

Viktor I. Kholstov

Doctor of Chemical Sciences. Professor. Head of the Russian Center for Analytical Research on Conventions on the Prohibition of Chemical and Biological Weapons under the Ministry of Industry and Trade of Russia. Moscow, Russia

Yevgeniy A. Chugunov

Candidate of Historical Sciences. Associate Professor. Marshal of the Soviet Union S.K. Tymoshenko Military Academy of NBC Protection, MD RF, Kostroma, Russia

Editorial Council

Igor A. Kirillov (Chairman)

Candidate of Military Sciences. Head of the Radiation, Chemical and Biological Protection Troops of the Armed Forces of the Russian Federation. Moscow, Russia

Viktor A. Kovtun (Deputy chairman)

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor. Head of the 27 SC MD RF. Moscow, Russia

Valery A. Inozemtsev

Doctor of Military Sciences. Head of the «33 Central Scientific Research Test Institute», MD RF. Volsk, Russia

Alexander S. Tumanov

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher. Head of the Branch Office of the «48 Central Scientific Research Institute», MD RF. Kirov, Russia

Maxim P. Shabelnikov

Candidate of Technical Sciences. Deputy Head of the 27 SC MD RF. Moscow, Russia

Theme of the Issue: Radiation Safety and Protection from Nuclear Weapons

Radiation Safety and Protection from Nuclear Weapons

Radioprotection in the 21st Century J. Lakota.	305
Radioprotective Agents Based on Complex Compounds of 3d Metals with Vitamins and Aminoacids N.M. Kebets, A.P. Kebets, G.A. Prigorelov.	323

Biological Security and Protection A gainst Biological Threats

Marburg Fever in Equatorial Guinea, Tanzania, and Rwanda: Global Crisis in Public Health Service or Standard Situation? M.V. Supotnitskiy, N.V. Shachneva.	334
The Problem of Mycotoxins and Approaches to Its Solution E.N. Efremenko, I.V. Lyagin.	356

Weapons and Means of NBC Protection Troop

Sprayable Bonded Fabric with Protective Chemical and Biological Properties V.V. Zavyalov, M.P. Shabelnikov, E.U. Basova, N.V. Zavyalova, V.A. Kovtun, V.I. Kholstov.	368
---	-----

Historical Archive

Ivan Ludvigovich Knunyants: From Akrikhin to Perfluorane A.N. Petukhov, A.A. Tsvetkov, T.V. Shustikova, D.M. Imamov.	380
--	-----

Review

The Black Death M.V. Supotnitskiy.	396
2024 Index.	399

Address of the Editorial Office:

Federal State Budgetary Establishment
«27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Entuziastov Passage, 19, Moscow, 111024, Russian Federation.
Tel.: 8 (495) 693-44-48, e-mail: 27nc_1@mail.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
ПИ № ФС 77-69472, April 25, 2017.

All rights reserved. Links to the journal are obligatory while citing.

Passed for printing: 27 December 2024.
Date of publication: 30 December 2024.

Print run: 400 copies. Free price

Subscription codes Pressa Rossii catalogue: 33015

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



Radioprotection in the 21st Century

Ján Lakota

Centre of Experimental Medicine, SAS,
Dubravská cesta 9, 841 04 Bratislava, Slovakia
e-mail: jan.lakota@savba.sk

Highlights

In nature, there are bacteria and eukaryotic multicellular organisms (insects, arthropods) that have extraordinary, nevertheless still poorly understood radiation resistance. Knowledge of its mechanisms can significantly increase the effectiveness of radioprotectors and can lead to fundamental discoveries for the radioprotection in humans.

Relevance. The growing threat of nuclear war and nuclear accidents requires updating and deepening the knowledge of the occurrence of radiation resistance in nature and the development of pharmaceutical means for human radiation protection.

The purpose of the study is to summarize the ideas available in the scientific literature about the mechanisms of increased radiation resistance of some living organisms and about modern radioprotectors.

The source base of the study. Scientific publications available through the biomedical research database PubMed.

Research method. Analytical.

Discussion. The reasons for the high radioresistance of the bacterium *Deinococcus radiodurans* and scorpions of the genus *Androctonus* are considered. For *D. radiodurans*, the radioresistance is based on the ability to protect its proteome, and not the genome, as previously thought. The resistance of bacterial cells to radiation is regulated by manganese antioxidants. With this ability, *D. radiodurans* can repair up to 500 breaks, while *E. coli* can repair two or three DNA breaks at once. The new bioconcept can be expressed as “Primacy of the proteome over the genome”. The principle of the radioresistance of scorpions is less clear. It is known that the main role is played by the hemolymph cells the anulocytes (“hémocytes annelés”), and hemocyanin molecules present freely in the hemolymph. The paper further describes general therapeutic approaches to the development of new radioprotective agents. Radioprotectors are supposed to prevent/inhibit the formation of free radicals caused by radiation (most of which are formed during radiolysis of water), thereby inhibiting their reactions with biomolecules reducing the frequency of DNA strand breaks and preventing the occurrence of cellular disorders. The classification of radioprotectors is given, their properties are described in detail.

Conclusions. For the future development of radioprotectors, it is important to recognize the “new” paradigm of radioresistance – the “primacy of the proteome over the genome”. From today's practical point of view, the cytoprotective complexing drug Amifostine can be recommended in radiation protection.

Key words: Amifostine; anulocytes; *Deinococcus radiodurans*; DNA; hemocyanin; manganese (Mn); nuclear explosion; protein; proteome; radioprotection; radioresistance; scorpion

For citation: Lakota J. Radioprotection in the 21st Century. *Journal of NBC Protection Corps.* 2024;8(4):305–322. EDN: xckbzz.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-305-322>

Financial disclosure: The author has no financial interests in the submitted materials or methods.

Conflict of interest statement: The author is a member of the editorial board of the journal (since 2023). This had no impact on the peer review process and the final decision.

Funding: There are no funding sources to declare.

Received October 28, 2024. Revised December 18, 2024. Accepted December 27, 2024.

Радиационная защита в 21 веке

Я. Лакота

Центр экспериментальной медицины, Словацкая Академия наук,
Дубравская дорога 9, 841 04, Братислава, Словакия
e-mail: jan.lakota@savba.sk

Основные моменты

Существуют бактерии и эукариотические многоклеточные организмы (насекомые, членистоногие), имеющие очень высокую устойчивость к радиационному излучению, природа которой до конца не изучена. Знания о механизмах развития данной устойчивости позволили бы значительно повысить эффективность существующих средств радиационной защиты и сделать прорыв в области радиационной защиты человека.

Актуальность. Постоянная угроза ядерной войны, а также чрезвычайные происшествия, связанные с утечкой радиоактивных веществ, вынуждают нас расширять имеющиеся знания о механизмах возникновения сопротивления радиационному излучению в природе, а также о разработке фармацевтических средств радиационной защиты человека.

Цель работы. Обобщение информации о механизмах возникновения повышенной радиационной устойчивости у живых организмов и данных о современных медицинских средствах радиационной защиты, представленных в научных работах.

Источниковая база исследования. Научные работы, представленные в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed.

Метод исследования. Аналитический.

Обсуждение. В статье рассматриваются причины повышенной устойчивости к воздействию радиации, выявленной у бактерии *Deinococcus radiodurans* и скорпионов рода *Androctonus*. Что касается бактерии *D. radiodurans*, ее повышенная радиационная стойкость обусловлена способностью этой бактерии защищать свой протеом, а не геном, как считалось ранее. Способность клеток данной бактерии противостоять воздействию радиации зависит от наличия антиоксидантов марганца. Благодаря указанному свойству *D. radiodurans* может восстанавливать до 500 возможных разрывов молекулы ДНК, в то время как бактерия кишечной палочки способна восстанавливать лишь 2–3 подобных разрыва одновременно. На основании вышеизложенного можно сделать следующий вывод – «протеом важнее генома». Механизмы возникновения повышенной устойчивости к воздействию радиации у скорпионов не так хорошо изучены. Известно, что ключевую роль в этом процессе играют клетки гемолимфы – сфероциты и молекулы гемоцианина, широко представленные в гемолимфе. Также описаны общие терапевтические подходы к разработке новых средств защиты от воздействия радиации. Предполагается, что эти средства должны предотвращать или замедлять процесс образования свободных радикалов, появляющихся в результате воздействия радиации (большинство этих радикалов образуются в результате радиолитиза воды). Вследствие этого, замедляются реакции этих радикалов с биомолекулами, что в свою очередь снижает частоту возникновения разрывов молекул ДНК и предотвращает нарушения строения клеток. В работе приведена подробная классификация медицинских средств защиты от радиации с описанием их основных свойств.

Выводы. «Новая» парадигма радиационной устойчивости, которая гласит: «протеом важнее генома» – крайне важна для разработки эффективных средств защиты от воздействия радиации в будущем. С практической точки зрения, комплексное цитопротекторное средство Амифостин может быть рекомендовано как средство защиты от воздействия радиации.

Ключевые слова: Амифостин; бактерия; белок; *Deinococcus radiodurans*; ДНК; гемоцианин; марганец (Mn); протеом; радиационная защита; радиационная стойкость; скорпион; сфероцит; ядерный взрыв

Для цитирования: Лакота Я. Радиационная защита в 21 веке. Вестник войск РХБ защиты. 2024;8(4):305–322
EDN: xckbzz.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-305-322>

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: автор является членом редколлегии журнала с 2023 г. Это не повлияло на процесс рецензирования и окончательное решение.

Финансирование: источников финансирования для декларирования нет.

Поступила 28.10.2024 г. После доработки 18.12.2024 г. Принята к публикации 27.12.2024 г.

The development of radioprotective agents in the past decades became one of the main challenges of mankind. The reason is obvious – use of nuclear materials in civil, military and possible misuse by terrorists. Here we present approaches which can be helpful in the development of such agents. The research in molecular biology of the bacterium *Deinococcus radiodurans*, one of the most radioresistant organisms on the Earth, can bring rather simple solutions in the development and practical use of radioprotective agents. On the other hand, the radioresistance of eukaryotic multicellular Arthropods – scorpions is known for decades. Nevertheless, the detailed results of this research are not known so far. At last, however not least, we review of the currently searched spectrum of radioprotective agents.

Introduction

“Gurkha, flying on a fast and powerful viman, threw a single projectile charged with the power of the Universe at three cities. A glowing column of smoke and flame, as bright as ten thousand suns, rose up with all its splendor. It was an unknown weapon, an iron lightning, a gigantic messenger of death that reduced to ashes an entire race of Krishnas and Andhakas.” This is a quote from Book VII of the Mahabharata. A slightly softer and less “radiant” expression “Brighter than a thousand suns” was used by the writer austrian journalist Robert Jungk (1913–1994) as the title of his book. This statement was (supposedly) said by J. Robert Oppenheimer (1904–1967) when the atomic bomb was detonated near the city of Alamogordo, New Mexico in 1945. Oppenheimer is widely known as the “father of the atomic bomb,” who infamously summed up his life's work in a 1965 NBC News documentary by reciting a line from the sacred Hindu text Bhagavad Gita: “Now I have become death, the destroyer of worlds.” Quite apt, isn't it? Nevertheless, we do not intend to analyze either the “Eastern” books or the mysticism of India. We were interested in another superstition, widespread in India, original Persia, and Arab countries. It claims that a scorpion will not burn in a fire. If you “get” a scorpion and throw it into

the fire, the scorpion will burn very quickly and turn into ashes. However, in Sanskrit the word “fire” has plentiful meanings. In the 1960s, France carried out tests of nuclear (atomic) bombs in Reggano and In Ekker (Sahara region) in Algeria. Similar tests were carried out by the U.S. at a nuclear shooting range in Nevada. The first discovery that scorpions have an unusually high resistance to ionizing radiation was known as early as 1960. The only creatures that survived detonations in nuclear weapons testing near the epicenter of the explosion (“ground-zero”) were scorpions (genus *Androctonus*) and some beetles of the superorder *Coleopterida* (genus *Pimelia*). The resistance of these animals to radiation was soon (in 1963) confirmed in laboratory tests [1], and repeated in the field (in 1973) at a test site in Nevada in the United States.

Since that time several studies have sought to identify the characteristics of animals that determine susceptibility to ionizing radiations¹ [2, 3].

Main

Bacterium *Deinococcus radiodurans*.

Despite the radioresistance of scorpions mentioned in the part Introduction we will start with another “highly radioresistant” living organism *Deinococcus radiodurans*. Bacteria of *D. radiodurans* were discovered accidentally in 1956 when cans of ground meat were treated with massive doses of ionizing gamma radiation to rid them of dangerous bacteria. This bacterium was found to be capable of surviving radiation doses up to 10000–15000 Gy i.e. one thousand times higher than that which is lethal for a human being [4]. Among biologists and biophysicists, this extremophile is often known jokingly as “Conan the bacterium” [5].

Deinococcus radiodurans is also on the list of “the world’s toughest bacterium” in the Guinness Book of World Records².

It is known that ionizing radiation causes the most deleterious influence on genetic material because it induces Double-Strand Breaks (DSB) in DNA. In most cases, this kind of damage cannot be effectively repaired. In other words, DSB disrupts DNA strands, shattering them into

¹ Max Goyffon: Resistance to ionizing radiation. P. 157–163. In: Stockmann R., Ythier E. Scorpions of the world. N.A.P. Editions, Verrières-le-Buisson; 2010. 565 p. ISBN 978-2913688117. <https://ilib.sk/book/2034275/80fdf1/scorpions-of-the-world.html>

² Most radiation-resistant lifeform. URL: <https://www.guinnessworldrecords.com/world-records/most-radiation-resistant-lifeform> (date: 30.08.2024).

myriads of small pieces of different sizes. The former process is mainly due to the deleterious activity of Reactive Oxygen Species (ROS) produced by water radiolysis, leading to DSBs. Besides DNA mutilation, ROS inflicts severe damage on the cell's proteome, which plays a vital role in DSB repair; therefore, this mechanism is unfeasible.

In further studies it has been shown that ROS stimulates protective reactions that donate electrons to the free radicals, thus making them nonreactive. As shown by some of the pioneering studies [6, 7], the amazing radioresistance of *D. radiodurans* is attributed to a scavenger that exists in the cytosol (moieties of less than 3 kDa). These small molecules protect *D. radiodurans* proteome from oxidizing radicals by quenching the ROS produced by radiation. The secret behind *D. radiodurans*' incredible radioresistance lies in its ability to protect its proteome. Thanks to this ability, *D. radiodurans* can repair up to 500 breaks, while *E. coli* can fix two or three breaks at once in its DNA only. This peculiarity is generalized by the following concept: A cell dies when its proteome ceases to function, as the most critical biological information comes not from its DNA but from its protein structure.

A new bio-concept, expressed as "The primacy of Proteome over Genome", or "The primacy of biological function over information", was both proposed and demonstrated by Krisko and Radman [8].

In short, they argue that: (1) a cell dies when its vital functions performed by the proteome cease, whereas (2) genome integrity is required (in addition to an active proteome) for the perpetuation of the surviving cell. It is of importance to note that the preservation of vital functions of proteins is fundamental for transmission of information—however, information is effectively useful once transmitted and received.

A small theoretical experimental summary concerning the radioresistance and radiosensitivity of *D. radiodurans* can be found in the reference [9].

A comprehensive description of the astonishing DNA repair ability has been described in a review article [10].

According to the author – soon after the structure of DNA was published, the field of radiobiology coalesced around two ideas: (i) cellular damage is indiscriminate in irradiated cells and caused mainly by ROS, and (ii) DNA is the critical radiation target. Because individual proteins in a cell typically exist at much higher levels than their corresponding genes, "death by DNA damage" became radiation dogma [11].

Over the next decades, however, the two central tenets of classical radiobiology were repeatedly tested and refuted. It has been shown that:

i) *cellular damage in irradiated cells is not indiscriminate, but instead dependent on a cell's Mn²⁺ antioxidant content,*

ii) *proteins are the critical targets of radiation in sensitive cell-types, not DNA [12–16].*

The three earliest *D. radiodurans* findings that set the stage for overturning the central tenets of DNA-centric radiotoxicity models are: 1) in 1964, A.K. Bruce demonstrated an LMW (<15 kDa) protein-free *D. radiodurans* extract capable of protecting *E. coli* against the lethal effects of ionizing radiation [17]; 2) in 1964, J.K. Setlow and colleagues showed that DNA in *D. radiodurans* is no more protected from UVC radiation than DNA in radiosensitive bacteria [18], and 3) in 1976, A.K. Bruce and colleagues further showed that *D. radiodurans* accumulated 100 times more Mn²⁺ than *E. coli*, and importantly, that lowering the concentration of Mn²⁺ in the culture medium resulted in a marked decrease in the survivability of *D. radiodurans* after UVC irradiation [19].

Evidently, any protein expressed in *D. radiodurans* or *D. geothermalis* is protected from ROS under high-level chronic ionic irradiation [20].

This form of protein protection was shown to be independent of MnSOD, yet dependent on the accumulation of Mn²⁺ ions in the cells. This led M.J. Daly and colleagues to shift their studies from DNA repair to cell-cleaning functions, and in 2004, they reported the identification of a widespread Mn²⁺-dependent, nonenzymatic mechanism required for extreme radiation resistance [12]. Moreover, the *Deinococcus* group further showed that cellular Mn²⁺ does not protect DNA, which implied that proteins are the targets of Mn protection in *D. radiodurans* [21].

In 2007, extreme radiation resistance among bacteria was shown to consistently coincide with a greatly diminished susceptibility to radiation-induced protein oxidation but with similar radiation-induced DNA lesion-yields as in other organisms. Thus, a new model of radiation resistance was proposed in 2009 wherein naturally sensitive bacteria are killed by radiation mainly owing to protein oxidation, whereas Mn²⁺-metabolite complexes accumulated in extremely resistant cells protect enzymes needed to repair DNA and allow survival [22].

The new theoretical contribution to the understanding of radiation resistance is a new concept where a cell's proteome, rather than its genome, is the prime target responsible

for radiation-induced cell death, and that cellular radiation resistance is governed by Mn antioxidants [23, 24].

Resistance to acute and chronic forms of ionizing radiation in archaea, bacteria, fungi, and simple animals critically depends on the intracellular accumulation of Mn antioxidants, nonenzymatic Mn^{2+} ions bound to LMW metabolites such as orthophosphate (Pi) and peptides. The resulting Mn complexes catalytically quench $O_2^{\cdot-}$ radicals and have been shown to confer greatly enhanced radiation survivability on polyploid cells by enhancing their capacity to mend DSBs. Manganous ions first facilitate radiation survival by preventing $O_2^{\cdot-}$ damage to proteins: by replacing Fe^{2+} with Mn^{2+} as mononuclear cofactors in enzymes, which protects active sites from oxidative damage. More importantly, surplus Mn^{2+} ions (i.e., the portion of a cell's Mn^{2+} budget that is not bound to proteins) spontaneously form Mn antioxidants, which provide global protein protection and thereby preserve the functions of irradiated enzymes.

For completeness we include here the physiological roles of manganese in humans. Adult humans have 15–18 mg of manganese, stored mainly in the liver [25].

Mn^{2+} functions include: 1. Cofactor or an activator of enzymes such as arginase, glutamine synthase, isocitrate dehydrogenase, pyruvate carboxylase, glycosyltransferases, cholinesterase, lipoprotein lipase, phosphotransferases, hydrolases, acetyl-CoA carboxylase, squalene synthase, ALA synthase, mitochondrial superoxide dismutase, and all three enzymes of the oxidative phase of pentose phosphate pathway (glucose 6-phosphate dehydrogenase, gluconolactone hydrolase, 6-phosphogluconate dehydrogenase). 2. Role in carbohydrate metabolism – as a cofactor of isocitrate dehydrogenase, pyruvate carboxylase, and the enzymes of oxidative phase of pentose phosphate pathway, Mn^{2+} plays important roles in the TCA cycle, gluconeogenesis, and pentose metabolism. 3. Role in mucopolysaccharide and proteoglycan synthesis – participating in glycosyltransferase activity, Mn^{2+} plays a role in the synthesis of heteroglycan mucopolysaccharides such as chondroitin sulfates, which are then incorporated into proteoglycan aggregates of extracellular matrices of connective tissues, tendons, and bones. 4. Porphyrin synthesis – Mn^{2+} may help in heme synthesis as a cofactor of ALA synthase. 5. Antioxidant action – as a constituent of mitochondrial superoxide dismutase, Mn^{2+} helps in the conversion of superoxide free radical to H_2O_2 ($2O_2^{\cdot-} + 2H^+ = O_2 + H_2O_2$)).

Manganous ions are unique among redox-active transition metals that accumulate in cells in that they are innocuous under conditions where other biologically active transition metals (in particular, Fe^{2+}) tend to promote the formation of ROS. Electron-dense cytoplasmic granules in *D. radiodurans* cells are depots of Mn antioxidant precursors (Figure 1A), and contain the highest intracellular Mn (3 mmol/L) and Pi (25 mmol/L) concentrations in the cells [10] cells can accumulate up to millimolar concentrations of Mn^{2+} ions in the form of cytoplasmic Mn antioxidants, in addition to the MnSOD [23]. Both MnSOD and Mn antioxidants catalytically scavenge $O_2^{\cdot-}$ formed through metabolic processes or by radiation exposure, converting these ions to H_2O_2 (Figure 1B). H_2O_2 is membrane-permeable and can escape the cell, whereas $O_2^{\cdot-}$ is not membrane-permeable and would become trapped and accumulate inside irradiated cells [26].

It should be noted that the Mn ions are radioprotective against acute radiation syndrome if administered in the form of $MnCl_2$ in mice [27].

Early tests of the “death by protein damage” radiation model gave rise to a novel irradiated vaccine technology [28].

The tests revealed that while proteins in *D. radiodurans* are highly resistant to ROS during irradiation, they are as sensitive to ROS as *E. coli* proteins when purified from the cells. However, when purified *E. coli* proteins are mixed with *Deinococcus* Mn antioxidants, they can survive undamaged after exposures greater than 30 kGy of gamma-rays, a dose that obliterates similarly treated DNA. Mn antioxidants have been found to protect the activity of a range of irradiated enzymes in vitro, including the DNA repair enzyme T4 DNA ligase [29].

Ionizing radiation is a commonly used method for sterilizing laboratory and medical supplies, and it has been reported as a vaccine production strategy since the early days of vaccinology. However, decades ago, irradiation was largely abandoned as a vaccine development approach because of the coincident oxidative destruction of critical surface epitopes during pathogen inactivation. In aqueous conditions, nucleic acids and proteins are severely damaged by the indirect action of ROS generated from the radiolysis of water. In vaccine production, radiation-induced destruction of the nucleic acids in a pathogen is desired while damage to the structural proteins on the surface of a pathogen is not because it reduces antigenic potency. *Deinococcus* Mn antioxidants thus can be used to selectively protect surface proteins of cells and viruses from the indirect effects

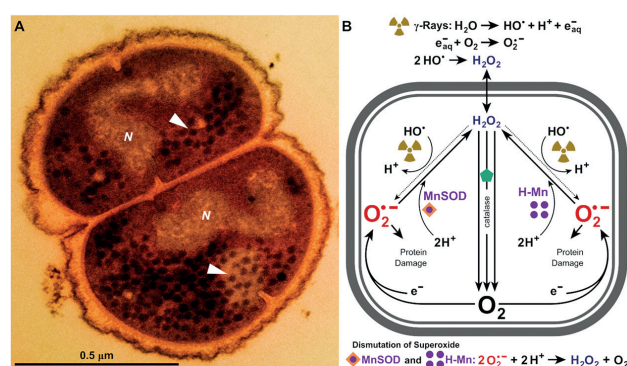


Figure 1: *Deinococcus radiodurans* antioxidant defenses. (A) Electron-dense granules are highly enriched in Mn^{2+} and phosphate precursors of Mn antioxidants, visualized by transmission electron microscopy (TEM), identified by arrows inside a dividing. The 4–8 identical genomes per cell in *D. radiodurans* are condensed into nucleoids (N) wherein the chromosomes and plasmids are highly recombinogenic. Scale bar 0.5 μm. (B) Ionizing radiation-driven reactions that generate reactive oxygen species (ROS) and cellular mechanisms related to dismutation of superoxide ($O_2^{\cdot -}$) by Mn-dependent superoxide dismutase (MnSOD) and Mn antioxidants, illustrating the two complementary catalysts of superoxide defense, MnSOD and Mn antioxidants (H-Mn). Importantly, $O_2^{\cdot -}$ damages proteins, but not DNA. (the figure is adapted from [10])

Рисунок 1 – Антиоксидантные защитные свойства бактерии *Deinococcus radiodurans*. А – Электронно-плотные гранулы обогащены Mn^{2+} и фосфатными прототипами антиоксидантов марганца Mn, которые можно разглядеть через просвечивающий электронный микроскоп. Они выглядят как стрелы внутри разреза 4–8 идентичных геномов на клетку *D. radiodurans* спрессованы в нуклеоиды (N), хромосомы и плазмиды, в которых обладают высокой рекомбинантностью. Шкала деления 0,5мкм. В – Воздействие радиации вызывает реакции, в результате которых образуются частицы активного кислорода, а также запускаются клеточные механизмы, отвечающие за дисмутацию супероксида ($O_2^{\cdot -}$) посредством марганец-зависимой супероксиддисмутазы (MnSOD) и антиоксидантов марганца, что позволяет нам увидеть два дополнительных катализатора защиты супероксида, MnSOD и антиоксиданты марганца (H-Mn). Важно отметить, что $O_2^{\cdot -}$ повреждает протеины, но не наносит никакого вреда ДНК (рисунок подготовлен по [10])

of gamma radiation, while leaving DNA and RNA inside cells and viruses unprotected. This approach gave rise to a rapid and highly effective means of producing inactivated vaccines with preserved antigenic epitopes at supralethal doses of irradiation [30].

Mn antioxidants constitute about 70% of the cytosolic Mn^{2+} in *D. radiodurans*, where they form complexes with Pi and peptides [7]. Through the analysis of naturally occurring *Deinococcus* Mn complexes, the peptide components of Mn antioxidants were rationally designed to yield a synthetic complex called MDP (manganese-decapeptide-phosphate). The MDP complex forms spontaneously when the decapeptide DEHGTAVMLK, Pi, and Mn^{2+} are combined (Figure 2). The ability of MDP to preserve neutralizing epitopes during supralethal irradiation has been critical to the commercial development of irradiated vaccines³.

Over the past 50 years, radioprotection approaches have firmly focused on compounds that protect DNA and those that modulate cellular radiation responses, but they have yielded few radioprotectors. MDP, which is

innocuous in mice and rats, has been tested as an in vivo radioprotector in a murine model at the Armed Forces Radiobiology Research Institute (AFRRI) [29].

Notably, MDP has been shown to completely protect mice from a typically lethal gamma radiation dose of 9.5 Gy when administered both pre- and post-irradiation [29] (Figure 3).

Manganese antioxidants based on peptides are also accumulated in eukaryotes, including vertebrates. However, whereas peptides in Mn antioxidants of bacteria are derived mainly by proteolysis, Mn^{2+} -binding peptides in eukaryotes are synthesized mainly from amino acid precursors (e.g., glutathione). A second example of Mn antioxidants shown to act as in vivo radioprotectors is glutathione (l-γ-glutamyl-l-cysteinyl-glycine), the most abundant LMW thiol in animals, ranging from 0.5 to 10 mmol/L. Mn-glutathione-like complexes act as in vivo radioprotectors when administered to mice [31].

MDP provides exceptional hematopoietic protection as reported in the AFRRI study where MDP significantly protected against hematopoietic acute radiation syndrome

³ Phelan M. Bacteria Found in Nuclear Reactors Could Be the Secret to Faster, Cheaper Vaccines. URL: <https://gizmodo.com/bacteria-found-in-nuclear-reactors-could-be-the-secret-1843965129> (date: 30.08.2024).

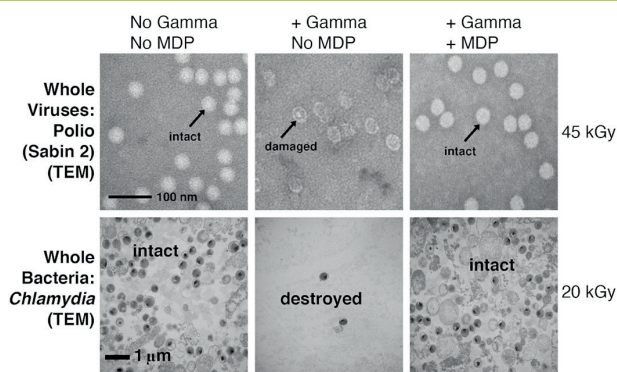


Figure 2: Radioprotection by the rationally designed Mn antioxidant manganese-decapeptide-phosphate (MDP). MDP: 3 mmol/L decapeptide [DEHGTAVMLK], 25 mmol/L phosphate buffer (pH 7.4), and 1 mmol/L MnCl₂, added in that order. The previously published material reused without changes; representative Chlamydia transmission electron microscopy (TEM), Uniformed Services University of the Health Sciences (USUHS)). Irradiations: ⁶⁰Co (kGy) (the figure is adapted from [10])

Рисунок 2 – Защита от воздействия радиации посредством искусственно созданного антиоксиданта марганца – декапептид фосфат марганца (ДФМ). ДФМ: 3 ммоль/л ддекапептид [DEHGTAVMLK], 25 ммоль/л фосфатного буфера (pH 7,4), и 1 ммоль/л MnCl₂, смешаны именно в таком порядке. Повторно использованный ранее опубликованный материал без изменений; образец хламидии, рассмотренный через просвечивающий электронный микроскоп(TEM), Военно-медицинский университет США (USUHS)). Излучения: ⁶⁰Co (кГр) (рисунок подготовлен по [10])

(H-ARS) in mice exposed to 9.5 Gy. MDP pretreatment improved hematopoietic recovery, suppressed radiation-induced erythropoietin and thrombopoietin levels in the serum, and attenuated radiation-induced splenomegaly and hemorrhage in the brain. Moreover, MDP also protected bone marrow against radiation-induced injury, preserving bone marrow cellularity and preventing adipogenesis, compared to untreated controls where bone marrow was largely occupied by fat cells by the end of the study. These results support a possible role of MDP in late mitigation of radiation-induced anemia, a major contributor to mortality after irradiation [29].

In the context of enhancing proteostasis, it will be interesting to consider the substitution of the levorotatory (L) decapeptide component of MDP with the dextrorotatory (D) isomer to harness a fundamental characteristic of all organisms: enzymes cannot degrade D-peptides (nor D-amino acids), but D-peptides retain the same chemical properties as the L-forms, and with indistinguishable ROS-scavenging capacities. D-MDP is thus expected to provide a metabolically more durable form of in vivo proteome protection than L-MDP [29].

Scorpions. As mentioned in the part Introduction the only creatures that survived detonations in nuclear weapons testing (French, U.S.) near the epicenter of the explosion (“ground-zero”) were scorpions (genus *Androctonus*). Experimental irradiation trials with cobalt-60 in three species of *Androctonus* demonstrated radioresistance, with an LD₅₀ of 400–820 grays

(Gy) over a period of 30 days, which is much higher than that for many other animals (640 Gy for adult *Drosophila*, 15 Gy for tortoise, 9 Gy for mice a dose of 40 Gy is sufficient to cause instant death in humans and a dose of 2–6 Gy may cause serious blood and digestive problems. (The LD₅₀ in humans according to other sources is 3.5–4 Gy). Irradiation of *A. mauritanicus* at a dose of 100–200 Gy causes the reversible arrest of gonad cell mitosis, this arrest becoming irreversible at higher doses. There may be multiple reasons for this exceptional resistance. DNA is highly sensitive to irradiation, but mitosis is rare in scorpion tissues other than during molts and other than in the gonads; scorpions have high circulating taurine (a radioprotective amino acid) concentrations that do not increase following irradiation, low levels of metabolic exchange, low levels of oxygen consumption, and hemocyanin, which has antioxidant enzymatic properties, neutralizing the effects of the radiolysis of water. Desert scorpions from arid areas (*Buthidae*) seem to be the most resistant [32, 33].

It has been shown that hemocyanin plays a role in the radioresistance of the scorpions [34].

This blue pigment of hemolymph is undoubtedly an important factor in radioresistance because of its copper content and oxyphoric properties, and of its catalytic activity. This molecule possesses a triple antioxidant effect, having enzymatic activities for catalase, peroxidase, and superoxide dismutase [35, 36].

It should be noted that in contrast to hemoglobin the enormous molecules of

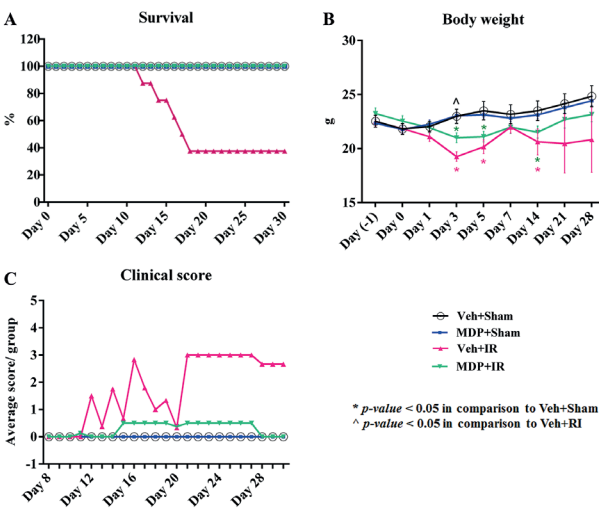


Figure 3: MDP confers radioprotection in vivo and results in improved clinical scores in animals post-irradiation. (A) 100% 30-day survival in MDP-treated irradiated mice. (B) Reduced body weight loss in MDP-treated irradiated mice. (C) Lower average clinical scores in MDP-treated irradiated mice. All the animals were monitored daily for any clinical signs of morbidity or mortality associated with IR exposure and scored accordingly. IR exposure dose was 9.5 Gy. * $p < 0.05$ vs. Veh+Sham; ^ $p < 0.05$ vs. Veh+IR. Veh, vehicle (the figure is adapted from [29])

Рисунок 3 – ДФМ позволяет получить защиту от радиации in vivo, а также улучшает клинические показатели животных, подвергшихся облучению. А – 100 % 30-дневная выживаемость у животных, которые подверглись воздействию радиации и прошли курс лечения ДФМ. В – Меньшая потеря веса у мышей, которые подверглись воздействию радиации и прошли курс лечения ДФМ. С – Более низкие клинические показатели у мышей, которые подверглись воздействию радиации и прошли курс лечения ДФМ. Состояние всех животных ежедневно контролировали на предмет наличия клинических признаков болезни или летального исхода вследствие воздействия радиоактивного излучения. По результатам проверок составлялись баллы. Доза радиации, которую получали животные составляла 9,5 Гр. * $p < 0.05$ vs. Veh+Sham; ^ $p < 0.05$ vs. Veh+IR. Veh, транспортное средство (рисунок подготовлен по [29])

hemocyanin are freely circulating in the hemolymph and are not found in any of the cells. These characteristics, found in crude or purified hemocyanin and in its heavy dissociated products (i.e. dodecamers and hexamers) showed that hemocyanin may neutralize the effects of irradiation by disproportionation of the toxic H_2O_2 product. The finding that catalase is a component of this complex oxyphoric

metalloprotein is an interesting discovery that warrants further study since catalase activity is considered essential to cell protection against all types of irradiation. However, the situation about the scorpion radioresistance is much dimmer as the author of this article expected. Strangely enough the research data are extremely difficult to find. They are simply inaccessible. From the rare amount of data which is accessible we will present PrintScrn figures which are mainly in French. The author apologizes for any inconvenience. As an example of the above-mentioned status, we are providing the following example:

On April 3, 2023, author M. Allen published a popular article “Résistance aux radiations des scorpions: une explication scientifique” (“Radiation resistance of scorpions: a scientific explanation”) which was available on the web until the author asked for details. After that the link disappeared. At the end of the article the author published three references (“Références et lectures complémentaires”):

1. Gantenbein B, Fet V, Gromov AV. *Scorpions du monde. les éditeurs Pensoft*; 2013.
2. Khan SA, Jabeen S, Khan SA, et al. *Résistance aux radiations chez les scorpions : mécanismes et applications. Mutat Res. 2016;770(Pt B):236-243. doi:10.1016/j.mrfmmm.2015.05.009*
3. Moustafa IM, Foster RA. *Résistance aux radiations chez les scorpions. J Arachnol. 2014;42(3):226-232. doi:10.1636/P13-16.1*

By careful search one concludes that all three references are “false”.

Scorpion hemolymph contains variable amounts of cells (16000 +/- 7900 cells/ μ l), three to four different cell types were described [37].

In the historical paper “Modifications comparées des éléments figurés de l’hémolymph du Scorpion saharien *Androctonus australis* (L.) Hector C.L. Koch soumis soit à des agressions d’ambiance soit à une irradiation expérimentale”⁴ published in 1967 the authors analyzed the hemolymph of scorpions after irradiation. They introduced a new type of cell “hémocytes annelés” (anulocytes) (shown in Figure 4).

These cells are present under “normal” conditions in the hemolymph and their content is less than 2%. Their number increases after trauma, chemical, thermal injury (up to 16%) and reaches more than 50% after an irradiation (Figure 5).

The “kinetics” of the percentage of the anulocytes 1, 2 and 3 days respectively after irradiation (500, 750 and 1000 Gy, respectively) is shown in Figure 6 as a histogram.

⁴ Modifications comparées des éléments figurés de l’hémolymph du Scorpion saharien *Androctonus australis* (L.). URL: <https://www.biodiversitylibrary.org/part/267677> (date: 10.09.2024).

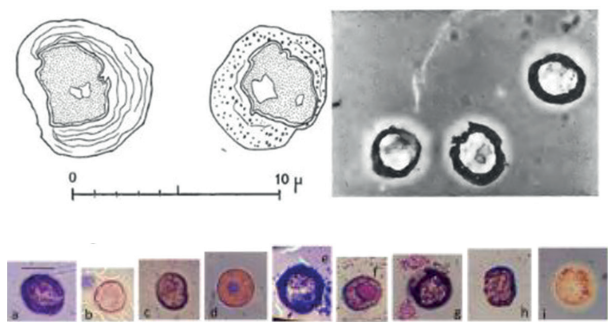


Figure 4: Anulocytes ("hémocytes annelés") (the figure is adapted by author from the web-page URL: <https://bsam.biopharm.dz/public/uploads/posters/poster-11.pdf>; date: 10.09.2024)

Рисунок 4 – Сфероциты ("hémocytes annelés") (рисунок подготовлен автором по материалам сайта: URL: <https://bsam.biopharm.dz/public/uploads/posters/poster-11.pdf>; дата обращения: 10.09.2024)

Here, the anulocytes are cells which appear in the scorpion's hemolymph after irradiation and are "probably" responsible for the radiation resistance. In the year 2024, almost 60 years

Traitement expérimental	Pourcentage d'hémocytes observés (m ± 6 et Sm)			
	Hémocytes hyalins 1 ^{re} et 2 ^e stade	Hémocytes granulo-acidophiles	Cellules sphérocytes	Hémocytes annelés
A – Scorpions témoins, n = 3	78,89 ± 3,5 Sm = 1,4	16,78 ± 2,5 Sm = 0,30	2,66 ± 0,8 Sm = 0,20	1,44 ± 1 Sm = 0,30
B – Scorpions en élevage sévère (> 4 mois), n = 7	52,57 ± 5,5 Sm = 2,2	25 ± 8,7 Sm = 3,60	27,86 ± 2,2 Sm = 0,90	8,28 ± 3,7 Sm = 1,50
C – Scorpions intoxiqués (H.C.H.), n = 3	12,8 ± 1,6 Sm = 0,80	45,2 ± 5,6 Sm = 2,3	30,2 ± 3,8 Sm = 1,90	13,8 ± 2,7 Sm = 1,3
D – Scorpions + alternances thermiques s. n = 5	10,05 ± 1,3 Sm = 0,60	37,20 ± 5,3 Sm = 2,6	34,2 ± 5,9 Sm = 2,4	16,5 ± 2,0 Sm = 1
E – Scorpions irradiés :				
1 ^{re} 100.000 r, n = 3	5,6	28	9	57,3
2 ^{de} 75.000 r, J + 1 n = 3	3	21,7	22,3	53
J + 2 n = 4	3,25	27,7	13,5	55,5
J + 3 n = 4	7	12	57	21,5
3 ^{de} 50.000 r, J + 1 n = 5	5,8 ± 1,3 Sm = 0,6	32,4 ± 4,4 Sm = 2,2	18,6 ± 9,4 Sm = 4,7	53,6 ± 5,1 Sm = 2,5
J + 2 n = 5	40,8 ± 1,9 Sm = 0,9	30,4 ± 2,07 Sm = 1,30	8,4 ± 1,14 Sm = 0,5	20,4 ± 1,9 Sm = 0,9
J + 3 n = 5	22,2 ± 2,8 Sm = 1,4	56,6 ± 2,4 Sm = 1,2	3 ± 1 Sm = 0,5	18,2 ± 1,3 Sm = 0,6

Figure 5: Anulocytes in the scorpion's hemolymph after different types of injury (right column). 100 r = 1 Gy, J – day (the figure is adapted by author from the web-page URL: <https://www.biodiversitylibrary.org/part/267677>; date: 10.09.2024)

Рисунок 5 – Сфероциты в гемолимфе скорпиона после получения им различных травм (правый столбик). 100 рад = 1 грей, J – сутки (рисунок подготовлен автором по материалам сайта: URL: <https://www.biodiversitylibrary.org/part/267677>; дата обращения: 10.09.2024)

after the "anulocyte paper" a poster⁵. "La cellule immune de la radio-résistance: de l'analyse morpho-fonctionnelle aux perspectives pharmaceutiques" ("The immune cell of radio-resistance: from the morpho-functional analysis to pharmaceutical perspectives")⁶, appeared. The authors without any doubt claim that the anulocytes are responsible for the radioresistance of scorpions. In the conclusion the authors claim: "The cytological belt of the anulocytes is the main actor of the radio-resistance and survival to extreme physical attacks identified in the (scorpion's) immune system. Further analyses of large highly basophilous granulations resulting from the fragmentation of the ringed formation (of the anulocytes) are open for the development of pharmaceutical products of radiation protection". We add that careful biochemical and molecular-biological analysis of the whole process can bring not only new radioprotectors but new deep discoveries in the field of biology.

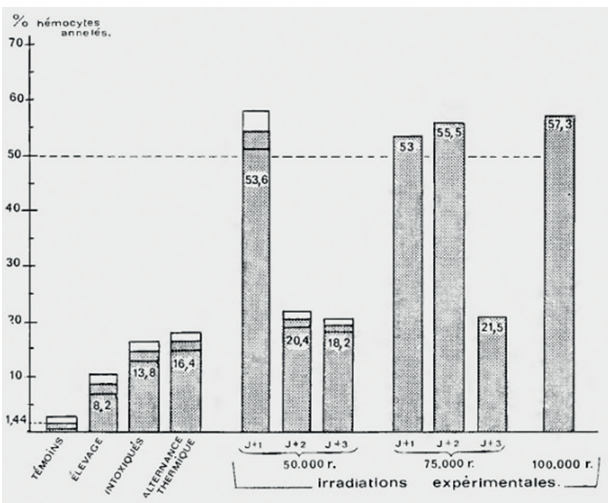


Figure 6: Histogram of the "kinetics" of anulocyte percentage after irradiation (100 r = 1 Gy, J – day) (the figure is adapted by author from the web-page URL: <https://www.biodiversitylibrary.org/part/267677>; date: 10.09.2024)

Рисунок 6 – Сводная таблица динамики изменения процентного соотношения сфероцитов после облучения (100 рад = грей, J – сутки) (рисунок подготовлен автором по материалам сайта: URL: <https://www.biodiversitylibrary.org/part/267677>; дата обращения: 10.09.2024)

⁵ Modifications comparées des éléments figurés de l'hémolymph du Scorpion saharien *Androctonus australis* (L.). URL: <https://www.biodiversitylibrary.org/part/267677> (date: 10.09.2024).

⁶ Kerboua KE, Lasla S, Kaddouri FZ. La cellule immune de la radio-résistance: De l'analyse morpho-fonctionnelle aux perspectives pharmaceutiques. URL: <https://bsam.biopharm.dz/public/uploads/posters/poster-11.pdf> (date: 30.08.2024).

Radioprotectors. In their paper [38] the authors suggested the classification of radioprotective agents as shown in the Figure 7.

Asterisks indicate agents approved or under considerations for clinical use as follows: Amifostine (Ethyol) is specifically approved by FDA as a radioprotector that prevents cumulative normal tissues toxicity associated with cancer treatments and offers significant reduction of radiation-induced xerostomia in head and neck radiotherapy patients. Genistein (BIO300) has currently an investigational new drug (IND) status as radioprotector of normal tissues to prevent acute radiation syndromes. While FDA has approved Neupogen (filgrastim), Neulasta (pegfilgrastim) and Leukine (sargramostim) to ameliorate neutropenia induced by cancer treatment, these compounds are currently under investigation as radiation countermeasure agents. Palifermin (Kepivance) is an FDA-approved recombinant derivative of human keratinocyte growth factor (KGF) that is used to treat oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Recombinant salmonella flagellin CBLB502 (Entolimod) is FDA approved as off-label drug that can be used during nuclear or radiological accidents to protect against acute radiation syndromes. Prussian blue (Radiogardase) and potassium iodide (KI) are FDA-approved decorporating agents to increase the rate of elimination of radionuclides in internal contamination⁷ [38].

Here the authors describe general therapeutic approaches to develop novel radioprotective

agents. Radioprotectors should prevent/suppress the formation of radiation-induced free radicals (most of them are produced during radiolysis with water), thereby inhibiting their reactions with biomolecules, reducing the incidence of DNA strand breaks, and preventing the occurrence of cellular malfunction. Since free radicals are short-lived (approximately 10–10 s) and interact rapidly with biomolecules, it is necessary that radioprotectors are present in sufficient concentration in the cellular milieu, at the time of radiation exposure. Molecules or compounds which increase the activity or expression of antioxidant enzymes are also considered radioprotectors. Many antioxidants have the potential to act as radioprotectors; however, not all antioxidants offer radioprotection, and this paradox may be explained by the relative activity of a compound when reacting with radiation-induced reactive species compared with those generated under H₂O₂ induced oxidative stress. Conventional antioxidants may not be able to scavenge this less reactive secondary species because either they do not accumulate in proximity to the secondary radicals, or they may not have enough kinetic reactivity to scavenge them effectively. Thiols (e.g., amifostine), hydrophilic antioxidants (e.g., GSH), and newly developed cyclic nitroxides have adequate reactivity to effectively scavenge •OH and secondary radicals as well. Molecules or events that play a role late in signaling and IR-induced apoptotic pathways may act as potential targets for post-irradiation interventions (Figure 8).

i) ATM/ATR is activated by DNA damage and DNA replication stress; however, they often work together to signal DNA damage and trigger apoptotic cell death by upregulating proapoptotic proteins such as apoptotic protease-activating factor-1 (Apaf-1), phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1 (Noxa), and Bcl2-associated X (Bax) after IR.

ii) Pifithrin (PFT)-μ (2-phenylethynylsulfonamide) directly inhibits p53 binding to mitochondria as well as inactivates the antiapoptotic proteins Bcl-xL and Bcl-2 on the mitochondrial surface, thereby suppressing subsequent release of cytochrome c and apoptosis, whereas PFT-μ reversibly inhibits transcriptionally mediated p53-dependent apoptosis.

iii) Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) can be activated by various growth factors and protects against IR

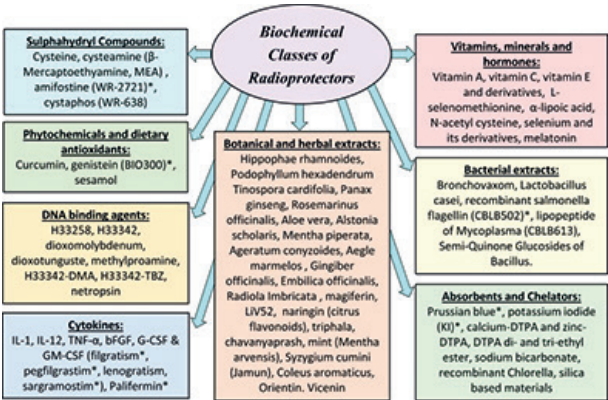


Figure 7: Schematic representation of various classes of radioprotectors citing most studied compounds (the figure is adapted from [38])

Рисунок 7 – Схематическая классификации различных средств защиты от радиации со ссылками на наиболее изученные компоненты (рисунок подготовлен по [38])

⁷ The interested reader can find the list of current (FDA approved and not approved) radioprotectors at: Curated database of radioprotectors. URL: <https://radioprotectors.org/home> (date: 30.08.2024) and in a more recent publication [39].

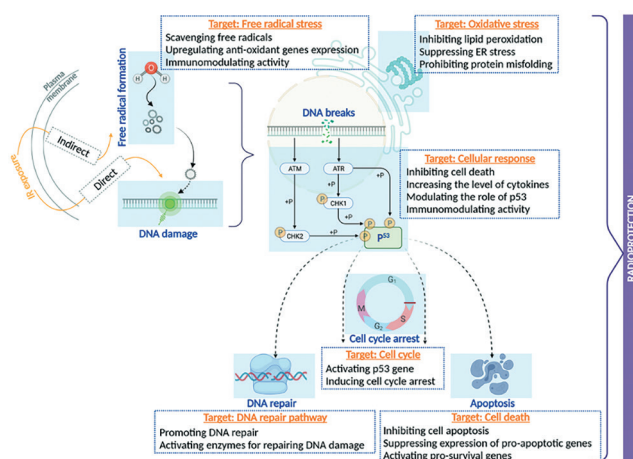


Figure 8: General therapeutic approaches to develop novel radioprotective agents. Ionic radiation, directly or indirectly, causes damage to macromolecules such as DNA, lipids, and proteins. As a result, oxidative stress is generated, which either triggers DNA damage repair or induces p53-mediated cell disorders, such as cell cycle arrest and cell apoptosis. When the damage exceeds the cell's ability to repair itself, the cell appears to follow the death program. The protective activities of potential radioprotectors should target such phases/mechanisms with the aim to shield the normal cells from harmful insults of irradiation (the figure is adapted from [39])

Рисунок 8 – Общие терапевтические подходы к разработке инновационных средств радиационной защиты. Ионизирующее излучение прямо или косвенно повреждает макромолекулы, такие как ДНК, липиды и белки. В результате происходит окислительный стресс, который либо запускает процесс восстановления ДНК, либо вызывает p53-опосредованные клеточные нарушения, например, остановку клеточного цикла или утрату клеток. Если повреждение клетки настолько сильное, что она не может регенерироваться, запускается процесс отмирания клетки. Свойства потенциально новых средств защиты от радиации должны позволять им отслеживать указанные процессы в клетках с целью защиты здоровых клеток от губительного воздействия радиоактивного излучения (рисунок подготовлен по [39])

damage. The protection mediated by STAT3 is attributed to its genomic actions as a transcription factor (such as upregulating genes that are antioxidative, antiapoptotic, and proangiogenic, but suppressing anti-inflammatory and antifibrotic genes) and other nongenomic roles targeting mitochondrial function and autophagy.

iv) Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) is a well-characterized ubiquitous master transcription factor, whose activity is tightly controlled by cytoplasmic association along with its redox-sensitive transcriptional inhibitor Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1). A well-known mechanism of activation of Nrf2 signaling protects cells against radiation-induced oxidative stress and also maintains cellular reduction-oxidation homeostasis. Upon oxidative stress, Nrf2 dissociates from Keap1 and translocates into the nucleus to activate a series of antioxidant response elements, such as GPx, SOD, CAT, and oxygenase-1 (HO-1), increasing total cellular antioxidant capacity (TAC), accompanied by suppressed expression of inflammatory-related genes, avoiding oxidative stress and excessive inflammatory response, which is particularly important in radioprotection.

v) Heat-shock proteins (HSPs), molecular chaperones, are induced in cells during stress conditions. Importantly, HSPs are cytoprotective and can mediate cell and tissue repair after IR-induced deleterious effects. Higher cytosolic levels of HSPs have been shown to induce radioprotective effects by interfering with apoptotic pathways.

vi) Peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ), ligand-activated transcription factors, is a part of the nuclear hormone receptor family. It suppresses IR induced survival signals and DNA damage responses and enhances IR-induced apoptosis signaling in human cells.

In the following text we will include the most important (in our opinion) groups of radioprotective agents:

Thiol-Containing Molecules

In the search for an effective radioprotective agent, the Walter Reed Army Research Institute (USA) screened approximately 4500 compounds from the late 1950s. Cysteine was the first agent to confer radiation protection in mice after total body irradiation (TBI) in 1949. Later, various synthetic compounds with the aminothiols group were developed and proved to be highly effective in preclinical models [40].

Among them, the most effective was WR-2721 or amifostine, a prodrug activated by alkaline phosphatase to an active sulfhydryl compound WR-1065, and at this moment, it is the *only cytoprotective agent specifically approved by the FDA as a radioprotector*. The efficacy of amifostine is attributed to the free radical scavenging, along with DNA protection and repair, all of which are coupled with the initial induction of cellular hypoxia. At the cellular level, amifostine has significant effects on cell cycle progression and has antimutagenic and anticarcinogenic properties [41].

In fact, amifostine indirectly induces the expression of proteins involved in DNA repair and triggers antiapoptotic pathways [42] and expression of antioxidant enzymes. Some authors have also proposed that it may enhance protective effects by increasing nuclear accumulation and inducing transcription factors related to p53 expression [43].

It should be noted, that WR-1065 accumulates more rapidly in normal tissues than in malignant cells, because the concentration of membrane-bound alkaline phosphatase tends to be higher on normal cells. Moreover, the lower vascular supply and the acidic environment of many tumors reduce the rate of dephosphorylation of WR-2721 and its uptake. It thus seems to be a unique molecule that might potentiate radiotherapy (RT) efficacy in two opposite ways at the same time [44].

The US FDA has approved the use of amifostine in preventing/reducing xerostomia (dry mouth) in head and neck cancer patients undergoing RT [41]. It has also been assayed in clinical trials to reduce mucositis, dysphagia, dermatitis, and pneumonitis during radiotherapy of head and neck cancers [45].

However, like other radioprotective aminothiols, the safety profile of amifostine has considerable limitations. Although the side effects such as nausea, vomiting, and hypotension are not life threatening, they can further aggravate the gastrointestinal syndrome. As it will be exposed latter, amifostine has been assessed in combination with other FDA-approved drugs (growth factors, cytokines, vitamin E, metformin, etc.) looking for additive or synergistic radioprotective effects to prevent Acute Radiation Syndrome (ARS). Nevertheless, in most of cases none of these novel strategies completely counteracts amifostine's toxic side effects at the doses needed to be efficacious as radioprotector [44]. The mechanism of amifostine protection is shown in Figure 9.

Cyclic Nitroxides (NRs)

NRs, like Tempol, JP4-039, XJB-5-131, TK649.030, or JRS527.084, are stable free

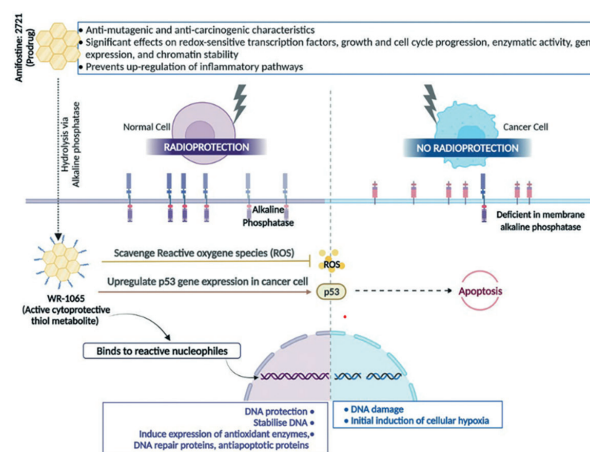


Figure 9: Mechanisms of radioprotection by amifostine (the figure is adapted from [39])

Рисунок 9 - Схема действия Амифостина в качестве средства защиты от радиации (рисунок подготовлен по [39])

radicals containing a nitroxyl group (-NO.) with an unpaired electron. The action of nitroxides to metabolize ROS is ascribed primarily to cyclic one or two-electron transfer among three oxidation states: the oxoammonium cation, the nitroxide, and the hydroxylamine. Nitroxides undergo a very rapid, one-electron reaction to the corresponding hydroxylamine, which has antioxidant activity. In addition to their ability to neutralize free radicals, NR can easily diffuse through the cell membranes (and have SOD-like activity), prevent Fenton and Haber-Weiss reactions by oxidation of transition metal ions to a higher oxidation state, confer catalase-like activity on heme proteins, and inhibit lipid peroxidation. NRs are able to mitigate TBI-induced hematopoietic syndrome, when are administered before or as late as 72 h after radiation exposition [46].

Phytochemicals

Over the last decades, plant-derived polyphenols have been screened for their potential ability to confer radioprotection. The free radical scavenger potential and antioxidant activity of polyphenols depends, in part, on their ability to delocalize electron distribution, resulting in a more stable phenoxy group. Moreover, intercalation in DNA double helices induces stabilization and condensation of DNA structures making them less susceptible to free radicals' attack, reducing genotoxic damage induced by IR [47].

They are capable of trapping and neutralizing lipoperoxide radicals and can chelate metal ions (i.e., iron and copper), which play an important role in the initiation of oxidative stress reactions [48, 49].

Polyphenols radioprotective efficacy is mainly attributed to its antioxidant and anti-inflammatory properties, to their capacity to detoxify free radicals, eliciting DNA repair pathways, stimulating the recovery of hematopoietic and immune functions [48, 49]. In addition to the biochemical scavenger theory, there is also evidence of another potential mechanism by which polyphenols activate Nrf2, exhibiting cellular protection against excessive ROS production, oxidative stress, and inflammation as well. Since the chemical features of these natural organic compounds are analogous to phenolic substances, their antioxidant and antiradical/scavenging radical (such as H_2O_2 , 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) properties may be correlated positively with the number of hydroxyl groups bonded to the aromatic ring. They can exert their protection against environmental stimuli with the aid of remarkable antioxidant power by balancing the organic oxidoreductase enzyme system, regulating antioxidant-responsive signaling pathways, and restoring mitochondrial function.

Oligoelements

Many antioxidant/defense enzymes, like SOD and metalloproteins, require trace elements as cofactors. The main oligoelements showing protective effects against radiation-induced DNA damage are zinc (Zn), manganese (Mn), and selenium (Se) [50].

The principle how these elements are involved in radioprotection is shown in the Figure 10.

Superoxide Dismutase (SOD) Mimetics and Nanoparticles

SODs are a group of metalloenzymes that catalyze the dismutation of superoxide radicals

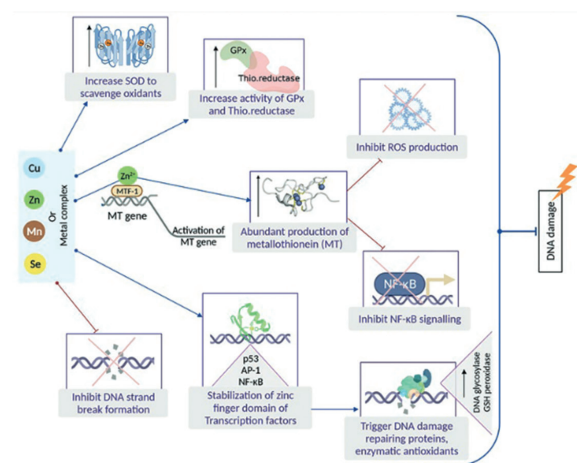


Figure 10: Radioprotection by oligoelements (the figure is adapted from [39])

Рисунок 10 – Защита от радиации посредством олигоэлементов (рисунок подготовлен по [39])

($O_2^{\cdot-}$) to H_2O_2 and O_2 , thus are first line of defense to prevent IR damages. In the event of a radio-nuclear attack or nuclear accident, the skin damage used to be severe. A synthetic SOD/CAT mimetic (EUK-207) administered 48 h after irradiation significantly mitigated radiation dermatitis, suppressed indicators of tissue oxidative stress, and enhanced wound healing [51]. Mn porphyrin-based SOD mimics (MnPs) are reactive with superoxide and with other reactive oxygen, nitrogen, and sulfur species. MnPs have CAT and GPx-like activities and peroxynitrite-reducing activity [52].

MnPs administered before and continued after radiation exposure protect from γ -ray, X-ray, and proton beam irradiation damages in different animal models, and a few studies indicate that beginning treatment with MnPs after radiation exposure is also effective. In normal tissues, MnPs treatment reduces oxidative stress, NF- κ B, and TGF- β signaling pathways and activates Nrf2-dependent pathways. Strange enough MnPs administration in combination with cancer therapy results in more oxidative stress in cancer cells, which leads to the reduction of NF- κ B and HIF-1 α and their downstream signaling pathways. These changes are associated with increasing apoptosis and reducing overall cancer growth [53].

Hormonal and Hormonal Mimetic Radioprotectors

Several hormones are known to exhibit radioprotective characteristics, and melatonin, N-acetyl-5-methoxytryptamine, one of the “most protective”, is one of them. It is the main secretory product of the pineal gland. Its radioprotective properties are outlined in Figure 11.

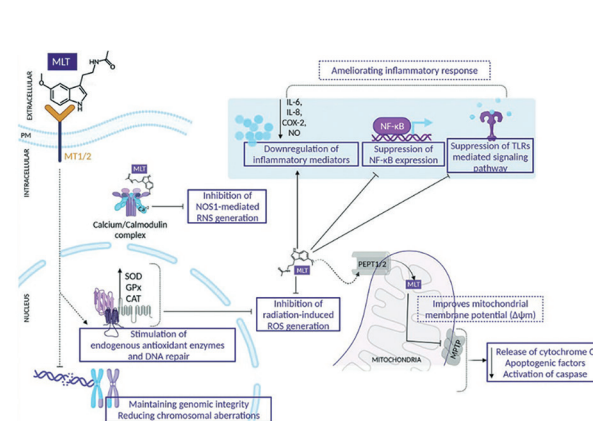


Figure 11: Melatonin and its radioprotective and radiomitigative effects (the figure is adapted from [39])

Рисунок 11 – Мелатонин и его свойства, позволяющие уменьшить негативные последствия от воздействия радиации (рисунок подготовлен по [39])

MOPP Level:	Available for Immediate Donning	Available	When used:
MOPP 0	- IPE - Field Gear	- IPE issued and serviceable - Protective mask filterhood installed	- CB threat - Preattack
MOPP0 is used during periods of increased alert when the enemy has CB employment capability but there is no indication of use in the immediate future.			
MOPP Level:	Worn	Carried:	When used:
MOPP 1	- Overgarment - Field gear	- Footwear covers - Mask - Gloves	- CB threat - Preattack
MOPP1 is generally used when a chemical, and/or biological attack in theater is possible.			
MOPP 2	- Overgarment - Field gear - Footwear covers	- Mask - Gloves	- CB threat - Preattack
MOPP2 is generally used when a chemical, and/or biological attack in theater is likely.			
MOPP 3	- Overgarment - Mask and hood - Field gear - Overboots	Gloves	- CB threat - Postattack
MOPP3 is generally used in areas with no contact hazard or operationally significant percutaneous vapor hazard.			
MOPP 4	- Overgarment - Mask and hood - Field Gear - Footwear covers - Gloves		- CB threat - During-attack - During and postattack
MOPP4 is used when the highest degree of CB protection is required, or when CB agents are present; but the actual hazard has not been determined.			

Figure 12: The five levels of Mission Oriented Protective Posture (the figure is adapted from Chemical, Biological, Radiological, Nuclear. URL: https://web.archive.org/web/20190628220046/https://www.armystudyguide.com/content/army_board_study_guide_topics/cbrn/cbrn-study-guide.shtml; date: 25.08.2024)

Рисунок 12 - Пять уровней мер защиты от ОМП с учетом характера выполняемых задач (рисунок подготовлен по публикации Chemical, Biological, Radiological, Nuclear.

URL: https://web.archive.org/web/20190628220046/https://www.armystudyguide.com/content/army_board_study_guide_topics/cbrn/cbrn-study-guide.shtml; date: 25.08.2024)

U.S. Military Guidelines. At the site of the U.S. Department of Health & Human Services Radiation Emergency Medical Management some “guidelines” for the military are present: <https://web.archive.org/web/20190628220040/https://www.remm.nlm.gov/MOPP.htm>

Mission Oriented Protective Posture (MOPP) Gear: Military PPE

- MOPP Gear: personal protective equipment (PPE) ensemble worn by troops in CBRN-contaminated environments
 - Protects against:
 - Chemical agents;
 - Biological agents;
 - Radioactive material: external contamination and internal contamination.

- Cannot protect against exposure to high energy, highly penetrating ionizing radiation:
 - Neutrons and gamma radiation pass through all forms of PPE.
- Reduces spread of contamination.
- Not intended for hot zone entry.

It should be noted that a crucial warning is included: “Cannot protect against exposure to high energy, highly penetrating ionizing radiation. Neutrons and gamma radiation pass through all forms of PPE”. On the site⁸ the MOPP levels are more specified (Figure 12).

Conclusion

In the present paper we have described two “highly” radioresistant organisms *Deinococcus radiodurans* and the scorpion. This feature is widely recognized and has been analyzed from different points. For future development it is important to recognize the “new” paradigm of radioresistance – a new bio-concept, expressed as “The primacy of Proteome over Genome”, or “The primacy of biological function over information”. As mentioned above, the preservation of vital functions of proteins is fundamental for transmission of information—however, information is effectively useful only after it has been transmitted and received. We believe that this research will bring new effective radioprotective agents. Some of them (described in this paper such as MDP: 3 mmol/L decapeptide [DEHGTAVMLK], 25 mmol/L phosphate buffer (pH 7.4), and 1 mmol/L MnCl₂) showed a strong radioprotective activity in the lethal irradiated mice. Such kinds of radioprotectants will presumably in the future be used in men too. On the other hand, in our opinion, the scorpion’s analysis from the point of view of a multicellular organism (Arthropods) can bring new fundamental discoveries not only in radioprotection but in molecular biology. Here, the hemolymph’ anulocytes are presumably the “key” to explain the incredible radioresistance of scorpions. This could further shift our understanding of radioresistance in the nuclear era of mankind. From today’s practical point of view, in radiation protection we can recommend the only FDA approved drug Amifostine. We believe that further research will bring new agents with a high radioprotective index.

⁸ Chemical, Biological, Radiological, Nuclear. URL: https://web.archive.org/web/20190628220046/https://www.armystudyguide.com/content/army_board_study_guide_topics/cbrn/cbrn-study-guide.shtml (date: 25.08.2024).

Limitations of the study / Ограничения исследования

В данном аналитическом обзоре основным ограничением является отсутствие некоторых данных, которые по неизвестным причинам не были опубликованы в официальных источниках – в основном это касается информации об исследованиях по радиационной устойчивости скорпионов / Lack of some data which are for unknown reasons not publicly available – mainly on research into the radiation resistance of scorpions.

Список источников / References

1. Vachon M, Aeberhardt A, Grenot C, Niaussat P, Pierre F. On the radiosensitivity of the *Sahara scorpion Androctonus amoreuxi* (Aud. and Sav.). *C R Hebd Seances Acad Sci*. 1963;256:4290–3. French. PMID: 13995671.
2. Goyffon M. Resistance to ionizing radiation. In: Stockmann R, Ythier E.: *Scorpions of the World*. N.A.P. Editions, Verrières-le-Buisson; 2010. P. 157–63. ISBN 978-2913688117
<https://ilib.sk/book/2034275/80fdf1/scorpions-of-the-world.html>
3. Huyart N, Calvayrac R, Briand J, Goyffon M, Vuillaume M. Catalatic properties of hemocyanin in helping to account for the scorpion's radioresistance. *Comp Biochem Physiol*. 1983;76B:153–9.
[https://doi.org/10.1016/0305-0491\(83\)90187-6](https://doi.org/10.1016/0305-0491(83)90187-6)
4. Anderson A, Nordon H, Cain RF, Parrish G, Duggan D, Anderson A. Studies on a radio-resistant micrococcus. I. Isolation, morphology, cultural characteristics, and resistance to gamma radiation. *Food Technol*. 1956;10(1):575–7.
5. Huyghe P. Conan the bacterium. *Sciences*. 1998;38(4):16–9.
6. Daly MJ. A new perspective on radiation resistance based on *Deinococcus radiodurans*. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(3):237–45.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro2073>
7. Daly MJ, Gaidamakova EK, Matrosova VY, Kiang JG, Fukumoto R, Lee DY, et al. Small-molecule antioxidant proteome-shields in *Deinococcus radiodurans*. *PLoS One*. 2010;5(9):e12570.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012570>
8. Krisko A, Radman M. Biology of extreme radiation resistance: the way of *Deinococcus radiodurans*. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(7):a012765.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012765>
9. de Toledo Arruda-Neto JD, Righi H, Cabrera Gomez JG, Ferreira da Silva L, Drigo E, da Costa Lemos AC. Radioresistance and radiosensitivity: a biophysical approach on bacterial cells robustness. *Theory Biosci*. 2023;142:13–28.
<https://doi.org/10.1007/s12064-022-00382-w>
10. Daly MJ. The scientific revolution that unraveled the astonishing DNA repair capacity of the *Deinococcaceae*: 40 years on. *Can J Microbiol*. 2023;69(10):369–86.
<https://doi.org/10.1139/cjm-2023-0059>
- Erratum in: *Can J Microbiol*. 2023;69(11):463.
<https://doi.org/10.1139/cjm-2023-0128>
11. Hutchinson F. The molecular basis for radiation effects on cells. *Cancer Res*. 1966;26(9):2045–52. PMID: 5924966.
12. Daly MJ, Gaidamakova EK, Matrosova VY, Vasilenko A, Zhai M, Venkateswaran A, et al. Accumulation of Mn(II) in *Deinococcus radiodurans* facilitates gamma-radiation resistance. *Science*. 2004;306(5698):1025–8.
<https://doi.org/10.1126/science.1103185>
13. Daly MJ, Gaidamakova EK, Matrosova VY, Vasilenko A, Zhai M, Leapman RD, et al. Protein oxidation implicated as the primary determinant of bacterial radioresistance. *PLoS Biol*. 2007;5(4):e92.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050092>
14. Krisko A, Radman M. Protein damage and death by radiation in *Escherichia coli* and *Deinococcus radiodurans*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(32):14373–7.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1009312107>
15. Sharma A, Gaidamakova EK, Grichenko O, Matrosova VY, Hoeke V, Klimenkova P, et al. Across the tree of life, radiation resistance is governed by antioxidant Mn²⁺, gauged by paramagnetic resonance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(44):E9253–60.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1713608114>
16. Bruckbauer ST, Minkoff BB, Sussman MR, Cox MM. Proteome Damage Inflicted by Ionizing Radiation: Advancing a Theme in the Research of Miroslav Radman. *Cells*. 2021;10(4):954.
<https://doi.org/10.3390/cells10040954>
17. Bruce AK. Extraction of the radioresistant factor of *Micrococcus radiodurans*. *Radiat Res*. 1964;22:155–64. PMID: 14157356.

18. Setlow JK, Duggan DE. The resistance of micrococcus radiodurans to ultraviolet radiation. I. Ultraviolet-induced lesions in the cell's DNA. *Biochim Biophys Acta*. 1964;87:664–8.
[https://doi.org/10.1016/0926-6550\(64\)90284-1](https://doi.org/10.1016/0926-6550(64)90284-1)
19. Leibowitz PJ, Schwartzberg LS, Bruce AK. The in vivo association of manganese with the chromosome of *Micrococcus radiodurans*. *Photochem Photobiol*. 1976;23(1):45–50.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1976.tb06769.x>
20. Brim H, Venkateswaran A, Kostandarithes HM, Fredrickson JK, Daly MJ. Engineering *Deinococcus geothermalis* for bioremediation of high-temperature radioactive waste environments. *Appl Environ Microbiol*. 2003;69(8):4575–82.
<https://doi.org/10.1128/AEM.69.8.4575-4582.2003>
21. Daly MJ. Modulating radiation resistance: Insights based on defenses against reactive oxygen species in the radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans*. *Clin Lab Med*. 2006;26(2):491–504.
<https://doi.org/10.1016/j.cll.2006.03.009>
22. Daly MJ. A new perspective on radiation resistance based on *Deinococcus radiodurans*. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(3):237–45.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro2073>
23. Gaidamakova EK, Sharma A, Matrosova VY, Grichenko O, Volpe RP, Tkavc R, et al. Small-Molecule Mn Antioxidants in *Caenorhabditis elegans* and *Deinococcus radiodurans* Supplant MnSOD Enzymes during Aging and Irradiation. *mBio*. 2022;13(1):e0339421.
<https://doi.org/10.1128/mbio.03394-21>
24. Horne WH, Volpe RP, Korza G, DePratti S, Conze IH, Shuryak I, et al. Effects of Desiccation and Freezing on Microbial Ionizing Radiation Survivability: Considerations for Mars Sample Return. *Astrobiology*. 2022;22(11):1337–50.
<https://doi.org/10.1089/ast.2022.0065>
25. Debajyoti Das. *Biochemistry*, 14th ed., Kolkata, India: Academic Publ. 2010; P. 320–321.
26. Daly MJ, Gaidamakova EK, Matrosova VY, Vasilenko A, Zhai M, Leapman RD, et al. Protein oxidation implicated as the primary determinant of bacterial radioresistance. *PLoS Biol*. 2007;5(4):e92.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050092>
27. Hood MN, Ayompe E, Holmes-Hampton GP, Korotcov A, Wuddie K, Aschenake Z, et al. Preliminary Promising Findings for Manganese Chloride as a Novel Radiation Countermeasure Against Acute Radiation Syndrome. *Mil Med*. 2024;189(Suppl 3):598–607.
<https://doi.org/10.1093/milmed/usae198>
28. Tobin GJ, Tobin JK, Gaidamakova EK, Wiggins TJ, Bushnell RV, Lee WM, et al. A novel gamma radiation-inactivated sabin-based polio vaccine. *PLoS One*. 2020;15(1):e0228006.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228006>
29. Gupta P, Gayen M, Smith JT, Gaidamakova EK, Matrosova VY, Grichenko O, et al. MDP: A *Deinococcus* Mn²⁺-Decapeptide Complex Protects Mice from Ionizing Radiation. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160575.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160575>
30. Gaidamakova EK, Myles IA, McDaniel DP, Fowler CJ, Valdez PA, Naik S, et al. Preserving immunogenicity of lethally irradiated viral and bacterial vaccine epitopes using a radio- protective Mn²⁺-Peptide complex from *Deinococcus*. *Cell Host Microbe*. 2012;12(1):117–24.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.05.011>
31. Khurana H, Hazari PP, Mishra AK. Radioprotective efficacy of GSH based peptidomimetic complex of manganese against radiation induced damage: DT(GS)₂Mn(II). *Free Radic Biol Med*. 2019;145:161–74.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.023>
32. Goyffon M, Vincent R. 'Radioresistance of Scorpions'. In: Brownell P, Polis G, Eds. *Scorpion Biology and Research*. New York: Oxford Academic; 2001 (online edn, 31 Oct. 2023).
<https://doi.org/10.1093/oso/9780195084344.003.0017>
33. Stockmann R. Introduction to Scorpion Biology and Ecology. In: Gopalakrishnakone P, Possani L, F. Schwartz E, Rodríguez de la Vega de la Vega R, Eds. *Scorpion Venoms. Toxinology*, Vol. 4. Dordrecht: Springer; 2015.
https://doi.org/10.1007/978-94-007-6404-0_14
34. Huyart N, Calvayrac R, Briand J, Goyffon M, Vuillaume M. Catalatic properties of hemocyanin in helping to account for the scorpion's radioresistance. *Comp Biochem Physiol B*. 1983;76(1):153–9.
[https://doi.org/10.1016/0305-0491\(83\)90187-6](https://doi.org/10.1016/0305-0491(83)90187-6)
35. Quéinnec E, Gardès-Albert M, Goyffon M, Ferradini C, Vuillaume M. Antioxidant activity of hemocyanin; a pulse radiolysis study. *Biochim Biophys Acta*. 1990;1041(2):153–9.
[https://doi.org/10.1016/0167-4838\(90\)90059-o](https://doi.org/10.1016/0167-4838(90)90059-o)

36. Queinnec E, Gardes-Albert M, Ducancel F, Goyffon M, Ferradini C, Vuillaume M. Etude cinétique des propriétés catalytiques de l'hémocyanine de scorpion. *Radioprotection*. 1991;26(4):637–47.
<https://doi.org/10.1051/radiopro/1991023>
37. Ravindranath MH. The hemocytes of a scorpion *Palamnaeus swammerdami*. *J Morphol*. 1974;144(1):1–10.
<https://doi.org/10.1002/jmor.1051440102>
38. Mishra K, Alsbeih G. Appraisal of biochemical classes of radioprotectors: evidence, current status and guidelines for future development. *J Biotech*. 2017;7(5):292.
<https://doi.org/10.1007/s13205-017-0925-0>
39. Montoro A, Obrador E, Mistry D, Forte G, Bravatà V, Minafra L, et al. Radioprotectors, Radiomitigators, and Radiosensitizers. In: Baatout S. Ed. *Radiobiology Textbook*. Cham: Springer; 2023.
https://doi.org/10.1007/978-3-031-18810-7_11
40. Weiss JF, Landauer MR. Radioprotection by antioxidants. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;899:44–60. PMID: 10863528.
41. Singh VK, Seed TM. The efficacy and safety of amifostine for the acute radiation syndrome. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(11):1077–90.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1666104>
42. Citrin D, Cotrim AP, Hyodo F, Baum BJ, Krishna MC, Mitchell JB. Radioprotectors and mitigators of radiation-induced normal tissue injury. *Oncologist*. 2010;15(4):360–71.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-S104>
43. Huang EY, Wang FS, Chen YM, Chen YF, Wang CC, Lin IH, et al. Amifostine alleviates radiation-induced lethal small bowel damage via promotion of 14-3-3 σ -mediated nuclear p53 accumulation. *Oncotarget*. 2014;5(20):9756–69.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.2386>
44. Hofer M, Falk M, Komůrková D, Falková I, Bačíková A, Klejdus B, et al. Two New Faces of Amifostine: Protector from DNA Damage in Normal Cells and Inhibitor of DNA Repair in Cancer Cells. *J Med Chem*. 2016;59(7):3003–17.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01628>
45. Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(5):e95968.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095968>
46. Patyar RR, Patyar S. Role of drugs in the prevention and amelioration of radiation induced toxic effects. *Eur J Pharmacol*. 2018;819:207–16.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.12.011>
47. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(5):270–8.
<https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>
48. Liu J, Bai R, Liu Y, Zhang X, Kan J, Jin C. Isolation, structural characterization and bioactivities of naturally occurring polysaccharide-polyphenolic conjugates from medicinal plants-A reiew. *Int J Biol Macromol*. 2018;107(Pt B):2242–50.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.10.097>
49. Liu Z, Lei X, Li X, Cai JM, Gao F, Yang YY. Toll-like receptors and radiation protection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(1):31–9.
https://doi.org/10.26355/eurrev_201801_14097
50. Hosseinimehr SJ. The protective effects of trace elements against side effects induced by ionizing radiation. *Radiat Oncol J*. 2015;33(2):66–74.
<https://doi.org/10.3857/roj.2015.33.2.66>
51. Doctrow SR, Lopez A, Schock AM, Duncan NE, Jourdan MM, Olasz EB, A synthetic superoxide dismutase/catalase mimetic EUK-207 mitigates radiation dermatitis and promotes wound healing in irradiated rat skin. *J Invest Dermatol*. 2013;133(4):1088–96.
<https://doi.org/10.1038/jid.2012.410>
52. Batinic-Haberle I, Tovmasyan A, Spasojevic I. Mn Porphyrin-Based Redox-Active Drugs: Differential Effects as Cancer Therapeutics and Protectors of Normal Tissue Against Oxidative Injury. *Antioxid Redox Signal*. 2018;29(16):1691–724.
<https://doi.org/10.1089/ars.2017.7453>
53. Mapuskar KA, Anderson CM, Spitz DR, Batinic-Haberle I, Allen BG, Oberley-Deegan RE. Utilizing Superoxide Dismutase Mimetics to Enhance Radiation Therapy Response While Protecting Normal Tissues. *Semin Radiat Oncol*. 2019;29(1):72–80.
<https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2018.10.005>

Лакота Я.
Lakota J.

Acknowledgement / Благодарность

I would like to thank Dr. M.V. Supotnitskiy for his helpful suggestions and scientific advice / Выражаю благодарность доктору М.В. Супотницкому за полезные советы и научные рекомендации.

Author' Contribution / Вклад автора

Elaboration of the concept of the paper; collection, analysis, and systematization of scientific literature; writing and edition of paper / Разработка концепции статьи; сбор, анализ и систематизация научной литературы; написание статьи.

Author's Statement / Заявление автора

I am declaring that I prepared the article from sources freely available on the Internet and free available publications, figures, and other possible legal sources. I, as a sole author declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interests / Я заявляю, что подготовил статью из источников, находящихся в свободном доступе в Интернете, а также свободно доступных публикаций, рисунков и других возможных легальных источников. Я, как единственный автор, заявляю, что исследование проводилось при отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Peer review information / Сведения о рецензировании

The article has been doubleblind peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database / Статья прошла двустороннее анонимное «слепое» рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе.

Author / Об авторе

Centre of Experimental Medicine, SAS, Dubravská cesta 9, 841 04 Bratislava, Slovakia.

Ján Lakota. MD, PhD.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7088-488X>

Contact person: Ján Lakota; jan.lakota@savba.sk

Центр экспериментальной медицины, Словацкая Академия наук, Дубравская дорога, 9, 841 04 Братислава, Словакия.

Лакота Ян. MD, PhD.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7088-488X>

Контактное лицо: Лакота Ян; jan.lakota@savba.sk



Радиационно защитные средства на основе комплексных соединений 3d-металлов с витаминами и аминокислотами

Н.М. Кебец✉, А.П. Кебец, Г.А. Пригорелов

Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования «Военная академия радиационной, химической и биологической защиты имени Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко (г. Кострома)» Министерства обороны Российской Федерации
156015, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Горького, 16
✉ e-mail: 27nc_1@mil.ru

Основные моменты

Комплексные соединения кобальта(II) и железа(II) с витаминами B₅, B₂ и C обладают радиационно защитной активностью и нетоксичны.

Такие соединения могут использоваться в качестве радиационно защитных препаратов при угрозе ядерного взрыва, перед выходом на местность, зараженную продуктами ядерного взрыва или в ходе ликвидации ядерной аварии.

Актуальность. Многие из существующих радиационно защитных препаратов проявляют нежелательное побочное действие при их целевом использовании, и не всегда доступны. Разработка новых химических соединений, проявляющих радиационно защитное действие, расширяет возможности противорадиационной защиты войск и населения Российской Федерации.

Цель работы – изучение радиационно защитного действия комплексных соединений железа(II) и кобальта(II) с витаминами B₅, B₂ и C в условиях острого лучевого поражения.

Материалы и методы. Экспериментальное изучение радиационно защитных свойств комплексных соединений железа(II) и кобальта(II) в условиях острого лучевого поражения на лабораторных животных (мыши). Облучение экспериментальных животных осуществляли дробно в 3 этапа, с интервалом между ними 30 суток, в дозе 5,4, 3,0 и 6,5 Гр соответственно. При облучении учитывалось равномерность облучения и точность получения дозы. Оценку радиационно защитной эффективности препаратов производили на основании сравнительной динамики показателей перераспределительных сдвигов в картине крови, признаков прямого радиационного повреждения лимфоидной и кроветворной ткани, реакции сосудистой и нервной систем и исходу острой лучевой болезни у контрольной и опытных групп мышей в течение трех этапов эксперимента.

Результаты. Выживаемость мышей, получавших комплексное соединение железа, составила 100 %, в то время как получавших соединение кобальта – 80 %, а препарат Веторон-Е – всего 40 %.

Заключение. Комплексные соединения кобальта и железа с витаминами C, B₂ и B₅ обладают свойствами радиопротекторов, повышая неспецифическую резистентность организма к ионизирующему излучению и не вызывают токсического эффекта.

Ключевые слова: аскорбиновая кислота; комплексные соединения железа и кобальта; лучевая болезнь; острое лучевое поражение; пантотеновая кислота; радиопротекторное действие; рибофлавин

Для цитирования: Кебец Н.М., Кебец А.П., Пригорелов Г.А. Радиационно защитные средства на основе комплексных соединений 3d-металлов с витаминами и аминокислотами. Вестник войск РХБ защиты. 2024;8(4):323–333. EDN:fvdpqg.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-323-333>

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: нет.

Финансирование: федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования «Военная академия радиационной, химической и биологической защиты имени Маршала Советского Союза С.К.Тимошенко (г. Кострома)» Министерства обороны Российской Федерации.

Поступила 15.08.2023 г. После доработки 25.06.2024 г. Принята к публикации 27.12.2024 г.

Radioprotective Agents Based on Complex Compounds of 3d Metals with Vitamins and Aminoacids

Ninel M. Kebets✉, Alexander P. Kebets, Gennadiy A. Prigorelov

Nuclear Biological Chemical Defence Military Academy Named after Marshal of the Soviet Union
S.K. Timoshenko (Kostroma), the Ministry of Defence of the Russian Federation
Gorkogo Str., 16, Kostroma 156015, Russian Federation
✉ e-mail: varhzb@mail.ru

Highlights

Complex compounds of iron(II) and cobalt(II) that contain vitamins C, B2, and B5 have radioprotective potential and are atoxic.

Such compounds can be used as radioprotective agents in case of nuclear explosion threat, before people step out onto surface that has been contaminated with nuclear explosion products or during nuclear accident settlement.

Relevance. Many existing radioprotective agents reveal unwanted side effects, when used. They are also sometimes unavailable. The development of new chemical compounds that exert radioprotective effect provides new possibilities for radioprotection of troops and population of the Russian Federation.

Purpose of the study. The purpose of the study is to analyze radioprotective effect of complex compounds of iron(II) and cobalt(II) that contain vitamins C, B2, and B5 in case of acute radiation damage.

Materials and methods. The experimental studies radioprotective properties of complex compounds of iron(II) and cobalt(II) in case of acute radiation damage have been conducted. The tests have been performed on laboratory mice. The mice have been exposed to radiation fractionally in 3 stages. The interval between them is 30 days and the radiation doses are 5.4, 3.0, and 6.5 Gr, respectively. The authors have taken into account the radiation exposure equability and dose accuracy. The evaluation of radioprotective efficiency of agents is based on the comparative analysis of changes in indicator values of redistributive shifts in blood samples, signs of direct radiation damage of lymphoid and blood forming tissues and the reactions of vascular and nervous systems to such damages, as well as the outcomes of acute radiation syndrome in control and test groups of mice at three stages of the experiment.

Results. Survival rate in mice, who have been treated with a complex iron compound, is 100%, while survival rate in mice, who have been treated with a cobalt compound is 80%, and the survival rate in mice, who have been treated with Vektoron E is only 40%.

Conclusion. Complex compounds of iron and cobalt that contain vitamins C, B2, and B5 exhibit radioprotective properties. They enhance the resistance to ionizing emission and don't exert toxic impact on the organism of a living being.

Key words: acute radiation damage; ascorbic acid; complex compounds of iron and cobalt; pantothenic acid, radiation sickness (radiation syndrome); radioprotective effect; riboflavin

For citation: Kebets N.M., Kebets A.P., Prigorelov G.A. Radioprotective Agents Based on Complex Compounds of 3d Metals with Vitamins and Aminoacids. *Journal of NBC Protection Corps.* 2024;8(4):323–333. EDN: fvdpgq.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-323-333>

Financial disclosure: The authors have no financial interests in the submitted materials or methods.

Conflict of interest statement: The authors declare no conflict of interest.

Funding: Nuclear Biological Chemical Defence Military Academy Named after Marshal of the Soviet Union S.K. Timoshenko (Kostroma), the Ministry of Defence of the Russian Federation

Received August 15, 2023. Revised June 25, 2024. Accepted December 27, 2024.

Проблема поиска новых средств защиты от радиоактивного излучения особенно остро встала сравнительно недавно в связи с событиями вокруг ЧАЭС и ЗАЭС. Угроза инцидентов на атомных станциях и применения на Украине так называемой «грязной» бомбы может привести к радиационному загрязнению больших территорий. Одним из путей снижения этого негативного эффекта на людей является использование эффективных и безопасных радиационно защитных препаратов [1–4].

Витамины-антиоксиданты (аскорбиновая кислота, токоферолы, пиридоксин и его производные), способны связывать свободные радикалы и благодаря этому оказывать радиозащитное действие [5–7]. М. Девис [8] считает, что в результате комплексообразования витаминов с биометаллами появляются новые виды физиологической активности, которыми не обладали исходные соединения. К таким комплексным соединениям, в частности, относятся комплексы биометаллов, содержащих в своем составе пантотеновую кислоту (витамин В₅), аскорбиновую кислоту (витамин С) и рибофлавин (витамин В₂) из которых наибольший интерес представляют комплексы железа(II) и кобальта(II) [9–12].

Поэтому комплексные соединения железа и кобальта с витаминами В₂, В₅ и С, обладающие перечисленными выше свойствами, отвечают требованиям, предъявляемым к радиопротекторам [4, 13–18].

Цель работы – изучение радиационно защитного действия комплексных соединений железа(II) и кобальта(II) с витаминами В₅, В₂ и С в условиях острого лучевого поражения.

Материалы и методы

Для синтеза комплексных соединений кобальта и железа с витаминами С, В₅ и В₂ использовали следующие реактивы:

- сульфат железа («чда», ГОСТ 10262-73, Россия);
- сульфат кобальта («чда», ГОСТ 10263-73, Россия);
- аскорбиновая кислота («чда», производство фирмы «Serva», Германия);
- ацетон («чда», ГОСТ 2603-79, Россия);

- эфир диэтиловый («ч», ГОСТ 626574, Россия);

- Веторон-Е – витаминный препарат, в 1 мл которого содержится 20 мг β-каротина и по 40 мг витаминов С и Е;

- мыши цвета агути – гибрид линий ♀СВА и ♂57Black6.

Синтез комплексных соединений железа и кобальта с витаминами С, В₅ и В₂ осуществлялся по методикам, описанным ранее [3].

Определение общего количества лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови мышей осуществляли по методикам, приведенным в руководстве [19].

Для изучения радиационно защитных свойств комплексных соединений железа(II) и кобальта(II) была проведена серия экспериментов на мышах цвета агути – гибрид линий ♀СВА и ♂57Black6. Для этого по принципу групп-аналогов были сформированы 4 группы по 10 лабораторных животных в каждой, из которых 1 группа была контрольной, а остальные опытными. Условия содержания во всех группах были одинаковые. Наблюдения за состоянием экспериментальных животных осуществляли в течение 30 суток после облучения. Животные опытных групп за неделю перед облучением ежедневно и в течении эксперимента с кормом энтерально в болюсах получали комплекс кобальта (2 группа) и комплекс железа (3 группа) в дозе 50 мг/кг. Для получения более объективных данных о радиационно защитном действии комплексных соединений сравнивали их с действием на организм мышей радиопротекторного препарата Веторон-Е, который получали особи 4 группы в дозе 50 мг/кг. Облучение экспериментальных животных осуществляли дробно в 3 этапа в дозе 5,4, 3,0 и 6,5 Гр¹. При облучении учитывалось равномерность облучения и точность получения дозы.

Оценку радиационно защитной эффективности препаратов производили на основании сопоставления экспериментальных данных по течению и исходу острой лучевой болезни у контрольных и опытных групп мышей в течение трех этапов эксперимента.

¹ За единицу измерения поглощенной дозы в системе СИ принят грей (Гр). 1 Гр – это такая доза, при которой массе 1 кг передается энергия ионизирующего излучения в 1 джоуль. Внесистемной единицей поглощенной дозы является рад. 1 Гр = 100 рад.

Все эксперименты с животными проводили в соответствии с Международными принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным (последняя редакция 2013г.), положениями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях (Статья 27)².

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием tt критерия Стьюдента.

Результаты

Радиозащитные свойства комплексных соединения железа(II) с витаминами С и В₅ и кобальта(II) исследовали в условиях острого лучевого поражения. Поскольку тяжесть лучевой болезни зависит от величины и мощности дозы, то обычно различают следующие ее стадии: острую лучевую болезнь легкой (1–2 Гр); средней (2–4 Гр); тяжелой степени (4–6 Гр) и крайне тяжелой (свыше 6 Гр). При этом симптомы лучевой болезни всегда проявляются при дозах более 2 Гр и, как правило, в течение непродолжительного времени [20–22].

Облучение мышей проводили трехкратно на гамма-установке «Панорама» в дозе 5,4, 3,0 и 6,5 Гр. При облучении учитывалось равномерность облучения и точность получения дозы (рисунок 1).

Суммарное облучение мышей составило 14,9 Гр. При однократном облучении эта доза является абсолютно летальной для всех млекопитающих. Дробное трехкратное облучение мышей (5,4 Гр, 3,0 Гр и 6,5 Гр) позволило существенно повысить их устойчивость за счет частичной репарации поражений, которая происходила в периоды между облучениями.

Оценку радиационно защитной эффективности препаратов производили на основании сопоставления полученных данных по течению и исходу острой лучевой болезни у контрольной и опытных групп мышей в течение всех этапов эксперимента. При этом учитывали общепринятые клинические показатели: общее состояние и поведение мышей, состояние кожи, органов дыхания и пищеварения.

В опытных группах, особенно 2 и 3, где животные получали комплексное соединение кобальта(II) с витаминами В₂ и С и железа(II) с витаминами В₅ и С, клинические признаки острого лучевого поражения, а именно, тошнота, рвота, артериальная гипотония, диарея, не так резко проявлялись по сравнению с контрольной группой.

Клинические проявления первого периода (этапа) острой лучевой болезни свидетельствуют о ранних нарушениях нервно-регуляторных и гуморальных взаимоотношений, перераспределительными



Рисунок 1 – Гамма-установка «Панорама» (фотография авторов)
Figure 1: Gamma-ray facility «Panorama» (the photo is taken by the authors)

² Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes Text with EEA relevance. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063> (дата обращения: 08.07.2024).

сдвигами в картине крови (чаще нейтрофильный лейкоцитоз), изменениями в деятельности различных анализаторных систем. Обнаруживаются признаки прямого радиационного повреждения лимфоидной и кроветворной ткани (начальная лимфопения, гибель молодых клеточных элементов костного мозга), а также ранние реакции сосудистой и нервной систем в виде нарушений гемодинамики, общемозговых и очаговых неврологических симптомов; при более высокой дозе излучения появляются признаки отека мозга. Выраженность первичной реакции у разных видов животных различна (рисунки 1, 2).

Первичная реакция на облучение у животных подопытных групп менее заметна, что, по-видимому, связано с отсутствием у них рвотного центра [23, 24].

На втором этапе во всех группах, кроме контрольной, клинические признаки поражения были по-прежнему менее выражены. У животных контрольной группы отмечали незначительное угнетение поведения и аппетита, а также наблюдались аллопеция кожного покрова (рисунки 1, 2). На третьем этапе характерные клинические признаки острого лучевого поражения наблюдались во всех без исключения группах. При этом динамика этого показателя зависела от применяемого препарата.

Одной из радиочувствительных систем организма является система кроветворения. Поэтому важнейшим параметром, оценива-



Рисунок 2 – Клиническое состояние мышей после облучения (аллопеция) (фотография авторов)
Figure 2: Clinical state of mice after radiation exposure (alopecia) (the photo is taken by the authors)

ющим эффективность радиопротекторного действия соединений, является их влияние на гематологические показатели крови животных [21]. Характерной реакцией на лучевое воздействие является изменение числа лейкоцитов и эритроцитов, причем закономерность изменения их числа под влиянием исследуемых соединений коррелирует с выживаемостью животных (таблица 1).

При облучении в среднетлетальных дозах и выше в первые часы наблюдается кратковременное незначительное уменьшение числа лейкоцитов (I фаза). Через 6–8 ч наблюдается их увеличение на 10–15 % от исходного уровня (II фаза). К концу суток количество

Таблица 1 – Изменение количества лейкоцитов и эритроцитов в крови мышей на 1 этапе, млн/мм³ (таблица подготовлена авторами по собственным данным)
Table 1. Changes in white and red blood cell counts in blood of mice at the first stage, mln/mm³ (the table is compiled by the authors of this paper according to their own data)

Группа / Group	До облучения / Before radiation exposure	Время после облучения, сут / Period after radiation exposure, days				
		3	5	7	15	30
Содержание лейкоцитов в периферической крови мышей, $X \pm S_x$ / White blood cells count in peripheral blood of mice $X \pm S_x$						
1	6,8±0,1	3,4 ±0,1	1,9±0,2	1,3±0,3	1,7±0,2	2,7±0,2
2	7,0±0,3	3,9±0,1	2,5±0,2	1,4±0,2	2,3±0,3	3,7±0,2
3	7,3±0,3	4,7±0,2	2,8±0,2	3,2±0,2	3,7±0,2	5,0±0,2
4	6,7±0,3	3,4±0,1	1,4±0,2	1,3±0,2	1,9±0,2	2,8±0,2
Содержание эритроцитов в периферической крови мышей, $X \pm S_x$ / Red blood cells count in peripheral blood of mice $X \pm S_x$						
1	8,4±0,2	6,4±0,1	5,3±0	7,0±0,1	6,0±0,4	6,4±0,1
2	8,1±0,1	6,4±0,1	5,2±0,3	6,4±0,1	7,8±0,3	7,7±0,1
3	7,9±0,3	6,2±0,2	5,5±0,2	6,2±0,2	7,0±0,1	7,6±0,2
4	8,7±0,3	6,5±0,2	5,8±0,1	5,4±0,1	6,1±0,1	7,5±0,2
Примечание. $X \pm S_x$ – величина показателя и его стандартное отклонение; различие в группах достоверны при $p < 0,05$. Note. $X \pm S_x$, the value of the indicator and its standard deviation; the differences in groups are reliable at $p < 0.05$.						

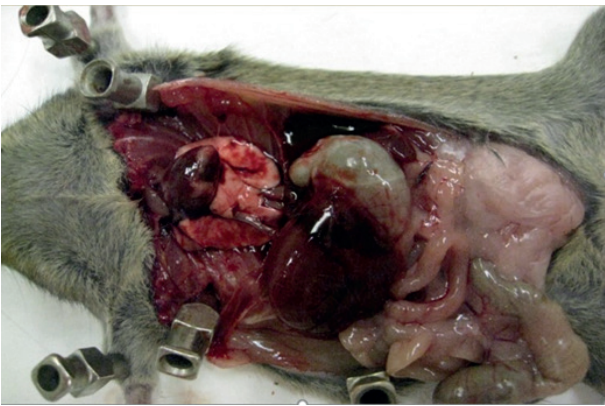


Рисунок 3 – Патологоанатомические изменения в организме мышей после облучения (фотография авторов)
Figure 3: : Pathoanatomical changes in mice after radiation exposure (the photo is taken by the authors)

лейкоцитов резко снижается до исходного уровня и удерживается на нем.
Изменения общего количества лейкоцитов в периферической крови в первые 1–2 ч после лучевого воздействия являются следствием вегетативно-сосудистых реакций перераспределения крови. Изменение числа лейкоцитов в последующие сроки главным образом связаны с нару-

шением костномозгового кроветворения (таблица 1).
Наиболее радиочувствительными клетками являются лейкоциты, поэтому изменение их числа – объективный показатель степени тяжести лучевого поражения организма. В таблице 2 приведены данные по динамике числа лейкоцитов и эритроцитов в крови животных контрольной и опытной групп на 2 и 3 этапах эксперимента.
Патологоанатомические изменения в организме подопытных мышей диагностировали после вскрытия павших животных, а также всех животных после окончания эксперимента. Следует отметить, что такие изменения были минимальны у животных, получавших комплексные соединения железа и кобальта с витаминами.
Проведенные патологоанатомические исследования показали, что у погибших животных наблюдалось уменьшение размера селезенки, а у животных контрольной группы она еще имела и бледную окраску. В легких животных наблюдался отек, а у погибших на III этапе еще и кровоизлияния. Кровоизлияния в желудочно-кишечном тракте наблюдалось у мышей, погибших также на III этапе эксперимента, а у животных контрольной группы состояние было осложнено некрозом (рисунок 3).

Таблица 2 – Изменение количества лейкоцитов и эритроцитов в крови мышей на 1 этапе, млн/мм³ (таблица подготовлена авторами по собственным данным)
Table 2. Changes in white and red blood cell counts in blood of mice at the first stage, mln/mm³ (the table is compiled by the authors of this paper according to their own data)

Группа / Group	Время после облучения, сут / Period after radiation exposure, days			
	II этап / II stage		III этап / III stage	
	5	5	5	5
Содержание лейкоцитов в периферической крови мышей, $X \pm S_x$ / White blood cells count in peripheral blood of mice $X \pm S_x$				
1	2,30±0,17	2,00 ±0,15	1,65±0,22	0,9±0,19
2	3,25±0,22	2,60±0,14	2,1±0,21	1,7±0,28
3	4,50±0,26	3,65±0,06	2,85±0,2	2,00±0,18
4	2,30±0,22	1,85±0,18	1,40±0,31	1,10±0,15
Содержание эритроцитов в периферической крови мышей, $X \pm S_x$ / Red blood cells count in peripheral blood of mice $X \pm S_x$				
1	6,10±0,21	6,20±0,15	5,59±0,08	5,13±0,16
2	7,00±0,13	7,36±0,10	6,61±0,10	6,04±0,23
3	7,51±0,19	7,78±0,20	6,79±0,14	6,17±0,13
4	6,46±0,40	6,80±0,16	6,04±0,32	5,49±0,13
Примечание. $X \pm S_x$ – величина показателя и его стандартное отклонение; различие в группах достоверны при $p < 0,05$. Note. $X \pm S_x$, the value of the indicator and its standard deviation; the differences in groups are reliable at $p < 0.05$.				

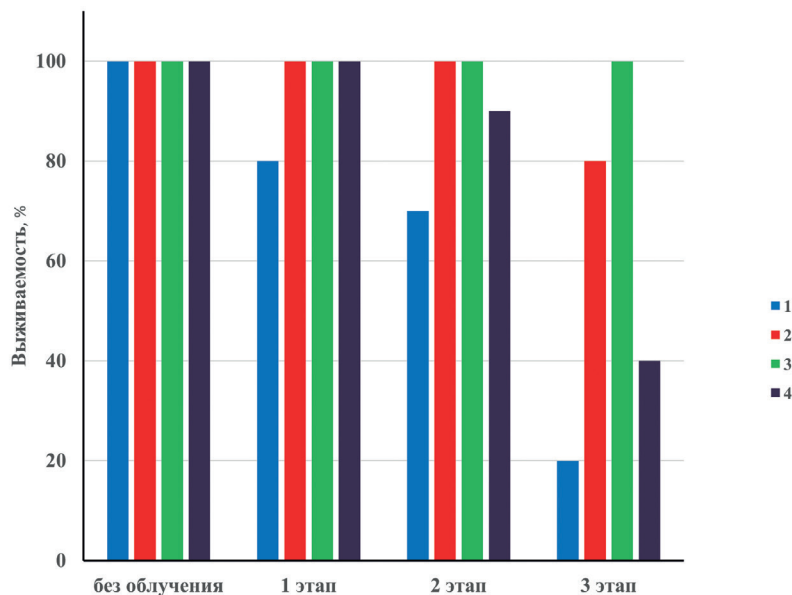


Рисунок 4 – Выживаемость (%) мышей после облучения на I–III этапах: 1 – 1 группа; 2 – 2 группа; 3 – 3 группа; 4 – 4 группа (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)
Figure 4: Survival rate (%) in mice after radiation exposure I–III stages: (1) the first group; (2) the second group; (3) the third group; (4) the fourth group (the figure is compiled by the authors according to their own data)

Наиболее важным показателем, характеризующим эффективность радиационно защитного действия соединений, является выживаемость лабораторных животных в условиях острого лучевого поражения. Поэтому противолучевую эффективность соединений оценивали по проценту выживших в течение трех этапов эксперимента, учитывая при этом частоту и время их гибели после облучения. Мыши третьей опытной группы, получавшие комплексное соединение железа с витаминами B₅ и C, имели 100 % выживаемость, что превосходит результаты применения другого исследуемого препарата. В группах, где животные получали с кормом комплексное соединение кобальта с витаминами B₂ и C, этот показатель составлял 80 %, а в контрольной группе – всего 20 %. В третьей опытной группе, где мыши получали с кормом препарат Веторон-Е, выживаемость лабораторных животных была ниже, чем в первых двух опытных группах, получавших комплексы железа и кобальта (40 %) (рисунок 4).

Обсуждение

Многие радиопротекторы оказывают значительное побочное действие, как например,

таблетный препарат Б-190³, обладающий рядом значительных побочных эффектов и поэтому рекомендован для применения только практически здоровым людям. Комплексные соединения биометаллов с витаминами содержат в своем составе витамины и микроэлементы. Такой состав определяет тот факт, что они значительно менее токсичны, чем применяемые в настоящее время радиационно защитные средства. Витамины, входящие в состав комплексных соединений, в частности, аскорбиновая кислота, введенная перед γ -облучением, предотвращает хромосомные повреждения в клетках костного мозга, защищая липидные мембраны и белки от окислительного повреждения [25–27].

В нашей работе изучение радиационно защитной эффективности комплексных препаратов железа и кобальта с витаминами B₅, B₂ и C проводили на основании сопоставления полученных данных по течению и исходу острой лучевой болезни у контрольной и опытных групп мышей в течение трех этапов эксперимента. При этом учитывали общепринятые клинические показатели: общее состояние и поведение мышей, состояние кожи, органов дыхания и пищеварения.

³ Б-190 относится к альфа-адреномиметикам прямого действия. Оказывает радиозащитный эффект и имеет большую широту терапевтического действия. URL: https://www.vidal.ru/drugs/b-190__30004 (дата обращения: 08.07.2024).

В опытных группах, особенно 2 и 3, где животные получали комплексное соединение кобальта(II) с витаминами В2 и С и железа(II) с витаминами В5 и С, клинические признаки острого лучевого поражения, а именно, тошнота, рвота, артериальная гипотония, диарея, не так резко проявлялись по сравнению с контрольной группой.

Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что наибольший эффект по защите живых организмов от гамма-излучения дает прием препарата комплекса железа с витамином В5 и аскорбиновой кислотой (100 % выживаемость) в сравнении с комплексом кобальта (80 %).

Выживаемость мышей в группе, получавшей с кормом препарат Веторон-Е, составила всего 40 %. Это говорит о том, что комплексные соединения, состоящие из микроэлемента и витаминов, обладают более выраженным радиационно защитным действием, чем этот препарат, содержащий в своем составе только витамины.

Изученные нами комплексные соединения кобальта и железа с витаминами С, В2 и В5, по-видимому, обладают свойствами радиопротекторов, повышая неспецифическую

резистентность организма к ионизирующему излучению. Они могут использоваться как при угрозе ядерного взрыва, так и перед выходом на местность, зараженную продуктами ядерного взрыва. Кроме того, их можно применять как индивидуально, так и в составе рецептов совместно с другими радиозащитными средствами.

Выводы

1. Установлено, что выживаемость мышей, получавших комплексное соединение железа с витаминами, составила 100 %, в то время как выживаемость мышей, получавших соединение кобальта, – 80 %, а препарат Веторон-Е – всего 40 %.

2. На основании наблюдений за физиологическими показателями животных, комплексные соединения с витаминами железа и кобальта не вызывали токсического эффекта и обладали выраженным радиозащитным действием.

3. Комплексное соединение железа с пантотеновой и аскорбиновой кислотами, как наиболее эффективное, можно применять как индивидуально, так и совместно с другими радиационно защитными средствами.

Ограничения исследования / Limitations of the study

В данной статье приведены результаты экспериментального исследования на лабораторных животных комплексных соединений как перспективных радиопротекторов, которые защищают живые организмы при остром лучевом поражении. В дальнейшем возможно изучение действия этих комплексных соединений не только до воздействия ионизирующего излучения, но и после. Кроме того, для применения этих комплексов в качестве радиопротекторов необходимо более детальные исследования их влияния на живые организмы, а также сравнительные исследования с табельными радиозащитными препаратами, например, цистамином и Б-190. Авторами не был изучен механизм действия комплексных соединений в качестве радиозащитных средств. Можно только предполагать, что он основан на их способности связывать свободные радикалы, а также на антигипоксических свойствах этих соединений, которыми они обладают / This article presents the results of experimental studies of complex compounds. In these studies, they are treated as promising radioprotective agents in case of acute radiation damage of living beings. The tests have been conducted on laboratory mice. Hereinafter, these compounds can be studied both before and after ionizing emission exposure. Besides, to use these compounds as radioprotectors one should conduct more detailed studies of their impact on living beings, as well as comparative studies that should involve common radioprotective agents such as cystamine and B-190. The authors of this paper have not analyzed the way of functioning of complex compounds as radioprotective agents. They can only suppose that it should be based on their ability to bind free radicals and on their antihypoxic properties.

Список источников / References

1. Рождественский ЛМ. Разработка противолучевых средств в России как основа медицинского обеспечения различных сценариев радиационного воздействия на человека. *Состояние и перспективы разработки медицинских средств защиты от поражающих факторов радиационной, химической и биологической природы: материалы конференции, посвященной 50-летию Научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты), Санкт-Петербург, 18–19 сентября 2019 года.* Санкт-Петербург. 2019; С. 30–7. EDN OZHCPY.

Rozhdestvensky LM. Development of radiation protection agents in Russia as a basis for medical support of various scenarios of radiation exposure to humans. Status and prospects of development of medical means of

protection against damaging factors of radiation, chemical and biological nature. *Proceedings of the conference dedicated to the 50th anniversary of the Research and Testing Center (medical and biological protection)*, St. Petersburg, September 18–19, 2019. St. Petersburg. 2019; P. 30–37. EDN OZHCPY. (in Russian).

2. Владимиров ВГ, Чепур СВ, Красильников ИИ, Драчев ИС, Шарова ЛА. Радиозащитный эффект и изыскание новых радиопротекторов. Монография. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2019. 358 с.

Vladimirov VG, Chepur SV, Krasilnikov IS, Drachev LA, Sharova LA. *The Radioprotective effect and news protective agent finding*. Monograph. St-Peterburg: SpecLit; 2019. 358 p. (in Russian).

3. Кебец АП, Кебец НМ. ФАВ на основе комплексных соединений металлов с витаминами, ГАМК и их производными. Монография. Кострома: ВА РХБЗ; 2012. 207 с.

Kebets AP, Kebets NM. *Physiologically active compounds (PAC) based on the complex compounds of the metals with vitamins, GABA and their derivatives*. Monograph. Kostroma: MA of NBC Defence; 2012. 207 p. (in Russian).

4. Khade BC, Deore PM. Studies on metal complexes of some non-essential amino acids with copper(II). *International Journal of Universal Science and Technology*. 2018;3(1):47–51.

5. Кадирова ША, Раззокова СР, Зияев АА. Синтез и исследование комплексов 3d-металлов с производным оксадиазолина методами спектроскопии. *Universum: химия и биология*. 2019;5:38–42.

Kadirova ShA, Razzokova SR, Ziyaev AA. Synthesis and investigation of complexes of 3d metals with an oxadiazoline derivative by spectroscopy methods. *Universum: chemistry and biology*. 2019;5:38–42 (in Russian).

6. Кебец НМ, Кебец АП, Высоцкий СВ. Комплексообразующие свойства γ -аминомасляной кислоты и ее производных. В: Сб. статей Всерос. научно-метод. конф. «Актуальные проблемы преподавания математики и естественно-науч. дисциплин в образоват. организац. высшего образования» ВА РХБЗ, Кострома; 2020. С. 394–8.

Kebets NM, Kebets AP, Vysotsky SV. Complexing properties of γ -aminobutyric acid and its derivatives. In: *Collection of articles All-Russian scientific method. conf. "Actual problems of teaching mathematics. and natural sciences. disciplines in education. the organizer. higher education"* VA RKHBZ, Kostroma; 2020. P. 394–8 (in Russian).

7. Stamford JA, Isaac D, Hicks CA, Ward MA, Osborn DJ, 'Neill MJ. Ascorbic acid is neuroprotective against global in striatum but not hippocampus: histological and voltammetric data. *Brain Research*. 1999;835:229–40.

8. Девис М, Остин Д, Патридж Д. Витамин С. Химия и биохимия. М.: Мир; 1999. 176 с.

Davis M, Austin D, Patridge D. *Vitamin C. Chemistry and biochemistry*. Moscow: Mir; 1999. 176 p. (in Russian).

9. Seib PA, Tolbert BM. Ascorbic acid: Chemistry, Metabolism and Uses. *Advances in Chemistry Series 200*. American Chemistry Society, Washington, DC; 1989. P. 395–497.

10. Vaxman F, Olender S, Lambert A, Nisand G, Aprahamian M, Bruch JF, et al. Effect of Pantothenic acid and ascorbic acid supplementation on human skin wound healing process. *European Surgical Research*. 1995;27(3):158–66.

<https://doi.org/10.1159/000129395>

11. Slyshenkov VS, Omelyanchik SN, Moiseenok AG, Trebukhina RV, Wojtczak L. Pantothenol protects rats against some deleterious effects of gamma radiation. *Free Radical Biology and Medicine*. 1998;24(6):894–99.

[https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(97\)00378-x](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(97)00378-x)

12. Моисеенок АГ, Копелевич ВМ, Шейбак ВМ, Гуринович ВА. Производство пантотеновой кислоты. Минск: Наука и техника; 1989. С. 46–9.

Moiseenok AG, Kopelevich VM, Sheibak VM, Gurinovich VA. *Production of pantothenic acid*. Minsk: Science and technology; 1989. P. 46–9 (in Russian).

13. Corinti D, Chiavarino B, Scuderi D, Fraschetti C, Filippi A, Fornarini S, et al. Molecular properties of bare and microhydrated vitamin B5–calcium complexes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(2):692–710. <https://doi.org/10.3390/ijms22020692>

14. Euler H, Karrer P, Malmberg M, Schöpp K, Benz F, Becker B, et al. Synthese des lactoflavins (Vitamin B2) und anderer flavine. *Helvetica Chimica Acta*. 2004;18(1):522–35.

<https://doi.org/10.1002/hlca.19350180170>

15. Wade TD, Fritchie CJ. The Crystal Structure of a Riboflavin – Metal Complex. Riboflavin Silver Perchlorate Hemihydrate. *J Biol Chem*. 1973;248(7):2337–43.

16. Foye WF, Lange NE. Metal chelates of riboflavin. *J Amer Chem Soc*. 1954;76(8):2199–201.

17. Booher L. Chemical Aspects of Riboflavin. *J Med Ass*. 1938;110(14):1105–11.

18. Кебец АП, Кебец НМ. Перспективы применения комплексов биометаллов с рибофлавином и гамма-аминомасляной. Актуальные проблемы науки в агропромышленном комплексе. Материалы 57 междунар. науч.-практ. конференции. Т. 3. Кострома; 2006. С. 58–61.

Kebets AP, Kebets NM. Prospects of the application of biometal complexes with riboflavin and gamma-aminobutyric acid. *Actual issues of science in agro-industrial complex. Materials of the 57th international scientific and practical conference*. V. 3. Kostroma; 2006. P. 58–61 (in Russian).

19. Золотницкая РП. Методы гематологических исследований. Лабораторные методы исследования. М.: Медицина; 2012. С. 106–48.

Zolotnitskaya RP. *Methods of hematological research. Laboratory research methods*. Moscow: Medicine; 2012. P. 106–48 (in Russian).

20. Болдырев АА, Стволинский СЛ, Федорова ТН. Карнозин: эндогенный физиологический корректор активности антиоксидантной системы организма. *Успехи физиологических наук*. 2007;38(3):57–71.

Boldyrev AA, Stvolinsky SL, Fedorova TN. Carnosine: Endogenous Physiological Corrector of the antioxidant System Activity. *Journal of Successes of Physiological Sciences*. 2007;38(3):57–71 (in Russian).

21. Васин МВ, Ушаков ИБ. Радиомодуляторы как средства биологической защиты от окислительного стресса при воздействии ионизирующей радиации. *Успехи современной биологии*. 2020;140(1):3–18. <https://doi.org/10.31857/S0042132420010081>

Vasin MV, Ushakov IB. Radiomodulators as agents of biological protection against oxidative stress under the influence of ionizing radiation. *Advances in modern biology*. 2020;140(1):3–18 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0042132420010081>

22. Рождественский ЛМ. Разработка противолучевых средств в России как основа медицинского обеспечения различных сценариев радиационного воздействия на человека. В: *Состояние и перспективы разработки медицинских средств защиты от поражающих факторов радиационной, химической и биологической природы*. 2019. С. 30–7.

Rozhdestvensky LM. Development of anti-radiation agents in Russia as a basis for medical support of various scenarios of radiation exposure to humans. In: *The state and prospects of the development of medical means of protection against damaging factors of radiation, chemical and biological nature*. 2019. P. 30–7 (in Russian).

23. Гребенюк АН, Лерега ВИ, Тарумов РА. Радиомитигаторы: перспективы использования в системе медицинской противорадиационной защиты. *Военно-медицинский журнал*. 2014;335(6):39–43. <https://doi.org/10.17816/RMMJ74184>

Grebenyuk AN, Legeza VI, Tarumov RA. Radiomitigators: prospects for use in the medical radiation protection system. *Military Medical Journal*. 2014;335(6):39–43 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/RMMJ74184>

24. Alibakhsh Kasaeian, Seyed Mohsen Hosseini, Mojgan Sheikhpour, Omid Mahian, Wei-Mon Yan, Somchai Wongwises. Applications of eco-friendly refrigerants and nanorefrigerants: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. 2018;96:91–99. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2018.07.033>

25. Obrador E, Salvador R, Villaescusa JI, Soriano JM, Estrela JM, Montoro A. Radioprotection and Radiomitigation: From the Bench to Clinical Practice. *Biomedicines*. 2020;8(11):461. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110461>

26. Mortazavi SMJ, Sharif-Zadeh S, Mozdarani H, Foadi M, Haghani M, Sabet E. Future role of vitamin C in radiation mitigation and its possible applications in manned deep space missions: survival study and the measurement of cell viability. *Phys Med*. 2014;30:e97. <https://doi.org/10.7508/ijrr.2015.01.007>

27. Sato T, Kinoshita M, Yamamoto T, Ito M, Nishida T, Takeuchi M, et al. Treatment of irradiated mice with high-dose ascorbic acid reduced lethality. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117020>

Вклад авторов / Authors contributions

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Н.М. Кебец** – планирование и научное руководство экспериментом, сбор и анализ данных научной литературы, написание текста рукописи, работа с табличными данными; анализ сравнительной динамики показателей перераспределительных сдвигов в картине крови, признаков прямого радиационного повреждения лимфоидной и кроветворной ткани, реакции сосудистой и нервной систем; **А.П. Кебец** – планирование и научное руководство экспериментом, формирование концепции статьи, критический пересмотр и коррекция текста рукописи; получение экспериментальных данных по течению и исходу острой лучевой болезни у контрольных и опытных групп мышей **Г.А. Пригорелов** – коррекция текста рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации / All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions are as follows. **N.M. Kebets** has planned the experiment and has acted as an academic advisor, has collected and analyzed the data, retrieved from academic sources, has written the text of the paper, has compiled the tables; has made a comparative analysis of changes in values of redistributive shifts in blood samples. Also has conducted a comparative analysis of direct radiation damage signs for lymphoid and blood forming tissues and compared the reactions of vascular and nervous systems to such damages **A.P. Kebets** has planned the experiment and has acted as an academic advisor, has formulated the concept of the study, has made a recension for the text, has made necessary amendments to the paper, has obtained the experimental data, regarding the development and the

outcomes of acute radiation syndrome in test and experimental groups of mice. **G.A. Prigorelov** has made necessary amendments to the paper, has approved a final version of the article for publication.

Сведения о рецензировании / Peer review information

Статья прошла двустороннее анонимное «слепое» рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе / The article has been doubleblind peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

Об авторах / Authors

Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования «Военная академия радиационной, химической и биологической защиты имени Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко (г. Кострома)» Министерства обороны Российской Федерации. 156015, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Горького, д. 16.

Кебец Нинэль Мансуровна, д-р биол. наук, профессор.

Кебец Александр Павлович, д-р с/х наук, профессор.

Пригорелов Геннадий Алексеевич, канд. хим. наук, доцент.

Контактная информация для всех авторов: varhbz@mil.ru

Контактное лицо: Кебец Нинэль Мансуровна; varhbz@mil.ru

Nuclear Biological Chemical Defence Military Academy Named after Marshal of the Soviet Union S.K. Timoshenko (Kostroma) of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Gorkogo Street, 16, Kostroma 156015, Russian Federation.

Ninel M. Kebets, Dr Sci. (Biol.), Professor.

Alexander P. Kebets, Dr Sci. (Agricult.), Professor.

Gennadiy A. Prigorelov, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor.

Contact information for all authors: varhbz@mil.ru

Contact person: Ninel M. Kebets: varhbz@mil.ru



Лихорадка Марбург в Экваториальной Гвинее, Танзании и Руанде – глобальный кризис здравоохранения или рабочая ситуация?

М.В. Супотницкий✉, Н.В. Шачнева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр имени академика Н.Д. Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации,
111024, Российская Федерация, г. Москва, проезд Энтузиастов, д. 19
✉ e-mail: 27nc_1@mil.ru

Основные моменты

Болезнь, вызванная вирусом Марбург (Marburg virus disease, MVD), эпидемической опасности для России не представляет, но она может быть использована для целей биологической войны и глобальных информационных манипуляций.

Актуальность. В настоящее время вместо COVID-19 на роль глобального «эпидемического убийцы» ВОЗ продвигает MVD. Предлогом стали зафиксированные в Экваториальной Гвинее, Танзании и Руанде в 2023–2024 гг. вспышки этой болезни.

Цель исследования – дать объективную оценку эпидемического потенциала MVD.

Источниковая база исследования. Статьи из полнотекстовых англоязычных научных журналов, доступных через сеть Интернет.

Метод исследования. Аналитический. Использовались рекомендации Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Проанализировано 50 обзорных статей.

Обсуждение. В работе обобщены данные по истории вспышек MVD; таксономии, биологии, экологии и эпидемиологии вируса Марбург (Marburg virus, MARV). С 1967 г. на конец октября 2024 г. зафиксировано 692 случая MVD с летальностью заболевших 81,2 %. Вспышки MVD возникают отдельными и растянутыми во времени случаями болезни в открытых сухих районах Восточной и юга Центральной Африки без формирования эпидемических цепочек, сопоставимых с пандемиями гриппа или COVID-19. В основе патогенеза MVD – гиперреакция фагоцитирующих клеток иммунной системы на размножение MARV, проявляющаяся у человека шоковым состоянием, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, некротическими поражениями органов и феноменом антитело-зависимого усиления инфекции. Вопреки тому, что все звенья иммунной системы человека работают на MARV, разработка вакцин идет по шаблону, предполагающему участие иммунной системы человека в противодействии вирусу. Лечение патогенетическое и симптоматическое.

Заключение. Появление MVD в Экваториальной Гвинее, Танзании и Руанде не является глобальным кризисом. Однако в природе самой болезни остается много неизвестного и неправильно понятого. Судя по ее патогенезу первичный резервуар MARV целесообразно искать среди простейших организмов пещер, в которых происходит заражение летучих мышей. Мы предполагаем, что торможение инфекционного процесса происходит не в результате активации иммунной системы, а благодаря системе врожденных клеточных сенсоров, индуцирующих расщепление мРНК вируса в цитоплазме клетки. Получение вакцины маловероятно. Наиболее эффективным способом сдерживания распространения MVD в настоящее время остаются эпиднадзор, изоляция заболевших, обсервация бывших с ними в контакте лиц, и соблюдение специальной техники безопасности.

Ключевые слова: болезнь, вызванная вирусом Марбург (Marburg virus disease); вирус Марбург; Вирус Ravn; геморрагическая лихорадка; патогенез; разработка вакцин; филовирус; экология

Для цитирования: Супотницкий М.В., Шачнева Н.В. Лихорадка Марбург в Экваториальной Гвинее, Танзании и Руанде – глобальный кризис здравоохранения или рабочая ситуация? Вестник войск РХБ защиты. 2024;8(4):334–355. EDN:twugcg.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-334-355>

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: М.В. Супотницкий является заместителем главного редактора журнала с 2017 г. Это не повлияло на процесс рецензирования и окончательное решение.

Н.В. Шачнева является редактором журнала с 2024 г. Это не повлияло на процесс рецензирования и окончательное решение.

Финансирование: федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр имени академика Н.Д. Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации (27 НЦ МО РФ).

Поступила 20.11.2024 г. После доработки 03.12.2024 г. Принята к публикации 27.12.2024 г.

Marburg Fever in Equatorial Guinea, Tanzania, and Rwanda: Global Crisis in Public Health Service or Standard Situation?

Mikhail V. Supotnitskiy✉, Natalia V. Shachneva

27 Scientific Centre Named after Academician N.D. Zelinsky
of the Ministry of Defence of the Russian Federation
Entuziastov Passage, 19, Moscow 111024, Russian Federation
✉ e-mail: 27nc_1@mil.ru

Highlights

Marburg virus disease (MVD) doesn't pose any epidemiological risks for the Russian Federation, but it can be used for the purposes of biological warfare and global information manipulations.

Relevance. Nowadays the WHO may proclaim a new killer that could trigger a deadly global epidemic soon (instead of COVID-19). The newcomer is the MVD. The outbreaks of this disease in Equatorial Guinea, Tanzania and Rwanda in 2023–2024 have become quite a plausible pretext for such a proclamation.

Purpose of the study is to make an impartial assessment of MVD epidemic capabilities.

Source base of the study. Articles, retrieved from full-text academic periodicals, written in English and available on the Internet.

Materials and methods. The analytical method. The suggestions of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) have been employed. The author has analyzed 50 reviews.

Discussion. The paper summarizes data on history and scale of MVD outbreaks, dwells on taxonomical, biological, ecological and epidemiological properties of Marburg virus (MARV). From 1967 to the end of October 2024 have been registered 692 MVD cases with the mortality rate of 81.2%. The MVD outbreaks emerge in unprotected dry regions of East, South and Central Africa. They are separate and long-term cases. These cases haven't provoked complex epidemic chains, comparable to spreading of viruses that trigger influenza or COVID-19 pandemics. The MVD pathogenesis is based on the overreaction of the immune system phagocytes on MARV multiplication. For people it results in shock, disseminated intravascular coagulation, different necroses and antibody-dependent enhancement of infection. Despite the fact that all parts of human immune system are targeted at MARV, the vaccines are developed in such a way that human immune system is supposed to work against virus. The treatment is pathogenic and symptomatic one.

Conclusions. The fact that MARV has emerged in Equatorial Guinea, Tanzania and Rwanda doesn't mean that a global crisis has come. However, the nature of this disease is still quite known and provokes misunderstandings. The pathogenesis of this disease indicates that it is worth looking for the MARV primary focus among one-celled organisms in caves, where the bats are infected. We suppose that the infection hinders, because there is a system of innate cellular sensors that induce mRNA virus disintegration in cytoplasm. The immune system activation has nothing to do with it. It is unlikely that we will obtain a vaccine someday. The most efficient tools to stop MVD are surveillance, quarantines and observation periods for the infected and persons who stayed in touch with them. People also should follow particular safety rules.

Keywords: ecology; filovirus; hemorrhagic fever; Marburg virus (MARV); Marburg virus disease; pathogenesis; Ravn virus; vaccine development; viral zoonosis

For citation: : Supotnitskiy M.V. Shachneva N.V. Marburg Fever in Equatorial Guinea, Tanzania, and Rwanda: Global Crisis in Public Health Service or Standard Situation? *Journal of NBC Protection Corps.* 2024;8(4):334–355. EDN:mwugcg.

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-334-355>

Financial disclosure: The authors have no financial interests in the submitted materials or methods.

Conflict of interest statement: Mikhail V. Supotnitskiy is deputy Editor-in-Chief of the journal (since 2017). This had no impact on the peer review process and the final decision.

Natalia V. Shachneva is editor of the journal (since 2024). This had no impact on the peer review process and the final decision.

Funding: 27 Scientific Centre Named after Academician N.D. Zelinsky of the Ministry of Defence of the Russian Federation (27 SC MD RF).

Received November 20, 2024. Revised December 3, 2024. Accepted December 27, 2024

За последние два десятилетия не раз возникала ситуация, когда поднималась информационная волна о надвигающейся на человечество катастрофической пандемии. Вскоре оказывалось, что эти угрозы, мягко говоря, были преувеличенными. Но пандемическая катастрофа все же произошла, только другая – пандемия COVID-19. Все что происходило дальше, больше походило на паническую импровизацию противоэпидемических мероприятий, чем действия по научно обоснованному плану. Дезинформация в эпидемиологии и профанация самой этой науки делают нас беззащитными перед эпидемиями. В настоящее время на роль глобального «эпидемического убийцы» продвигается лихорадка с геморрагическим синдромом – «болезнь, вызванная вирусом Марбург» (Marburg virus disease, MVD), зафиксированная в Экваториальной Гвинее, Танзании и Руанде в 2023–2024 гг. Панические заголовки статей¹ и нагнетаемое беспокойство всеобщей беззащитности², возвращают нас в 2020–2021 гг., в панические настроения первых вспышек COVID-19.

Цель исследования – дать объективную оценку эпидемического потенциала MVD.

Для достижения данной цели в работе были проанализированы:

- история и масштабы вспышек MVD;
- таксономия, биология, экология и эпидемиология вируса Марбург (Marburg virus, MARV);
- патогенез, клиника и диагностика MVD;

- имеющийся научный потенциал, который сегодня может быть противопоставлен распространению MARV за пределы ее традиционных природных очагов.

Источниковая база исследования – статьи из полнотекстовых англоязычных научных журналов, доступных через сеть Интернет.

Метод исследования. Аналитический. Использовались рекомендации по анализу научной литературы Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)³.

1. История и масштабы вспышек MVD

MVD вызывается MARV из семейства филовирусов (*Filoviridae*). В основном распространен в Африке. Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США он классифицирован как патоген категории А, что означает его способность вызывать разрушительную для системы здравоохранения трансмиссивную болезнь с высокой летальностью и быть использованным в террористических и иных враждебных целях. Эффективное противодействие эпидемиям, вызванным патогенами группы А, требует реагирования всей системы здравоохранения страны [1]. Специалисты по биологическому оружию (БО) его относят к потенциальным агентам БО [2]. Австралийской группой⁴ MARV и все члены рода *Marburgvirus* внесены в список биологических агентов, подлежащих экспортному контролю⁵.

¹ Игнатова О. ВОЗ предупредила, что обнаруженный в Африке вирус Марбург может превзойти COVID-19. RG.RU. 2023. 17.02. URL: <https://rg.ru/2023/02/17/voz-predupredila-cto-obnaruzhennyj-v-afrike-virus-marburg-mozhet-prevzoi-ti-covid-19.html> (дата обращения: 10.08.2024).

² Callaway E. Marburg virus outbreak: researchers race to test vaccines. Nature. 2023. 15 February. URL: <https://www.nature.com/articles/d41586-023-00468-5> (дата обращения: 10.08.2024).

³ PRISMA. URL: <https://www.prisma-statement.org/> (дата обращения: 05.04.2024).

⁴ Австралийская группа – неформальная коалиция стран, действующая в режиме многостороннего экспортного контроля. Создана для оказания помощи государствам-участникам в выявлении и контроле за веществами с целью пресечь распространение химического и биологического оружия.

⁵ Export Controlled Bio Agents. Bioagent Export Control List. This list is subject to change (Current as of March 2024). URL: <https://research.oregonstate.edu/ori/export/export-controlled-bio-agents> (дата обращения: 10.09.2024).

На апрель 2024 г. в научной литературе описано около 643 подтвержденных случая MVD, летальность заболевших составила 81,2 % [4], к концу октября 2024 г. к ним добавились 49 подтвержденных случаев с 12 смертями в Руанде⁶.

MARV впервые обнаружил свой смертоносный потенциал в августе 1967 г. среди лабораторного персонала немецких городов Марбург и Франкфурт, а также Белграда (Югославия). Источником инфекции оказались марышки-верветки (*Cercopithecus aethiops*). Обезьян привезли из региона озера Кьоба в Уганде для исследовательских целей. Первичное инфицирование произошло, когда обезьяны были вскрыты с целью получения клеток почек для культивирования штаммов полиомиелитной вакцины. Погибли 7 человек из 31 контактировавшего с инфицированными MARV культурами клеток, органами или кровью этих животных (25 первичных случаев и 6 вторичных случаев). Среди врачей, среднего медперсонала и членов семей первичных пациентов произошли вторичные заражения. В течение трех месяцев этиологический агент был выделен, охарактеризован и идентифицирован совместными усилиями ученых в Марбурге и Гамбурге. Основную роль в идентификации возбудителя болезни сыграла электронная микроскопия. Так как в Марбурге погибли наибольшее количество людей (трое), то вирус получил название этого города [3].

После первой вспышки MVD они не повторялись в течение 8 лет. В феврале 1975 г. болезнь появилась в ЮАР. В больнице Йоханнесбурга от тяжелой геморрагической лихорадки скончался молодой турист из Австралии, путешествовавший по Зимбабве. От него заразились медсестра и попутчик. Первый пациент умер на седьмой день от начала симптомов болезни. Причина смерти – кровотечение, возникшее в результате сочетания диссеминированного внутрисосудистого свертывания и печеночной недостаточности. Двум другим пациентам была назначена энергичная поддерживающая терапия и гепарин, они выздоровели после острой фазы, длившейся около семи дней. В этот период у одного пациента развился панкреатит, у другого через два месяца – односторонний увеит, MARV был высеян из передней камеры глаза. Но ясности, с какой проблемой столкнулось здравоохранение, еще не было [5].

Только в 1976 г. в Африке впервые появился более известный в настоящее время представитель семейства, вирус Эбола (Ebola virus, EBOV). MARV и EBOV были объединены в новое семейство под названием *Filoviridae*, названное так из-за их отличительной нитевидной структуры («filum» на латыни означает нить) [6].

С 1975 г. по 1985 г. на африканском континенте MARV вызывал только спорадические вспышки, поражавшие небольшое количество людей. В 1980 г. и в 1987 г. зафиксированы вспышки в Западной Кении – в обоих случаях первопричина заражения была связана с посещением пещеры Китум, заполненной летучими мышами. Однако MARV по-прежнему игнорировался эпидемиологами и считался представляющим меньшую угрозу для здравоохранения, поскольку показатели летальности, связанные с MVD, были ниже, чем те, которые наблюдались при смертоносных вспышках, связанных с болезнью EBOV, достигавших 90 %. Так продолжалось до 1998 г., когда значительное количество летальных случаев геморрагической лихорадки, вызванной MARV, зафиксировано в регионе Дурба, Демократическая Республика Конго (ДРК) [6]. В 2004–2005 гг. – вторая крупная вспышка, на этот раз в Западной Африке, в провинции Уиже, Ангола. Летальность составил 83 % в ДРК с общим количеством случаев 154; в Анголе – 90 % с общим количеством случаев 252, различавшихся по степени тяжести [7].

Вспышка в ДРК была уникальной. У обследованных пациентов циркулировало по меньшей мере девять различных вариантов вируса, что указывает на несколько различных событий распространения из естественного резервуара в человеческую популяцию. Напротив, данные о последовательности вспышки в Анголе предполагают однократное введение MARV неустановленному индексному пациенту и последующее распространение через контакт от человека к человеку. Вирусные геномы показали высокую генетическую стабильность в рамках этой вспышки. Идентичные геномы MARV были выделены у пациентов даже после двух-трех передач от человека к человеку [6, 7].

Так как вспышка MVD в ДРК была прослежена до золотого рудника в Дурбе, ее изначально называли «геморрагическим синдромом Дурбы», позже было установлено, что

⁶ WHO appeal Marburg virus disease outbreak Rwanda 2024. URL: <https://www.who.int/emergencies/situations/mvd-rwanda-2024> (дата обращения: 04.11.2024).

такие случаи на руднике были раньше, но не регистрировались [6, 8].

Единичные случаи MVD, зарегистрированные в Уганде, связывают с посещением Пещеры Питона в период с 2007 г. по 2012 г.; один случай экспортирован в Соединенные Штаты (Колорадо); а другой, оказавшийся смертельным, в Нидерланды (Хелмонд); два лабораторных случая имели место в России в 1988 г. (смертельный) и 1990 г. [6].

В Республике Гвинея в Западной Африке первая вспышка MVD произошла в августе 2021 г. В следующем году – в другой западно-африканской стране Гане (регион Ашанти). Министерство здравоохранения и социального обеспечения Экваториальной Гвинеи

объявило о вспышке MVD 13 февраля 2023 г. в провинции Кие Нтем, расположенной на северо-западе страны. Подтверждено 17 случаев, 12 случаев со смертельным исходом, и 23 предполагаемых случая, закончившихся смертью заболевших. В том же году в Танзании произошла первая вспышка MVD в районе Букоба северо-западного региона Кагера. До 24 марта 2023 г. в Танзании было зарегистрировано 8 подтвержденных случаев, 5 из них со смертельным исходом. В 2024 г. MVD появилась в Руанде [9]. Источник текущих вспышек MVD в этих странах неизвестен [3]. В таблице 1 приведена общая статистика вспышек на 2023 г. с добавлением сведений по Руанде за 2024 г. [10].

Таблица 1 – Общая статистика вспышек MVD*
Table 1. Overall statistics of MVD outbreaks*

Год вспышки / The year of MVD outbreak	Страна / Location	Передача / Mode of transmission	Количество погибших / Number of deaths	Количество случаев / Number of cases	Летальность, % / Mortality rate, %
1967	Германия, Сербия / Germany, Serbia	Контакт с обезьянами <i>Chlorocebus aethiops</i> / Contact with grivets	7	31	22,6
1975	ЮАР / The Republic of South Africa	От человека к человеку / Person-to-person	3	3	100
1980	Кения / Kenya	От человека к человеку / Person-to-person	1	1	100
1987	Кения / Kenya	Неизвестно / Unknown	1	1	100
1988	Россия (Кольцово) / Russia (Koltsova)	Лабораторное заражение / Laboratory infection	1	1	100
1990	Россия (Кольцово) / Russia (Koltsova)	Лабораторное заражение / Laboratory infection	0	1	0,0
1998 и 2000	ДРК / The Democratic Republic of the Congo	Неизвестно / Unknown	128	154	83,1
2004–2005	Ангола / Angola	От человека к человеку / Person-to-person	227	252	90,1
2007	Уганда (рудник Кита- ка в районе Камвен- ге) / Uganda (Kitaka Mine in Kamwenge District)	Неизвестно / Unknown	4	4	100
2012	Уганда / Uganda	Контакт с летучими мыша- ми <i>Rousettus aegyptiacus</i> / Contact with <i>Rousettus</i> <i>aegyptiacus</i> bats	15	23	65,2
2017	Уганда / Uganda	Неизвестно / Unknown	3	4	75,0
2021	Гвинея / Guinea	Неизвестно / Unknown	1	1	100,0
2023	Экваториальная Гвинея, Танзания / Equatorial Guinea, Tanzania	Неизвестно / Unknown	27	29	86,0

Продолжение таблицы 1

Год вспышки / The year of MVD outbreak	Страна / Location	Передача / Mode of transmission	Количество погибших / Number of deaths	Количество случаев / Number of cases	Летальность, % / Mortality rate, %
2024**	Руанда / Rwanda	Неизвестно / Unknown	12	49	24

Примечание.
*Данные за период с 1967 г. по 2023 г. собраны по работам K D. Brauburger с соавт. [6] и D. Srivastava с соавт. [10].
**WHO appeal Marburg virus disease outbreak Rwanda 2024. URL: <https://www.who.int/emergencies/situations/mvd-rwanda-2024> (дата обращения: 04.11.2024).
*The data from 1967 to 2023 are collected using the scientific papers of K.D. Brauburger et al. [6] and D. Srivastava et al. [10].
**WHO appeals Marburg virus disease outbreak Rwanda 2024. <https://www.who.int/emergencies/situations/mvd-rwanda-2024> (date of access: 04.11.2024).

2. Таксономия, биология, экология и эпидемиология MARV

Таксономия MARV⁷. Филовирусы образуют семейство в порядке гапловирикотиновых *Mononegavirales*⁸. В этом порядке филовирусы наиболее тесно связаны с членами семейств *Paramyxoviridae*, *Pneumoviridae* и *Sunviridae*. На ноябрь 2021 г. семейство *Filoviridae* включало 6 родов: *Cuevavirus* (1 вид); *Ebolavirus* (6 видов); *Marburgvirus* (1 вид); *Striavirus* (1 вид); *Thamnovirus* (1 вид); *Dianlovirus* (1 вид) [11].

MARV (*Marburg marburgvirus*), а также четыре представителя рода *Ebolavirus* (*Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus*, *Bundibugyo ebolavirus*) вызывают у человека лихорадку с геморрагическим синдромом. *Cuevavirus* поражает летучих мышей и, предположительно, неопасен для человека [11].

У MARV (*Lake Victoria marburgvirus*) субтипы не известны, но от больных людей и животных выделены, как минимум, девять генетически отличающихся изолятов (Ci6777 – от первой вспышки 1967 г., Porp, Musoke, Ravn, Angola и др.). Представители линий идентичны по порядку генов, количеству и положению перекрестий генов и другим структурным и организационным признакам. Все они перекрестно реагируют серологически [12]. Пять линий марбургвируса были рекласифицированы как два вируса: Вирус Ravn (RAVV) и MARV – приблизительно 79 % гомологии [3]. Геномы дивергентных вариантов из других четырех линий составляют MARV,

они отличаются друг от друга всего на 0,0–7,8 %. RAVV впервые описан в 1987 г. и назван по имени 15-летнего датского мальчика, умершего от MVD. Сегодня вирус классифицируется как один из двух представителей вида *Marburgvirus*, входящего в род *Marburgvirus*, семейство *Filoviridae*, порядок *Mononegavirales*. Болезнь, вызванная RAVV, так же, как и в случае заражения MARV, называется «болезнь, вызванная вирусом Марбург» (MVD) [12].

EBOV и MARV имеют сходную геномную организацию, но их геномы отличаются друг от друга на ≥50 % по нуклеотидной последовательности и лишены антигенной перекрестной реактивности. Они происходят от одного предка, но принадлежат к разным родам [12]. Несинонимические замены в гене *gp* EBOV и MARV оцениваются как $3,6 \times 10^{-5}$ на сайт/год (per site per year). Что в сотни раз медленнее, чем у ВИЧ или у вируса гриппа, но примерно соответствует скорости несинонимических замен у вируса гепатита В, имеющего ДНК-геном. Дивергенция EBOV и MARV произошла тысячи лет назад [13]. Их филогенетическое древо приведено на рисунке 1.

Наиболее вирулентным для человека среди субтипов EBOV является Zaire, среди изолятов MARV – Angola. Основываясь на сопоставлении летальных исходов среди заболевших людей, D.A. Alves⁹ с соавт. [14] считают изолят Angola MARV более вирулентным для людей, чем субтип Zaire EBOV.

⁷ Таксономия семейства *Filoviridae* (марбургвирусы и эболавирусы) менялась несколько раз с момента открытия его членов, что привело к появлению множества видовых названий вирусов и сокращений. Текущая таксономия принята большинством вирусологов лишь частично [12].

⁸ *Mononegavirales* – отряд вирусов с отрицательной цепью РНК, которые имеют несегментированные геномы. Некоторые члены, вызывающие заболевания человека в этом отряде, включают EBOV, респираторно-синциальный вирус человека, вирус кори, вирус эпидемического паротита, вирус Нипах и вирус бешенства.

⁹ Сотрудники US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick, Maryland, США.

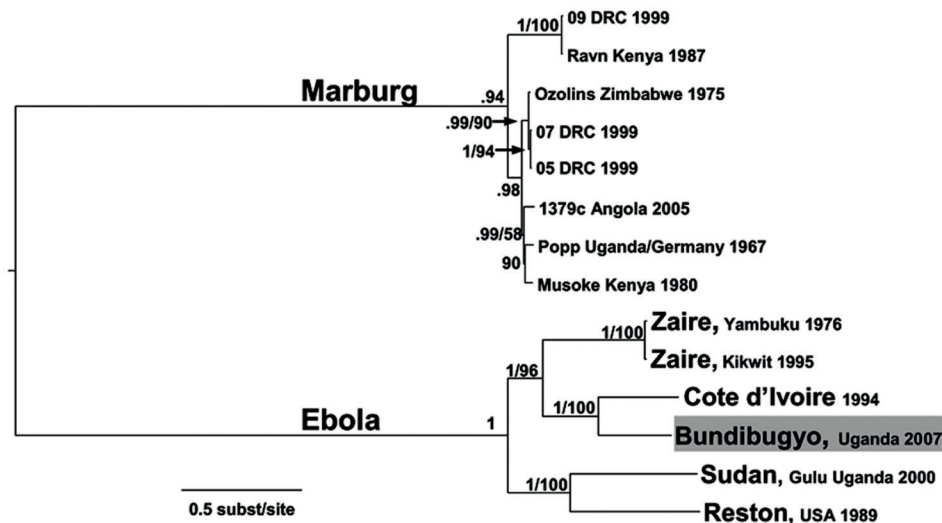


Рисунок 1 – Филогенетическое древо вирусов Эбола и Марбург. Сравнение полных геномов обоих вирусов разного географического происхождения выполнено с помощью Bayesian analysis (байесовский анализ). Субтипы фило-вирусов выделяются в том случае, если их геномы различаются один от другого, по крайней мере, на 30–40 % (рисунок адаптирован авторами из [13])

Figure 1: Phylogenetic tree of Ebola and Marburg viruses. Entire genomes of both viruses, which have different geographic origin, have been compared by Bayesian analysis. Phylovirus subtypes are segregated, if the difference of their genomes from each other is at least 30–40 % (the figure is adapted by the authors from [13])

Биология MARV. Филовирусы – это нитевидные, оболочечные, одноцепочечные РНК-вирусы с отрицательным смыслом. Вирионы имеют оболочку и разнообразную форму и могут выглядеть как разветвленные, тороидальные, U- или 6-образные и длинные нитевидные формы. Чаще всего на электронных микрофотографиях филовирусные вирионы представляют собой длинные нити (рисунок 2).

Длина частиц филовирусов варьирует в пределах от 800 до 1400 нм, но они имеют постоянный диаметр, равный 80 нм. Длина MARV ≈ 800 нм. Филовирусы – относительно простые вирусы, имеющие неинфекционный геном 19 тыс. нуклеотидов, без 5'-кэпа или 3'-поли(А). в геноме MARV закодировано, по меньшей мере, 8 белков: нуклеопротеид (NP), вирионные белки (VP35, VP40, VP30 и VP24), белок с полимеразной активностью (L), трансмембранный гликопротеид (GP), состоящий из двух субъединиц (GP1 и GP2). Концевые лидерные и концевые последовательности содержат промоторы репликации и транскрипции. Геном MARV содержит семь отдельных непрерывных открытых рамок считывания (ОРС), окруженных 3'- и 5'-концевыми некодирующими областями с сайтами инициации и терминации транскрипции. Эти ОРС кодируют структурные белки вириона. Все гены расположены в одной цепи –

3'-UTR-NP-VP35-VP40-GP-VP30-VP24-L-5'-UTR. Доминирующим продуктом гена является гликопротеид GP. Синтез GP происходит в результате корректировки РНК. Белки NP30, VP30, VP35 и L объединяются с вирусной геномной РНК, образуя рибонуклеопротеидный комплекс (центральный рибонуклеопротеидный кор), белки VP40, VP24 и

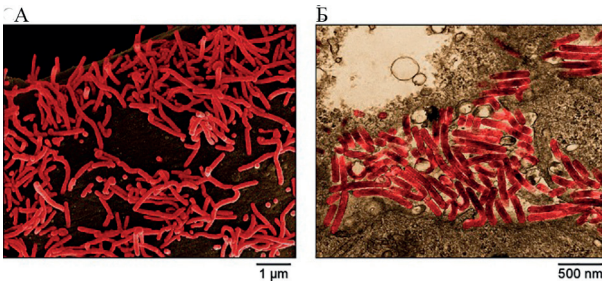


Рисунок 2 – Электронно-микроскопические изображения частиц вируса Марбург, отпочковывающихся от инфицированных клеток Vero E6, (А) сканирующая ЭМ, (Б) трансмиссионная ЭМ. Изображения раскрашены для наглядности (рисунок адаптирован авторами из [11])

Figure 2: The electron microscope images of Marburg virus particles that are budding from infected Vero E6, (A) scanning electron microscope, (Б) transmitting electron microscope. The images are colored for better visualization (the figure is adapted by the authors from [11])

GP участвуют в создании вирусной мембраны [6, 11, 15]¹⁰. Структура генома MARV показана на рисунке 3, функции генов приведены в таблице 2.

Инфекционный процесс начинается с прикрепления MARV к рецептору на поверхности клетки. Связывание филовируса с клетками-хозяевами связано с несколькими факторами прикрепления, включая гликопротеин (GP) на поверхности вируса, который опосредует связывание и проникновение в клетку. Поверхностная единица GP (GP1) связывается с клеточными рецепторами, а внутренняя петля слияния (GP2)

встраивается в клеточную мембрану¹¹. Проникновение в клетку MARV, по-видимому, связано с внутривезикулярным расщеплением гликопротеина протеазами хозяина, такими как катепсины, а также со слиянием вирусного GP с белком Ниманна-Пика¹² [16]. Этот процесс облегчает высвобождение вирусного ядра в цитоплазму клетки, где происходит репликация MARV. Благодаря своему расположению на поверхности вируса и участию в его проникновении в клетку, GP стал ключевой мишенью для разработки вакцин против MARV, а также терапевтических средств на основе моноклональных антител [16].

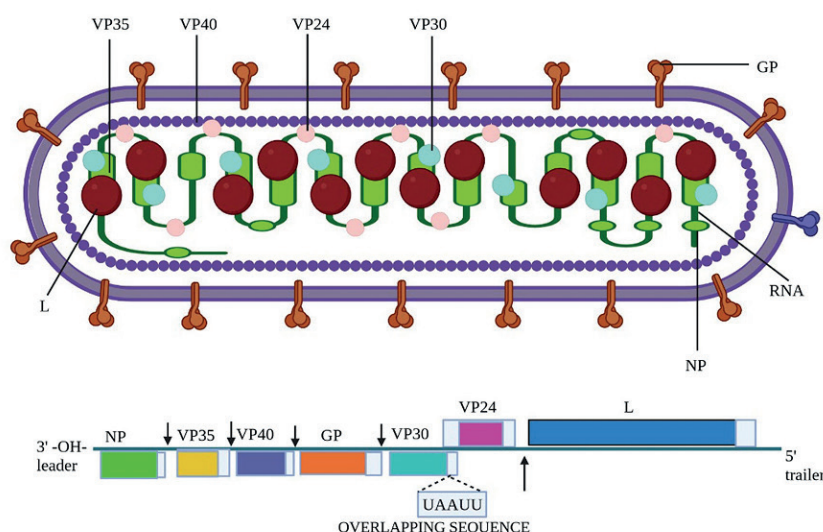


Рисунок 3 – Структура и организация генома вируса Марбург. Верхняя часть рисунка показывает структуру вируса и идентифицирует структурные белки. Геномная организация штамма MARV, включающая 7 генов, изображена в нижней части рисунка (масштаб не соблюден). Светло-голубые прямоугольники обозначают некодирующие области, тогда как цветные прямоугольники изображают кодирующие участки генов. За исключением перекрытия между VP24 и VP30, которое изображено в виде черного треугольника, гены разделены межгенными областями, как показано черными стрелками. На концах генома также отображены последовательности концевых участков 3' и 5' (рисунок адаптирован авторами из [10])

Figure 1: Marburg virus structure. The upper part of the figure show the virus structure and identifies structural proteins. Genomic structure of MARV strain that contains 7 genes is depicted in the lower part of the figure (the scale isn't kept). Light-blue boxes are non-coding regions and the colored ones are coding regions of genes. Excluding an overlap between VP24 and VP30 that is depicted as a black triangle, the genes are separated by intergenic regions, as it is shown by black arrows. At genomes ends there are sequences for terminal sections 3' and 5' (the figure is adapted by the authors from [10])

¹⁰ Для исследования эволюционных отношений MARV на Портале вирусов NCBI (National Center for Biotechnology Information. Virus portal) собраны описания всех геномов, принадлежащих MARV. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/virus/vssi/#/> (дата обращения: 01.11.2024). Представлены 86 полных геномов MARV, включающие штаммы вируса из 11 стран.

¹¹ Такая последовательность действий характерна для белков слияния класса I. Точно также в клетку проникают коронавирусы.

¹² Это мембранный белок, опосредующий внутриклеточный транспорт холестерина у млекопитающих. У людей он кодируется геном NPC1 (расположен на хромосоме 18q11). NPC1 имеет решающее значение для проникновения MARV, поскольку связывается напрямую с гликопротеином вирусной оболочки. Генетические мутации в гене NPC1 у людей могут сделать их устойчивыми к MARV. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/NPC1> (дата обращения: 13.10.2024).

Таблица 2 – Характеристики генов и белков MARV*
Table 2. Features of MARV genes and proteins*

Гены по порядку расположения в геноме / GeneS no	Ген (последова- тельность) / Gene (sequence)	Белок (аббревиатура) / Protein (abbreviation)	Описание / Description	Амино- кислоты / Aminoacid	Функции / Functions	Длина гена, нуклеотиды / Gene length, nucleotides
1	NP	Нуклеопротеин (NP) / Nucleoprotein (NP)	Связывается с белками VP35, VP40, VP30 и VP24 и является компонентом комплекса RNP. Он также подвергается фосфорилированию и гомоолигомеризуется с образованием спирального полимера. Кроме того, это второй по распространенности белок, обнаруженный в вирионах / Binds to proteins VP35, VP40, VP30 and VP24. It forms part of RNP complex It also undergoes phosphorylation and homooligomerizes, to form a helical polymer. Besides, it is the second-most prevalent protein found in virions	695	Создание NC и клеточного тельца включения; Инкапсуляция РНК-генома, а также антигенома; Репликация и транскрипция; Почкование / To create NC and cell inclusion body; to incapsulate RNA genome and antigenome; to replicate and to transcribe; to bud	2796/2088
2	VP35	Вирусный белок 35 / Viral protein 35	Компоненты комплекса RNP, которые связываются с dsRNA, NP и L и гомоолигомеризуются. Они также слабо фосфорилированы / RNP complex components that bind to dsRNA, NP, and L and homooligomerize. They are also slightly phosphorylated	329	Формирование NC; Кофактор RdRp; Кофактор транскриптазы репликазы; Антагонист IFN / To form NC; RdRp cofactor; Transcriptase and replicase cofactor; IFN antagonist	1557/990
3	VP40	Вирусный белок 40 / Viral Protein 40	P40 гомоолигомеризуется, образуя димеры, кольцевые гексамеры и октамеры, связывает одноцепочечную РНК и VP35 и является одним из наиболее распространенных белков в вирионах и инфицированных клетках. VP40 играет важную роль в формировании вирионов, перераспределяя нуклеокапсиды из перинуклеарной области в плазматическую мембрану, привлекая GP к местам почкования и опосредуя высвобождение частиц / VP40 homooligomerizes to form dimers, circular hexamers, and octamers, binds ssRNA and VP35,	303	Отрицательный регулятор транскрипции и репликации; почкование и адаптация хозяина; регуляция морфогенеза вириона и выхода; препятствует пути JAK-STAT / Negative regulator of transcription and replication; Responsible for budding and host adaption; regulates morphogenesis of the virion and egress; hinders J A K - S T A T pathway	1405/912

Продолжение таблицы 2

Гены по порядку расположения в геноме / GeneS no	Ген (последовательность) / Gene (sequence)	Белок (аббревиатура) / Protein (abbreviation)	Описание / Description	Аминокислоты / Aminoacid	Функции / Functions	Длина гена, нуклеотиды / Gene length, nucleotides
3	VP40	Вирусный белок 40 / Viral Protein 40	and is one of the most common proteins in virions and infected cells.VP40 is crucial for virions formation, due to the fact that it redistributes nucleocapsids from perinuclear area to cytolemma, recruiting GP to the sites of budding, and mediating particle release	303		
4	GP	Гликопротеин (GP1,2) / Glycoprotein (GP1,2)	Использует субъединицы GP1 и GP2 для создания гетеродимеров; зрелый белок находится в виде тримера гетеродимеров GP 1,2; может встраиваться в мембраны; ацилирован, в значительной степени N- и O-гликозилирован и фосфорилирован. Белок слияния класса I и трансмембранный белок типа I вместе с металлопротеазой ADAM17 преобразуют GP 1,2 в растворимый GP1,2 / Uses GP1 and GP2 subunits to create heterodimers; the mature protein is found as a trimer of GP 1,2 heterodimers; can insert into membranes; Acylated, substantially N- and O-glycosylated and phosphorylated. Class I fusion and type I transmembrane protein, along with ADAM17, convert GP 1,2 into soluble GP1,2	681	Прикрепление вирионов к восприимчивым клеткам с использованием клеточного фактора прикрепления: определение тропизма клеток и тканей; Связывание с рецептором; индукция вирусно-клеточной мембраны; Антагонист тетерина / To attach virions to susceptible cells using cellular attachment factor: to detect tropism of cells and tissues; to bind with receptor to induce virus-cell membrane; Tetherin antagonist	2846/2046
5	VP30	Вирусный белок 30 активатор / Viral protein 30 activator	Компоненты комплекса RNP с высоким уровнем фосфорилирования, связыванием одноцепочечной РНК, NP и L, а также доменом связывания цинка / RNP complex components with high phosphorylation, ssRNA, NP, and L binding, as well as a zinc binding domain	281	Формирование НК; Инициация, реинициация и антитерминация и усиление транскрипции / To form NC; to initiate, to reinitiate and to make antitermination, to enhance transcription	1249/846

Продолжение таблицы 2

Гены по порядку расположения в геноме / GeneS no	Ген (последовательность) / Gene (sequence)	Белок (аббревиатура) / Protein (abbreviation)	Описание / Description	Аминокислоты / Aminoacid	Функции / Functions	Длина гена, нуклеотиды / Gene length, nucleotides
6	VP24	Вирусный белок 24 / Viral protein 24	Компоненты комплекса RNP; гомотетрамеризуются; связаны с гидрофобной мембраной. VP24 обычно рассматривается как второй, второстепенный матричный белок / The RNP complex components homo-tetramerize; they are connected with the hydrophobic membrane. VP24 is generally deemed as a secondary, minor matrix protein	253	Формирование и созревание NC; Отрицательная регуляция транскрипции; регуляция репликации; регуляторная функция морфогенеза вириона / To form NC and monitor its maturation; To perform negative transcription regulation; to regulate replication; to regulate morphogenesis of a virion	1287/762
7	L	Большой белок (L)/ Large protein (L)	Компоненты комплекса RNP, которые связываются с VP35, VP30, геномной и антигеномной РНК, а также ферментами, кэпирующими мРНК, и гомодимеризуются / The RNP complex components that bind to VP35, VP30, genomic, and antigenomic RNA, as well as mRNA capping enzymes, and are able to homodimerize	VP24	Каталитический домен RdRp; Репликация генома; Транскрипция мРНК / Catalytic domain of RdRp; replicates genome, transcribes mRNA	7745/6996
Примечание. RNP complex – рибонуклеопротеиновая частица (ribonucleoprotein particle). Представляет собой комплекс, образованный между РНК и РНК-связывающими белками. RNP complex (ribonucleoprotein particle) – is a complex formed between RNA and RNA-binding proteins * Таблица составлена D. Srivastava с соавт. [10] по работам разных авторов. Note. RNP complex (ribonucleoprotein particle). It is a complex that includes RNA and RNA-binding proteins. *The table is compiled by D. Srivastava et al. [10] per various scientific papers of different authors.						

Транскрипция начинается на 3'-конце генома посредством вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы и приводит к синтезу лидерной РНК и семи полиаденилированных мРНК. Аккумуляция первых двух белков, кодируемых на 3'-конце генома (NP и VP35), стимулирует продуцирование положительно-смысловых «антигеномов» полной длины, которые, в свою очередь служат в качестве матриц для синтеза генома вируса. Вирион состоит из центрального рибонуклеопротеидного кора, связанного двумя матричными

белками, VP24 и VP40, покрытого гликопротеид-несущим двойным липидным слоем, полученным от клетки-хозяина. Гликопротеид (GP1,2) образует на поверхности вириона тримерные шипы, имеющие диаметр приблизительно 7 нм и покрывающие поверхность вириона с интервалом приблизительно 10 нм [17].
Экология MARV. MVD считается зоонозной болезнью, возбудитель которой, как полагают, сохраняется у здорового хозяина-резервуара в эндемичных районах Африки

в виде хронической/персистирующей инфекции. В настоящее время общепринята точка зрения, что резервуаром MARV, из которого происходит инфицирование людей, являются обитающие в пещерах египетские фруктовые летучие мыши (*Rousettus aegyptiacus*). Она основывается на выделении MARV от здоровых *R. aegyptiacus* [18]. Но ей противоречит то обстоятельство, что границы ареалов *R. aegyptiacus* не всегда совпадают с территориями, эндемичными по MVD. Для многих случаев болезни у людей контакт с летучими мышами не установлен. Нет полной ясности и об источнике массового инфицирования обезьян. Люди и приматы не могут быть первичными резервуарами MARV, они быстро погибают от инфекции. Летучих мышей *R. aegyptiacus* при современном уровне знаний экологии филовирусов можно отнести к промежуточному резервуару – индикатору контактов с их первичным природным резервуаром (естественным хозяином). Несколько крупномасштабных попыток определить такого хозяина, предпринятые по всей Африке к югу от Сахары, не увенчались успехом [6, 19–21]. Причина, возможно, заключается в том, что MARV искали не там и не у тех.

Патогенез болезни подсказывает первичный природный резервуар MARV и других филовирусов – фагоцитирующие клетки человека и приматов – эволюционные потомки свободно живущих простейших (Protozoa)¹³. Макрофаги, клетки Купфера, дендритные клетки (ДК) и другие были идентифицированы как основные ранние и постоянные мишени инфекции EBOV и MARV, отвечающие за распространение вируса из первоначального места заражения в региональные лимфатические узлы через лимфатическую систему, а также в печень и селезенку через кровь [23]. Макрофаги и свободно живущие амёбы (Free-Living Amoeboae) обладают широким спектром сходных рецепторов, которые распознают патогены и другие клетки, подлежащие поглощению. Их поверхностные рецепторы: рецепторы-мусорщики (LIMP-2), толл-подобные рецепторы (tirA, tirB), лейцин-богатые повторы рецепторов (LrrA) и лектиновые рецепторы С-типа, демонстрируют существенную гомологию. Активация этих рецепторов запускает сходные внутриклеточные сигнальные каскады, инициру-

ющие фагоцитоз, а также каскады, связанные со стрессом – выброс сигнальных лимфокинов (провоспалительных факторов), одновременно являющихся сигналами тревоги и сбора амёб при нападении на их сообщества [22, 25].

Взаимоотношения между бактериями, вирусами и фагоцитирующими простейшими¹⁴ складывались в течение миллиардов лет одноклеточной жизни и в основном оформились в протерозое (1900–570 млн лет назад) до появления кольчатых червей в Среднем кембрии (500 и менее млн лет назад). Кольчатые черви значительно продвинуты в филогенетическом ряду, у них впервые наблюдается дивергенция клеток с иммунологическими потенциями на два самостоятельных типа: неспецифически реагирующие макрофаги (нейтрофилы); и лимфоцитоподобные амёбоциты, способные к специфическому реагированию¹⁵. По этой причине лимфоциты не стали мишенями ни для предков современных филовирусов, ни для многих других патогенных микроорганизмов. По данным, собранным R.B. Martines с соавт. [24], истощение лимфоидной системы в ходе инфекционного процесса происходит в результате апоптоза лимфоцитов, вызванного повышенной экспрессией инфицированными макрофагами провоспалительных факторов – совершенно нелогичная опция врожденной иммунной системы, если не знать ее эволюционную историю.

Взаимодействие прокариот, вирусов и простейших, повсеместно распространено в окружающей среде и не зависит от того, хотим мы об этом знать или нет [23, 26, 27]. Показано поддержание свободно живущими амёбами бактериальных патогенов десятков видов следующих семейств: *Legionella*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Rickettsia*, *Francisella*, *Mycobacteria*, *Salmonella*, *Bartonella*, *Rhodococcus*, *Pseudomonas*, *Vibrio*, *Helicobacter*, *Campylobacter* и *Aliarcobacter*; грибов: *Candida*, *Fusarium*, *Cryptococcus* и *Aspergillus*, а также вирусов: гигантских (*Mimiviruses*, *Marseilleviruses*, *Pandoraviruses*, *Pithoviruses*, *Faustoviruses*), вируса Коксаки, аденовирусов, норовирусов [23, 27]. Также показано поддержание РНК-вирусов в нематодах [28]. Следовательно, огромный пласт возможных первичных резервуаров филовирусов среди простейших и многоклеточных беспозво-

¹³ Более подробно об эволюции простейших, ставших частью иммунной системы человека, см. в работах A. Bajgar, G. Krejčová [22] и C.T.D. Price с соавт. [23].

¹⁴ По своей природе эти организмы являются бессмертными, так как размножаются либо делением (простейшие и бактерии), либо копируются с матрицы (вирусы).

¹⁵ Annelid. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Annelid> (дата обращения: 13.10.2024).

ночных организмов еще даже не начинали исследовать.

Эпидемиология MARV. Считается, что первичные пациенты MVD заражаются вирусом через контакт с инфицированным живыми или мертвыми летучими мышами, или обезьянами. Зараженные летучие мыши не проявляют никаких признаков или симптомов инфекции. Распространение вируса между людьми происходит в результате прямого контакта с кровью или другими жидкостями организма (слюной, потом, калом, мочой, спермой, слезами и грудным молоком) инфицированных пациентов. Передача может происходить при контакте с зараженными поверхностями или предметами (одежда или постельное белье умерших от MVD); путем чрескожной инокуляции (т.е. травмы) и через брызги на незащищенную слизистую оболочку. MARV способен долго сохраняться в жидкостях и более 3 недель при низких температурах на твердых поверхностях, таких как пластик и стекло. Следовательно, передача MARV через фомиты¹⁶ может быть значительным фактором в распространении вируса, особенно во время вспышки. Кроме того, близость к телу умершего человека во время похоронных ритуалов африканской глубинки способствует передаче MARV. Типичные риски заражения включают оказание медицинской

помощи инфицированным лицам, а также обращение с трупами без использования надлежащих средств защиты. Вирус был обнаружен в слезах, сперме и в биопсии печени переболевших MVD через несколько месяцев после появления симптомов, что подчеркивает важность наблюдения за выздоравливающими пациентами [3, 6, 8, 29]. Аэрозольная передача филовирусов в природных очагах не доказана [24].

3. Патогенез, клиника и диагностика MVD

Патогенез. В различных экспериментальных моделях животных и у заболевших людей было показано, что иммунная система человека на всех этапах болезни играет свою роль на стороне вируса. Фагоцитирующие клетки системы мононуклеарных фагоцитов, такие как макрофаги, моноциты и дендритные клетки, являются триггером MVD, способствуя распространению вируса и утяжелению болезни. Эндотелиальные клетки, как правило, являются поздними мишенями MARV, но и они способствуют репликации MARV. Поэтому у заболевших MVD наблюдается общее системное распространение вируса, что приводит к полиорганной недостаточности, тяжелому течению болезни и летальным исходам [6, 8] (рисунок 4).

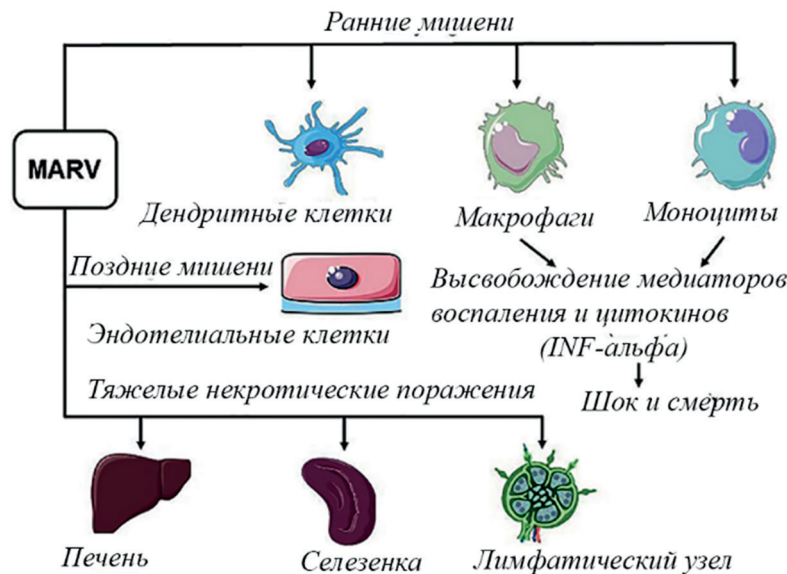


Рисунок 4 - Клеточные мишени и клеточные повреждения из-за MVD (рисунок адаптирован авторами из [3])

Figure 4: Target cells and cell damages, induced by MVD (the figure is adapted by the authors from [3])

¹⁶ Фомиты (англ. fomites) – любые предметы, контаминированные патогенными микроорганизмами или другими паразитами, при соприкосновении с которыми возникает риск заражения.

Геморрагический синдром развивается вследствие выделения инфицированными ДК, моноцитами, макрофагами многочисленных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-15 и IL-16), хемокинов, факторов роста (MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, M-CSF, MIF, IP-10, GRO- α и эотаксин), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и тканевого фактора тромбоцитов (фактор свертывания III). Их массивный выброс приводит больного к шоку на фоне резкого падения артериального давления и вызывает апоптоз в популяциях лимфоцитов, сопровождающийся иммуносупрессией и лимфопенией. Инфицирование эндотелиальных клеток проявляется повышением проницаемости кровеносных сосудов. Параллельно развивающееся поражение паренхиматозных клеток печени снижает выработку ингибиторов свертывания крови, что в сочетании с повышенной проницаемостью сосудов и выбросом макрофагами тканевого фактора тромбоцитов, способствует развитию ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови) и кровоизлияниям. Повреждение адреналокортикальных клеток надпочечников приводит к нарушению высвобождения гормонов коры надпочечников, что вызывает гиповолемию и гипотонию, и, соответственно, усугубляет шоковое состояние у заболевшего. Вскрытия погибших от MVD людей показали отек почек, сердца, мозга, лимфоидных тканей, кровоизлияния в мягкие ткани и слизистую оболочку. Также обнаружен очаговый некроз без воспаления в печени, селезенке, яичках, яичниках и поджелудочной железе, а также признаки геморрагического диатеза во всех органах. Глиальный узелковый энцефалит был отмечен по всему мозгу. Наблюдаются значительные повреждения почек и признаки канальцевой недостаточности. Лимфатическая ткань демонстрирует плазмацеллюлярную и моноцитоидную трансформацию. Базофильные тельца были замечены около некротических клеток или как включения в паренхиматозных клетках [3, 6, 8, 24].

При филовиральных инфекциях ответы со стороны факторов приобретенного иммунитета мало похожи на те, что описаны в учебниках по иммунологии для студентов – они больше похожи на составную часть патогенеза болезни, чем на защитную реакцию. Основную роль играет феномен *антителозависимого усиления инфекции* (antibody-dependent enhancement, ADE). Он заключа-

ется в том, что вирусспецифические антитела усиливают проникновение вируса в фагоцитирующие клетки посредством взаимодействия с рецептором FcR и/или рецепторами комплемента на поверхности фагоцитирующих клеток. Поэтому феномен наблюдается в двух вариантах: а) комплемент-опосредованное антителозависимое усиление инфекции (complement-mediated ADE; C-ADE); и б) независимое от комплемента и связанное с Fc-рецептором макрофагов усиление инфекции (Fc-receptor-mediated ADE; FcR-ADE) [30, 31].

А. Takada с соавт. [32] была обнаружена способность сыворотки крови реконвалесцентов, переболевших лихорадкой Эбола (EBOV Zaire), увеличивать инфекционность вируса в отношении клеток HeLa линии 293, клеток почек обезьян и эндотелиальных клеток пупочной вены человека. Основную роль в этом процессе играют отдельные IgM, специфичные к GP, и что выраженность феномена ADE различна у сывороток, взятых от разных пациентов. Позже А. Takada с соавт. [33] показали в условиях *in vitro*, что ADE при инфекционном процессе, вызванном EBOV (Zaire), развивается в результате взаимодействия вирусспецифических антител с вирусом и Fc-рецептором макрофагов, или компонентом комплемента C1q и его рецептором (C-ADE вариант феномена). ADE GP-антисыворотки связана с уровнями IgG2a и IgM, но не с уровнями IgG1. Используя моноклональные антитела, они определили эпитопы GP вируса субтипа Zaire, отвечающие за индукцию антител, вызывающих ADE.

Для MVD феномен ADE был описан в 2011 г. Так же как для EBOV показана связь между ADE и вирулентностью штаммов MARV. Исследователями делается вывод, что феномен ADE лежит в основе патогенеза не только MVD и лихорадки Эбола, но и других филовиральных лихорадок¹⁷ [34].

Вирулентность MARV и высокая летальность заболевших MVD связаны с неконтролируемым иммунной системой с размножением вируса и участием ADE в его распространении по фагоцитирующим клеткам [8, 29, 34]. Мы предполагаем, что торможение инфекционного процесса происходит не в результате задействования различных звеньев иммунной системы, а через активацию *клеточных сенсоров РНК*, запускающих механизм клеточной защиты, направленный на расщепление РНКазой мРНК вируса в цитоплазме клетки. Филогенетически

¹⁷ Феномен хорошо изучен. Желающим с ним ознакомиться мы рекомендуем обзоры S. Thomas с соавт. [35] и J. Sawant с соавт. [36].

он возник до появления адаптивного иммунитета у позвоночных организмов¹⁸.

Клиника болезни. Большинство имеющихся клинических данных были получены из нескольких крупных вспышек, особенно вспышки 1967 г. в Германии и Белграде в Югославии, вспышки 1998–2000 гг. в ДРК и вспышки 2004–2005 гг. в Анголе. Клинические характеристики инфицированного MARV пациента могут различаться в зависимости от различных факторов, включая вирулентность штамма вируса, дозу заражения, физическое состояние и восприимчивость пациента, эффективность лечения. На сегодняшний день зарегистрированный инкубационный период болезни у людей составляет от 2 до 21 суток. В среднем ее продолжительность составляет от 5 до 9 суток, летальность колеблется от 22,6 до 100 % [6, 10, 29].

На ранней стадии клинического проявления болезни у пациентов, инфицированных филовиром, симптомы неспецифичны и их трудно отличить от других эндемичных заболеваний, таких как лихорадка Ласса, малярия, холера или брюшной тиф. У пациентов также могут развиваться инфекции, вызванные другими патогенами, что еще больше усложняет диагностику [24].

Клиническое течение МНФ разделяют на 3 фазы: начальная фаза – генерализации, за которой следует ранняя органная фаза, а затем поздняя органная фаза или фаза выздоровления – в зависимости от прогрессирования болезни. Бессимптомное течение МНФ не доказано [6, 8, 29, 39].

Фаза 1. Фаза генерализации – с первого по четвертые сутки

Начало болезни внезапное. Ранние симптомы, которые присутствуют во время этой фазы, включают общие гриппоподобные характеристики, сопровождающиеся высокой температурой (39–40 °C). Кроме того, многие пациенты сообщали об изнуряющих симптомах, включая усталость, сильные головные боли, миалгию, озноб, недомогание, потерю аппетита, боли в животе, значительную потерю массы тела, сильную тошноту, рвоту, водянистую диарею и анорексию. Боль в животе, обильная водянистая диарея, тошнота и рвота могут следовать с третьих суток от начала симптомов. На разных частях тела появляется характерная макулопапулезная сыпь (особенно на шее, спине и животе), что является отличительной чертой филовиральной инфекции от гриппа или малярии. Сыпь начинается с отчетливо обозна-

ченной красной папулы размером с булавку вокруг корней волос. Конец этой фазы часто характеризуется конъюнктивитом, дисфагией, энантемой и фарингитом.

Фаза 2. Ранняя органная фаза (Early Organ Phase) – пятые–тринадцатые сутки

Устойчивая высокая температура и другие общие симптомы, которые длятся от пяти до тринадцати суток. Продолжается распространение по телу незудящей, эритематозной и макулопапулезной сыпи. Между пятыми и седьмыми сутками сыпь на ягодицах, туловище и внешней стороне обеих верхних частей рук. Может проявляться конъюнктивальная инфекция, прострация, одышка (диспноэ), вирусная экзантема, нерегулярная сосудистая проницаемость и отек. Зарегистрированы неврологические симптомы, такие как спутанность сознания, энцефалит, раздражительность, делирий и агрессия. Примерно у 75 % пациентов наблюдаются геморрагические проявления, включая кровотечение из слизистых оболочек, мелену, петехии, кровавую диарею, висцеральные геморрагические выпоты, неконтролируемое подтекание из мест венепункции, кровавая рвота и экхимозы. Также были зарегистрированы кровотечения из носа, десен и влажных слизистых. В тяжелых случаях летальные исходы из-за большой потери крови и шока на 8–9 сутки. Во время этой фазы инфекции поражаются несколько органов, включая почки, надпочечники, печень и поджелудочную железу.

Фаза 3. Поздняя органная фаза (Late Organ Phase) и фаза выздоровления – тринадцатые сутки и более

Инфекция либо становится фатальной, либо пациенты вступают в длительную фазу восстановления. Обычно основными причинами смерти являются шок и полиорганная недостаточность. Поздняя органная фаза (в нелетальных случаях) начинается на 13-е сутки и длится до двадцатых суток и иногда дольше. Тяжелые метаболические нарушения, включая судороги и сильное обезвоживание, приводят к полиорганной дисфункции и анурии. В некоторых случаях на этой фазе сообщалось об орхите. Неврологические симптомы сохраняются. Дополнительным осложнением у беременных женщин является спонтанный аборт. Гепатит, миалгия, артралгия, частичная амнезия, астения, психозы, потливость, шелушение кожи, вторичные инфекции – распространенные осложнения на стадии выздоровления от инфекции [6].

¹⁸ Более подробно об этих механизмах клеточной защиты от патогенных микроорганизмов см. в работах G.P. Amarante-Mendes с соавт. [37] и M.I. Khan с соавт. [38].

Типичные *предагональные симптомы* включают беспокойство, спутанность сознания, деменцию, судороги, нарушение кровообращения из-за сильного обезвоживания, метаболические нарушения, тяжелую диффузную коагулопатию, полиорганную недостаточность, шок и кому. Смерть наступает на фоне сочетания гипотонии (из-за перераспределения жидкости), внутрисосудистого свертывания и гипоксии тканей. К особенностям МНФ, наблюдаемым в летальных случаях, относятся высокая вирусная нагрузка и выраженный рост количества нейтрофилов в крови, падение лимфоцитов и тромбоцитов, коагулопатия. Большинство смертельных исходов приходится на вторую неделю болезни, в среднем через 9 суток после ее начала. Те, кто выживает в этот период, скорее всего, выздоравливают [6, 24, 40, 41].

Выздоровление длительное. Последствия МНФ включали миалгию, истощение, гипергидроз, шелушение кожи, амнезию, атрофию яичек, снижение либидо и выпадение волос. Инфекционный вирус был выделен из образцов спермы через 3 месяцев после болезни. Также обнаружено, что MARV сохраняется в яичках нечеловекообразных приматов, которые выжили. Один из выживших пациентов передал инфекцию своей супруге половым путем более чем через 2 месяца после болезни [41].

Диагностика. Клинический диагноз МНФ часто упускается на ранних стадиях из-за сходства клинических проявлений с другими лихорадочными болезнями, распространенными в Африке. Поэтому быстрая и точная лабораторная диагностика имеет решающее значение. Доступны или находятся в стадии разработки несколько методов тестирования в зависимости от течения инфекции, включая: электронную микроскопию (ЭМ); тесты амплификации нуклеиновых кислот (ОТ-ПЦР, qRT-ПЦР, RT-LAMP и т. д.) и секвенирование; иммуноферментный анализ антигенов и антител (ELISA, иммунохроматографический тест с латеральным потоком); а также выделение вируса/иммуногистохимию. Диагностическими образцами являются кровь больного, его биологические жидкости и ткани, полученные в результате аутопсии.

MARV обнаруживаются в крови больного с появлением лихорадки [29, 42].

IgM могут появляться уже через 2 суток после появления симптомов и исчезать через

3–6 месяцев. Специфические IgG вырабатываются через 6–18 суток после появления симптомов и сохраняются в течение нескольких лет. ОТ-ПЦР обычно обнаруживает вирус через 3–10 суток после появления симптомов. Вирусный антиген и нуклеиновая кислота могут быть обнаружены в крови с 3 суток до 7–16 суток после появления симптомов [24].

Патологические изменения, выявляемые на вскрытии у людей, умерших от геморрагических лихорадок, ни по отдельности, ни в комбинации не характерны, и не дают возможности составить определенную картину болезни. При каждой аутопсии, наряду с определением основной болезни, возможных осложнений и сопутствующих, у патологоанатомов встает вопрос о непосредственной причине смерти. Его можно установить методом иммуногистохимии на фиксированных формалином тканях с использованием специфических поликлональных и моноклональных антител. Эти методы играют уникальную роль в случаях, когда фиксированные формалином ткани являются единственными образцами, доступными для диагностического тестирования. Критическим и окончательным инструментом в диагностике и дифференциации филовирсов считается ЭМ¹⁹ [29].

Модели животных, обычно используемые для моделирования инфекции MARV, включают грызунов (мышь, хомяк и морская свинка) и нечеловекообразных приматов. Лучше всего воспроизводят болезнь и патологию человека после заражения дикими типами MARV яванские макаки и резус-макаки. Модели грызунов обычно требуют адаптированного к грызунам MARV, чтобы вызвать болезнь и имитировать инфекцию у человека [42].

Исключение аэрозольного заражения. Такое заражение в природе не возможно [24], но оно может произойти в результате применения MARV в качестве биологического поражающего агента, что в современной геополитической обстановке вполне реально. Любой случай выявления MVD за пределами его природных очагов и без прослеженной цепочки заражений, ведущей в африканские природные очаги, необходимо рассматривать как искусственно вызванный. Аэрозольное заражение группы людей может свидетельствовать о применении БО, т.е. либо специальных боеприпасов, либо устройств,

¹⁹ Обстоятельно современные методы выявления возбудителей лихорадок с геморрагическим синдромом показаны на примере EBOV в работе A. Bettini с соавт. [43].

способных формировать аэрозоль с дисперсностью частиц менее 5 мкм²⁰.

При заражении обезьян-циномолгусов (*Cynomolgus tacaques*) аэрозолем MARV (Angola) у животных развились характерные поражения легких и выраженная макулопапулярная кожная сыпь. К девятым суткам после заражения все животные погибли. Патологические изменения отличались от тех, что наблюдали у людей и обезьян, погибших в природных очагах (таблица 3).

4. Научный потенциал, который мы можем сегодня противопоставить распространению MARV за пределы ее традиционных природных очагов

MARV долгое время не считался представляющим такую же опасность, как его «родственник» – EBOV. Только в 2015 г. ВОЗ обозначила MVD как приоритетную инфекционную болезнь с потенциалом крупной вспышки; в список приоритетных чрезвычайных опасных вирусов MARV был включен в 2018 г. [44, 45].

Разработка вакцины против MARV началась вскоре после открытия вируса, но до сих пор нет ни вакцин, ни специфических методов лечения MVD [29, 46, 47, 48].

Анализ научной литературы показывает, что разработка таких вакцин идет по шаблону, т.е. путем перебора различных известных вариантов представления антигенов вируса иммунной системе без учета патогенеза самой болезни, в котором иммунная система человека играет ключевую роль. Разработчиками вакцин игнорируется феномен ADE, являющийся частью патогенеза болезни. Появление IgM, специфичных к GP, на вторые-третьи сутки фазы генерализации и дальнейшее ухудшение состояние пациента, показывают участие ранних антител в утяжелении болезни, а не наоборот. Такое очень трудно представить, если пользоваться схематическими представлениями об иммунитете. Однако феномен ADE является частью природы, а не схемы из учебника. Он хорошо изучен и его игнорирование приведет сначала к научным фальсификациям и подлогам, имеющим целью оправдать полученные гранты, затем к краху всей работы по созданию вакцин против возбудителей лихорадок с геморрагическим синдромом.

ВОЗ считает, что шансы на успешное применение вакцин против MARV невелики, поскольку необходимые меры по борьбе со

Таблица 3 – Патологические изменения в легких при инфицировании в природных очагах и мелкодисперсным аэрозолем MARV (экспериментальная модель)
Table 3. Pathologic changes in lungs (the infection has emerged in natural foci vs the infection has been provoked by a fine aerosol that contained MARV) (experimental pattern)

Заражение в природном очаге* / Natural foci infection*	Заражение мелкодисперсным аэрозолем обезьян-циномолгусов** / The cynomolgus monkeys have been infected with a fine aerosol**
В легких находят мало последствий патологического процесса, за исключением небольших геморрагий и признаков эндартериита, особенно в небольших артериолах. Микроскопическое исследование легких у смертельных случаев показывает застой, очаговый внутриальвеолярный отек и кровоизлияние без значительного воспаления / There are few signs of pathologic process in lungs. There are only small hemorrhages and signs of endarteritis, mostly in small arterioles. During the microscopic scrutiny of lungs of the dead pulmonary congestion, local intra-alveolar edema bleeding without significant inflammation	Поверхность легких гиперемична и отечна, лимфатические узлы увеличены, уплотнены, имеют геморрагии. В легких фибринозная интерстициальная пневмония, внутриальвеолярные геморрагии, разрушение альвеолярных перегородок различной выраженности, фокальное перибронхиальное/перибронхиолярное воспаление / Pulmonary surface is hyperemic and edematic, lymphatic nodes are enlarged and hardened, there are hemorrhages there. There is fibrinous interstitial pneumonia. There are intra-alveolar hemorrhages, focal peribronchial/ peribronchiolar inflammation, the destruction of alveolar septa of different degrees can be observed
*Адаптировано из работы R.B. Martines с соавт. [24]. **Адаптировано из работы D.A. Alves с соавт. [14]. *Adapted from R.B. Martines et al. [24]. **Adapted from D.A. Alves et al. [14].	

²⁰ Основы биологической безопасности. Учебное пособие. Мохов АА., отв. ред. М.; 2024. С. 16.

вспышкой MVD (например, карантин) потенциально могут положить ей конец до того, как будет проведена вакцинация. Даже если применение вакцины уже началось, количество случаев болезни для точной оценки ее противоэпидемической эффективности может оказаться недостаточным – оно должно достигать в исследуемых группах нескольких тысяч человек, но за 57 лет количество заболевших не достигло 700 [49, 50].

Противовирусные препараты, такие как Фавипиравир, Ремдесивир и Галидесивир, показали многообещающие результаты при приеме в соответствии с предписанным режимом дозирования. В дополнение к другим лекарствам, комбинированная терапия с использованием моноклональных антител (mAbs) и противовирусных препаратов продемонстрировала положительные результаты для лечения MVD. Эффективная (80 %) защита достигается, когда Ремдесивир сочетается с человеческим mAb (MR186-YTE), тем самым расширяя окно лечения [3, 46].

Разрабатываются многочисленные препараты, включая иммунотерапевтические средства, инкапсулированные в липиды малые интерферирующие РНК, фосфородиамидатные морфолиноолигомеры (РМО), низкомолекулярные ингибиторы, аналоги противовирусных нуклеозидов и интерфероны, но пока радикального улучшения в лечении MVD нет²¹.

К настоящему времени нет других способов лечения MVD, одобренных регулирующими органами, кроме регидратации пероральными или внутривенными жидкостями, оксигенации и купирования определенных симптомов, которые улучшают выживаемость заболевших [29, 46, 47, 48].

Пока нет других методов управления вспышками MVD кроме раннего выявления случаев болезни и изоляции заболевших; отслеживания контактов заболевших людей; избегания контактов с животными-носителями; соблюдения надлежащей гигиены рук; использования безопасных методов захоронения погибших; а также формирования общественной осведомленности о факторах риска передачи MARV. Заболевший должен находиться в изолированной комнате с отрицательным давлением воздуха, а любой другой человек, входящий в комнату, должен надевать одноразовые халаты, перчатки и маски FFP2, чтобы снизить риск заражения. Рекомендуется всегда использовать однора-

зовые расходные материалы. Утилизируемый материал из комнаты пациента следует обрабатывать отдельно, а не утилизируемый материал следует очищать и дезинфицировать хлорсодержащими жидкостями [3].

Заключение

Научный потенциал, который сегодня можно противопоставить распространению МНГ, по своим возможностям мало отличается от используемого на момент открытия вируса в августе 1967 г. Анализ географической локализации и масштабов вспышек MVD показал, что они возникают отдельными и растянутыми во времени случаями болезни в открытых, сухих районах Восточной, юга Центральной Африки (в отличие от EBOV, эндемичного в дождевых лесах Центральной и Западной Африки). Ввозные случаи и лабораторные заражения были исключительно редкими и не давали длинных эпидемических цепочек, сопоставимых с распространением вирусов, вызывающих эпидемии гриппа или COVID-19. Особенностью вспышек MVD 2023–2024 гг. стало их появление на территориях южнее тех, где они встречались ранее (Экваториальная Гвинея, Руанда), однако и их масштаб был ограничен десятками случаев. По сравнению с предполагаемыми миллионами смертей, вызванных за эти годы ВИЧ/СПИДом только в странах Африки к югу от Сахары, MVD остается редкой инфекционной болезнью даже в эндемичных районах. Для России MARV может представлять опасность в случае завоза туристами, либо диверсионного применения в качестве биологического поражающего агента. Серьезную политическую опасность создаст запугивание MVD населения России и принуждение его к «вакцинации», как это было в начале пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг.

Из-за изменения климата существует риск появления новых эпидемических очагов MVD в Африке, что требует постоянного мониторинга эпидситуации и поиска первичного природного резервуара MARV. Но сегодня уже ясно, что его поиски среди позвоночных животных зашли в тупик. Их целесообразно переключить на простейшие и многоклеточные беспозвоночные организмы, с которыми MARV имеет симбиотические отношения. Они могут обитать в почве пещер, где находятся колонии летучих мышей *R. aegyptiacus*. Технически это возможно при использовании молекулярно-генети-

²¹ World Health Organization. Prioritizing disease for research and development in emergency contexts. 2018. Accessed October 30, 2023. URL: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergencycontexts> (дата обращения: 13.10.2024).

ческих методов для исследования образцов почвы, отобранных на территориях, где отмечается носительство вируса летучими мышами и вспышки болезни среди людей и обезьян.

Необходимо признать, что практических сдвигов в специфической профилактике MVD и ее лечении за годы, прошедшие от момента первой вспышки в 1967 г., не произошло. Это означает, что многое в патогене-

neze болезни еще неизвестно, и оно останется неизвестным, если патогенез болезни подогнать под известные шаблоны. В настоящее время эффективным способом сдерживания распространения MVD остаются: эпиднадзор; изоляция заболевших; обсервация людей, бывших с ними в контакте; и соблюдение специальной техники безопасности при работе с MARV, зараженными людьми и животными.

Ограничения исследования / Limitations of the study

Обусловлены анализом только англоязычных статей из полнотекстовых англоязычных научных журналов, доступных через сеть Интернет / The limitations of the study are stipulated by the analysis of the articles retrieved from full-text academic periodicals, written in English and available on the Internet.

Список источников / References

1. Guarner J, Zaki SR. Histopathology and immunohistochemistry in the diagnosis of bioterrorism agents. *J Histochem Cytochem*. 2006;54(1):3–11. <https://doi.org/10.1369/jhc.5R6756.2005>
2. Geissler E. *Biological and Toxin Weapons Today* (SIPRI Monograph Series) First Edition. Oxford University Press; 1986.
3. Mitu RA, Islam MR. The Current Pathogenicity and Potential Risk Evaluation of Marburg Virus to Cause Mysterious “Disease X” – An Update on Recent Evidences. *Environ Health Insights*. 2024;18:11786302241235809. <https://doi.org/10.1177/11786302241235809>
4. Lyu Y, Li W, Guo Q, Wu H. Mapping knowledge landscapes and emerging trends of Marburg virus: A text-mining study. *Heliyon*. 2024;10(8):e29691. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29691>
5. Gear JS, Cassel GA, Gear AJ, Trappler B, Clausen L, Meyers AM, et al. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. *Br Med J*. 1975;4(5995):489–93. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5995.489>
6. Brauburger K, Hume AJ, Mühlberger E, Olejnik J. Forty-five years of Marburg virus research. *Viruses*. 2012;4(10):1878–927. <https://doi.org/10.3390/v4101878>
7. Towner JS, Khristova ML, Sealy TK, Vincent MJ, Erickson BR, Bawiec DA, et al. Marburgvirus genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. *J Virol*. 2006;80(13):6497–516. <https://doi.org/10.1128/JVI.00069-06>
8. Mane Manohar MP, Lee VJ, Chinedum Odunukwe EU, Singh PK, Mpofo BS, Oxley Md C. Advancements in Marburg (MARV) Virus Vaccine Research with Its Recent Reemergence in Equatorial Guinea and Tanzania: A Scoping Review. *Cureus*. 2023;15(7):e42014. <https://doi.org/10.7759/cureus>
9. Rwagasore E, Mambo Muvunyi C, Butera Y, Nsanzimana S, Condo J. Rwanda's seven steps in seven days for managing Marburg virus. *Nature*. 2024;634(8034):545. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03328-y>
10. Srivastava S, Sharma D, Kumar S, Sharma A, Rijal R, Asija A, et al. Emergence of Marburg virus: a global perspective on fatal outbreaks and clinical challenges. *Front Microbiol*. 2023;14:1239079. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1239079>
11. Kuhn JH, Amarasinghe GK, Basler CF, Bavari S, Bukreyev A, Chandran K, et al. Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Filoviridae. *J Gen Virol*. 2019;100(6):911–912. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001252>
12. Volchkov VE, Jahrling PB. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations. *Arch Virol*. 2010;155(12):2083–103. <https://doi.org/10.1007/s00705-010-0814-x>
13. Suzuki Y, Gojobori T. The origin and evolution of Ebola and Marburg viruses. *Mol Biol Evol*. 1997;14(8):800–6. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a025820>

14. Alves DA, Glynn AR, Steele KE, Lackemeyer MG, Garza NL, Buck JG, et al. Aerosol exposure to the angola strain of marburg virus causes lethal viral hemorrhagic Fever in *Cynomolgus macaques*. *Vet Pathol*. 2010;47(5):831–51.
<https://doi.org/10.1177/0300985810378597>
15. Melito PL, Qiu X, Fernando LM, deVarenes SL, Beniac DR, Booth TF, et al. The creation of stable cell lines expressing Ebola virus glycoproteins and the matrix protein VP40 and generating Ebola virus-like particles utilizing an ecdysone inducible mammalian expression system. *J Virol Methods*. 2008;148(1–2):237–43.
<https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2007.12.004>
16. Cross RW, Mire CE, Feldmann H, Geisbert TW. Post-exposure treatments for Ebola and Marburg virus infections. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(6):413–34.
<https://doi.org/doi: 10.1038/nrd.2017.251>
17. Bray M, Paragas J. Experimental therapy of filovirus infections. *Antiviral Res*. 2002;54(1):1–17.
[https://doi.org/10.1016/s0166-3542\(02\)00005-0](https://doi.org/10.1016/s0166-3542(02)00005-0)
18. Reiter P, Turell M, Coleman R, Miller B, Maupin G, Liz J, et al. Field investigations of an outbreak of Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995: arthropod studies. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S148–54.
<https://doi.org/10.1086/514304>
19. Monath TP. Ecology of Marburg and Ebola viruses: speculations and directions for future research. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):S127–38.
<https://doi.org/10.1086/514281>
20. Peterson AT, Carroll DS, Mills JN, Johnson KM. Potential mammalian filovirus reservoirs. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(12):2073–81.
<https://doi.org/10.3201/eid1012.040346>
21. Townner JS, Amman BR, Sealy TK, Carroll SA, Comer JA, Kemp A, et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog*. 2009;5(7):e1000536.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000536>
22. Bajgar A, Krejčová G. On the origin of the functional versatility of macrophages. *Front Physiol*. 2023;14:1128984.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1128984>
23. Price CTD, Hanford HE, Al-Quadan T, Santic M, Shin CJ, Da'as MSJ, Abu Kwaik Y. Amoebae as training grounds for microbial pathogens. *mBio*. 2024;15(8):e0082724.
<https://doi.org/10.1128/mbio.00827-24>
24. Martines RB, Ng DL, Greer PW, Rollin PE, Zaki SR. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *J Pathol*. 2015;235(2):153–74.
<https://doi.org/10.1002/path.4456>
25. Dunn JD, Bosmani C, Barisch C, Raykov L, Lefrançois LH, Cardenal-Muñoz E, et al. Eat prey, live: *Dictyostelium discoideum* as a model for cell-autonomous defenses. *Front Immunol*. 2023;8:1906.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01906>
26. Husnik F, Tashyreva D, Boscaro V, George EE, Lukeš J, Keeling PJ. Bacterial and archaeal symbioses with protists. *Curr Biol*. 2021;31:R862–77.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.05.049>
27. Balczun C, Scheid PL. Free-Living Amoebae as Hosts for and Vectors of Intracellular Microorganisms with Public Health Significance. *Viruses*. 2017;9(4):65.
<https://doi.org/10.3390/v9040065>
28. Quek S, Hadermann A, Wu Y, De Coninck L, Hegde S, Boucher JR, et al. Diverse RNA viruses of parasitic nematodes can elicit antibody responses in vertebrate hosts. *Nat Microbiol*. 2024;9(10):2488–505.
<https://doi.org/10.1038/s41564-024-01796-6>
29. Abir MH, Rahman T, Das A, Etu SN, Nafiz IH, Rakib A, et al. Pathogenicity and virulence of Marburg virus. *Virulence*. 2022;13(1):609–33.
<https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2054760>
30. Takada A, Feldmann H, Ksiazek TG, Kawaoka Y. Antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection. *J Virol*. 2003;77(13):7539–44.
<https://doi.org/10.1128/jvi.77.13.7539-7544.2003>
31. Tirado SM, Yoon KJ. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease. *Viral Immunol*. 2003;16(1):69–86.
<https://doi.org/10.1089/088282403763635465>
32. Takada A, Watanabe S, Okazaki K, Kida H, Kawaoka Y. Infectivity-enhancing antibodies to Ebola virus glycoprotein. *J Virol*. 2001;75(5):2324–30.
<https://doi.org/10.1128/jvi.75.5.2324-2330.2001>

33. Takada A, Ebihara H, Feldmann H, Geisbert TW, Kawaoka Y. Epitopes required for antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection. *J Infect Dis.* 2007;196 Suppl 2:S347–56.
<https://doi.org/10.1086/520581>
34. Nakayama E, Tomabeche D, Matsuno K, Kishida N, Yoshida R, Feldmann H, et al. Antibody-dependent enhancement of Marburg virus infection. *J Infect Dis.* 2011;204(Suppl 3):S978–85.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jir334>
35. Thomas S, Smatti MK, Ouhtit A, Cyprian FS, Almaslamani MA, Thani AA, et al. Antibody-Dependent Enhancement (ADE) and the role of complement system in disease pathogenesis. *Mol Immunol.* 2022;152:172–82.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.11.010>
36. Sawant J, Patil A, Kurle S. A Review: Understanding Molecular Mechanisms of Antibody-Dependent Enhancement in Viral Infections. *Vaccines (Basel).* 2023;11(7):1240.
<https://doi.org/10.3390/vaccines11071240>
37. Amarante-Mendes GP, Adjemian S, Branco LM, Zanetti LC, Weinlich R, Bortoluci KR. Pattern Recognition Receptors and the Host Cell Death Molecular Machinery. *Front Immunol.* 2018;9:2379.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02379>
38. Khan MI, Nur SM, Adhami V, Mukhtar H. Epigenetic regulation of RNA sensors: Sentinels of immune response. *Semin Cancer Biol.* 2022:413–21.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.12.028>
39. Sibomana O, Kubwimana E. First-ever Marburg virus disease outbreak in Equatorial Guinea and Tanzania: An imminent crisis in West and East Africa. *Immun Inflamm Dis.* 2023;11(8):e980.
<https://doi.org/10.1002/iid3.980>
40. Mehedi M, Groseth A, Feldmann H, Ebihara H. Clinical aspects of Marburg hemorrhagic fever. *Future Virol.* 2011;6(9):1091–106.
<https://doi.org/10.2217/fvl.11.79>
41. Kortepeter MG, Dierberg K, Shenoy ES, Cieslak TJ. Medical Countermeasures Working Group of the National Ebola Training and Education Center's (NETEC) Special Pathogens Research Network (SPRN). Marburg virus disease: A summary for clinicians. *Int J Infect Dis.* 2020;99:233–42.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.042>
42. Munyeku-Bazitama Y, Edidi-Atani F, Takada A. Non-Ebola Filoviruses: Potential Threats to Global Health Security. *Viruses.* 2024;16(8):1179.
<https://doi.org/10.3390/v16081179>
43. Bettini A, Lapa D, Garbuglia AR. Diagnostics of Ebola virus. *Front Public Health.* 2023;11:1123024.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1123024>
44. Ashique S, Chaudhary V, Pal S, Panwar J, Kumar M, Pramanik S, et al. Marburg Virus- A Threat During SARS-CoV-2 Era: A Review. *Infect Disord Drug Targets.* 2023;23(5):e280223214111.
<https://doi.org/10.2174/1871526523666230228103845>
45. Jonkmans N, D'Acremont V, Flahault A. Scoping future outbreaks: a scoping review on the outbreak prediction of the WHO Blueprint list of priority diseases. *BMJ Glob Health.* 2021;6(9):e006623.
<https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006623>
46. Ahmed I, Salsabil L, Hossain MJ, Shahriar M, Bhuiyan MA, Islam MR. The recent outbreaks of Marburg virus disease in African countries are indicating potential threat to the global public health: Future prediction from historical data. *Health Sci Rep.* 2023;6(7):e1395.
<https://doi.org/10.1002/hsr2.1395>
47. Asad A, Aamir A, Qureshi NE, Bhimani S, Jatoti NN, Batra S, et al. Past and current advances in Marburg virus disease: a review. *Infez Med.* 2020;28(3):332–45. PMID: 32920568
48. Scarpa F, Bazzani L, Giovanetti M, Ciccozzi A, Benedetti F, Zella D, et al. Update on the Phylodynamic and Genetic Variability of Marburg Virus. *Viruses.* 2023;15(8):1721.
<https://doi.org/10.3390/v15081721>
49. Flaxman A, Sebastian S, Appelberg S, Cha KM, Ulaszewska M, Purushotham J, et al. Potent immunogenicity and protective efficacy of a multi-pathogen vaccination targeting Ebola, Sudan, Marburg and Lassa viruse. *PLoS Pathog.* 2024;20(6):e1012262.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012262>
50. Callaway E. Marburg virus outbreak: researchers race to test vaccines. *Nature.* 2023;614(7949):603.
<https://doi.org/10.1038/d41586-023-00468-5>

Вклад автора / Author contribution

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **М.В. Супотницкий** – разработка концепции статьи; сбор, анализ и система-

тизация научной литературы; написание статьи; **Н.В. Шачнева** – подготовка рисунков и редактирование текста / All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **M.V. Supotnitskiy** – elaboration of the concept of the paper; collection, analysis, and systematization of scientific literature; writing and edition of paper; **N.V. Shachneva** – preparation of drawings, editing of the text.

Сведения о рецензировании / Peer review information

Статья прошла двустороннее анонимное «слепое» рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе / The article has been doubleblind peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

Об авторе / Author

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр имени академика Н.Д. Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации, 111024, Российская Федерация, г. Москва, проезд Энтузиастов, д. 19.

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

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3193-1032>

Шачнева Наталья Владимировна. Научный сотрудник отдела.

Контактная информация автора: 27nc_l@mil.ru

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

27 Scientific Centre Named after Academician N.D. Zelinsky of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Entuziastov Passage, 19, Moscow 111024, Russian Federation.

Mikhail V. Supotnitskiy. Senior Researcher. Chief Specialist. Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3193-1032>

Natalia V. Shachneva. Researcher at the Department.

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

Contact person: Mikhail V. Supotnitskiy; 27nc_l@mil.ru



Проблема микотоксинов и подходы к ее решению

Е.Н. Ефременко✉, И.В. Лягин

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет
119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
✉ e-mail: elena_efremenko@list.ru

Основные моменты

Природные токсины микроскопических грибов (микотоксины) характеризуются широким структурным разнообразием и распространенностью источников их биосинтеза. Подходы к детоксификации микотоксинов основаны на применении физических, химических и биокаталитических методов.

Наиболее перспективным, эффективным и природоподобным способом детоксификации микотоксинов представляется их обработка микробными ферментами.

Актуальность – микотоксины представляют серьезную угрозу для жизни и здоровья людей, сельскохозяйственных животных и могут быть использованы для диверсионных и террористических актов.

Цель работы – провести анализ основных современных направлений детоксификации микотоксинов, уделив особое внимание биологическим (ферментативным) методам.

Источниковая база исследования. Преимущественно англоязычная научная литература, доступная через глобальную сеть Интернет, а также опубликованные экспериментальные исследования авторов.

Метод исследования. Аналитический.

Результаты. Кратко изложена текущая информация о структурах микотоксинов, продуцируемых микроскопическими грибами родов *Aspergillus*, *Fusarium* и *Penicillium*, и объектах для их накопления. Отмечены основные исследуемые способы физического и химического воздействия на микотоксины в средах различного химического состава. Более подробно проанализировано использование ферментов для детоксификации микотоксинов. Особое внимание уделено индивидуальным ферментам, способным катализировать конверсию разных по структуре микотоксинов в составе их смесей. Показано, что для повышения эффективности нейтрализации токсичного действия микотоксинов возможно успешное использование генетически соединенных в одну молекулу разных ферментов (создание фьюжен-белков) или применение смеси ферментов. Отдельно выделен большой потенциал в использовании ферментов, катализирующих детоксификацию микотоксинов при значениях pH ниже нейтральных.

Заключение. Для детоксификации одних и тех же микотоксинов имеются, по крайней мере, несколько разных ферментов, которые могут катализировать реакции с ними. Среди них фьюжен-белки, оксидоредуктазы (глюкозооксидазы, пероксидазы, лакказы). Использование компьютерных моделей и применение методов молекулярного моделирования в перспективе позволит получить ферментные препараты для детоксификации микотоксинов при разных значениях pH.

Ключевые слова: антидоты; биологическое оружие; оксидоредуктазы; рекомбинантные белки; сорбция; ферментативная обработка; химический гидролиз.

Для цитирования: Ефременко Е.Н., Лягин И.В. Проблема микотоксинов и подходы к ее решению. Вестник войск РХБ защиты. 2024;8(4):356–367. EDN:blxmfc.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-356-367>

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: Е.Н. Ефременко является членом редколлегии с 2019 г. Это не повлияло на процесс рецензирования и его результаты.

Финансирование: Работа была выполнена в рамках гранта РНФ (23-14-00092).

Поступила 28.08.2024 г. После доработки 30.09.2024 г. Принята к публикации 27.12.2024 г.

© Е.Н. Ефременко, И.В. Лягин, 2024

Journal of NBC Protection Corps. 2024. V. 8. No 4

The Problem of Mycotoxins and Approaches to Its Solution

Elena N. Efremenko✉, Ilya V. Lyagin

Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University,
Lenin Hills, 1/3, 119991 Moscow, Russian Federation
✉ e-mail: elena_efremenko@list.ru

Highlights

Mycotoxins are characterized by wide structural diversity and variety of origins.

Various physical and chemical methods are tried for neutralization of mycotoxins.

Enzymatic treatment looks like nature-like and efficient method of detoxification.

Recombinant and fusion enzymes catalyze the detoxification of mixed mycotoxins.

Relevance. Mycotoxins are easily produced by widely spread fungi and possess serious danger for life and wellbeing of humans, as well as farm animals and can be used for sabotage and terrorist acts.

The purpose of the work is analysis of the main up-to-date trends in mycotoxin detoxification, paying special attention to biological (enzymatic) methods.

The source base of the research is mainly English-language scientific literature available via the global Internet network, as well as the authors' own published experimental studies.

The research method is analytical.

Results. The current information on the structures of mycotoxins produced by microscopic fungi of the genera *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Penicillium*, and the objects for their accumulation is summarized. The main investigated methods of physical and chemical effects on mycotoxins in media of various chemical composition are noted. The use of enzymes for the detoxification of mycotoxins is analyzed in more detail. Special attention is paid to individual enzymes capable of catalyzing the conversion of structurally diverse mycotoxins in their mixtures. It is indicated that in order to increase the effectiveness of neutralizing the toxic effects of mycotoxins, it is possible to successfully use different enzymes genetically combined into one molecule (creating fusion proteins) or using a mixture of enzymes. There is a great potential in the use of enzymes that catalyze the detoxification of mycotoxins, possessing different mechanisms of action, at pH values below neutral.

Conclusions. For detoxification of the same mycotoxins, there are at least several different enzymes that can catalyze reactions with them. Among them are fusion proteins, oxidoreductases (glucose oxidase, peroxidase, laccase). The use of computer models and the application of molecular modeling methods will allow us to obtain enzyme preparations for detoxification of mycotoxins at different pH values.

Keywords: antidotes; biological warfare agents; chemical hydrolysis; enzymatic treatment; oxidoreductases; recombinant proteins; sorption

For citation: Efremenko E.N., Lyagin I.V. The Problem of Mycotoxins and Approaches to Its Solution. *Journal of NBC Protection Corps.* 2024;8(4):356–367. EDN:blxmfc.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-356-367>

Financial disclosure: The authors have no financial interests in the submitted materials or methods.

Conflict of interest statement: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The work was realized within Grant of Russian Science Foundation (23-14-00092).

Received August 28, 2024. Revised September 30, 2024. Accepted December 27, 2024

Микотоксины составляют большую группу вторичных метаболитов микроскопических грибов, поражающих сельскохозяйственную продукцию (рисунок 1, таблица 1) [1–5]. При этом у грибов есть свои префе-

ренции по синтезу отдельных микотоксинов при поражении определенных видов субстратов (таблица 2).

Микотоксины являются высокостабильными соединениями, не разлагающимися

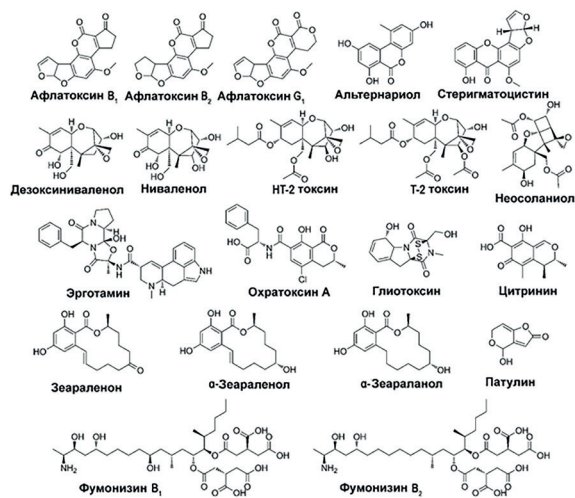


Рисунок 1 – Химические структуры микотоксинов, наиболее часто выявляемых в сельскохозяйственном сырье, кормах и продуктах питания. Рисунок подготовлен авторами на основе опубликованных данных [1–5]
Figure 1: Chemical structures of mycotoxins, most often detected in agricultural raw materials, feed and food products. The picture was prepared by the authors on the basis of published data [1–5]

даже при высоких температурах, поэтому их можно обнаружить в термически обработанных пищевых продуктах. Эти соединения представляют серьезную опасность для человека и животных, обладают канцерогенным, иммунодепрессивным и тератогенным эффектами, вызывая различные виды острых и хронических заболеваний (таблица 1).

Микотоксины представляют собой серьезную проблему для обеспечения химической и биологической безопасности личного состава Вооруженных Сил и населения Российской Федерации, так как могут контаминировать пищевые продукты и корма сельскохозяйственных животных, вызывая массовые отравления. Поскольку эти микотоксины могут быть легко наработаны в больших количествах и обладают высокой стабильностью, их можно рассеивать различными способами (с пылью, каплями воды, аэрозолями, дымом, ракетами, артиллерийскими минами и портативными аэрозольными генераторами), то они обладают высоким потенциалом в качестве поражающих агентов биологического оружия [6–10].

Микотоксины – низкомолекулярные токсичные метаболиты преимущественно

Таблица 1 – Наиболее часто обнаруживаемые микотоксины в различных сельскохозяйственных продуктах
Table 1: The most frequently detected mycotoxins in various agricultural products

Микотоксины и их продуценты / Mycotoxins and their producers	Объекты загрязнения / Pollution objects	Токсичный эффект / Toxic effect
Афлатоксины (AF) / Aflatoxins (AF)		
<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. nigrus</i> , <i>A. parasiticus</i> , <i>A. pseudotamarii</i>	Зерновые, табак, арахис, фисташки, маниока, семена хлопчатника и масличных культур, молоко / <i>Cereals, tobacco, peanuts, pistachios, cassava, cottonseeds, oilseeds, milk</i>	Повреждение печени, генотоксичность, канцерогенность, онкогенная иммуносупрессия / <i>Liver damage, genotoxicity, carcinogenicity, oncogenic immunosuppression</i>
Охратоксин А / Ochratoxin A		
<i>A. alliaceus</i> , <i>A. auricomus</i> , <i>A. carbonarius</i> , <i>A. glaucus</i> , <i>A. melleus</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. ochraceus</i> , <i>Penicillium cyclopium</i> , <i>P. verrucosum</i> , <i>P. viridicatum</i>	Зерновые, виноград, смородина, орехи, сухофрукты, кофе, какао, специи, красное вино / <i>Cereals, grapes, currants, nuts, dried fruits, coffee, cocoa, spices, red wine</i>	Повреждение почек, генотоксичность, иммуносупрессия / <i>Kidney damage, genotoxicity, immunosuppression</i>
Зеараленон / Zearalenone		
<i>Fusarium culmorum</i> , <i>F. crookwellense</i> , <i>F. equiseti</i> , <i>F. graminearum</i> , <i>F. porotrichioide</i>	Зерновые, грецкие орехи / <i>Cereals, walnuts</i>	Эстрогенный, снижение репродуктивной функции / <i>Estrogenic, decreased reproductive function</i>
Дезоксиниваленол / Deoxynivalenol		
<i>F. culmorum</i> , <i>F. graminearum</i>	Зерновые, хмель / <i>Cereals, hops</i>	Желудочно-кишечные расстройства, снижение репродуктивной функции, иммунодепрессивное действие, нейрохимические нарушения в головном мозге / <i>Gastrointestinal disorders, decreased reproductive function, immunosuppressive effects, neurochemical disturbances in the brain</i>

Продолжение таблицы 1

Микотоксины и их продуценты / Mycotoxins and their producers	Объекты загрязнения / Pollution objects	Токсичный эффект / Toxic effect
Фумонизины / Fumonisin		
<i>F. anthophilum</i> , <i>F. dlamini</i> , <i>F. oniliforme</i> , <i>F. napiformel</i> , <i>F. nygama</i> , <i>F. proliferatum</i> , <i>F. verticillioides</i>	Зерновые, бобовые, спаржа / <i>Cereals, legumes, asparagus</i>	Повреждение центральной нервной системы, поражение печени, генотоксичность, иммунотоксичность / <i>Central nervous system damage, liver damage, genotoxicity, immunotoxicity</i>
Патулин / Patulin		
<i>Penicillium expansum</i> , <i>P. griseofulvum</i> , <i>Aspergillus</i> sp., <i>Byssoschlamys</i> sp.	Яблоки, груши, виноград, вишня, черника, злаки, зелень / <i>Apples, pears, grapes, cherries, blueberries, cereals, greens</i>	Повреждение центральной нервной системы / <i>Damage to the central nervous system</i>
Примечание. Таблица составлена авторами на основе литературных данных [1–5]. Note. The table was compiled by the authors based on the literature data [1–5].		

синтезируются грибами таких родов, как *Aspergillus*, *Fusarium* и *Penicillium* (таблица 1) [11, 12]. Загрязнение пищевых продуктов и кормов происходит в процессе подготовки урожая к его сбору, при его транспортировке, в ходе послеуборочной обработки и получения пищевых полуфабрикатов [13, 14].

Более 400 микотоксинов уже выявлены и исследованы, при этом установлено, что при поражении людей и животных микотоксины вызывают некроз тканей, оказывают нефро- и гепатотоксичный эффект, вызывать неврологические расстройства, рак и смерть в тяжелых случаях [11, 15, 16]. Наиболее токсичными и трудно определяемыми среди микотоксинов являются афлатоксины и охратоксин А [13, 17–22].

Цель работы – провести анализ основных современных направлений детоксификации микотоксинов, уделив особое внимание биологическим (ферментативным) методам.

Источниковая база исследования – преимущественно англоязычная научная литература, доступная через глобальную сеть Интернет, а также опубликованные экспериментальные исследования авторов.

Метод исследования – аналитический.

Физические и химические методы детоксификации микотоксинов

Основные физические методы детоксификации микотоксинов, представлены на рисунке 2.

Основные химические методы детоксификации микотоксинов изложены в работах [31–33] и обобщены в таблице 2 [5].

Физические методы (микроволновая обработка, обработка холодной плазмой¹, гамма-облучение, термообработка и др.) и химические подходы к детоксикации микотоксинов могут снижать загрязнение микотоксинами разных сред до безопасного уровня, но и они могут приводить к значительным модификациям в обрабатываемых субстратах – изменять их цвет, вкус, текстуру и содержание питательных веществ [23, 26, 27, 30, 34]. Кроме того, большинство микотоксинов обладают химическими и термическими свойствами, обеспечивающими им стабильность при традиционной обработке пищевых продуктов, включая стерилизацию [24, 25].

Помимо химических методов, перечисленных в таблице 2 и направленных на де-



Рисунок 2 – Основные физические методы воздействия на различные среды и субстраты, содержащие микотоксины. Рисунок подготовлен авторами на основе опубликованных данных [23–30]

Figure 2: The main physical methods of exposure to various media and substrates containing mycotoxins. The picture was prepared by the authors on the basis of published data [23–30]

¹ Холодная плазма или неравновесная плазма – это плазма, которая не находится в термодинамическом равновесии, поскольку температура электронов намного выше температуры тяжелых частиц (ионов и нейтральных атомов).

Таблица 2 – Эффективность различных химических методов детоксификации микотоксинов в составе субстратов, сложных по своему составу
Table 2: Effectiveness of various chemical methods of mycotoxin detoxification in complex substrate

Микотоксины / <i>Mycotoxins</i>	Объекты, зараженные микотоксинами / <i>Contaminated objects</i>					
	Зерновые / <i>Cereals</i>		Яблоки / <i>Apples</i>	Виноград / <i>Grapes</i>	Какао бобы / <i>Cacao beans</i>	Зерна кофе / <i>Coffee beans</i>
Трихотецены / <i>Trichothecenes</i>	2	1, 3, 4, 5	–	–	–	–
Эрготамин / <i>Ergotamine</i>	2, 3		–	–	–	–
Охратоксин А / <i>Ochratoxin A</i>	1, 2, 3	4 5	–	2, 4, 5 1, 3	–	2 3, 5 4
Зеараленон / <i>Zearalenone</i>	2, 3, 5	1 4	–	–	–	–
Афлатоксины / <i>Aflatoxins</i>	1, 2, 3, 4, 5		–	–	2 3, 4, 5	2, 3, 4, 5
Патулин / <i>Patulin</i>	–		1, 2, 5 3	–	–	–
Фумонизины / <i>Fumonisin</i> s	1, 2, 3	4, 5	–	–	–	–

Примечание.

Способы удаления микотоксинов обозначены цифрами: 1 – кислотный гидролиз, 2 – щелочной гидролиз, 3 – окисление; 4 – восстановление; 5 – аммонизация. Цвета: красный – реакция невозможна или нецелесообразна в связи с потерей продукции своей кондиции; желтый – реакция идет медленно, не имеет практического значения; зеленый – продемонстрирована экспериментально; «–» – отсутствие заражений субстратов соответствующими микотоксинами или информации о попытках обработки.

Таблица составлена авторами на основе литературных данных [5].

Note.

The methods of mycotoxin removal are designated by numbers: 1, acid hydrolysis; 2, alkaline hydrolysis; 3, oxidation; 4, reduction; 5, ammoniation. Colors: red, the reaction is impossible or impractical due to the loss of the product's properties; yellow, the reaction is slow and has no practical significance; green, demonstrated experimentally; –, no contamination of substrates with the corresponding mycotoxins or information on attempts at processing.

The table was compiled by the authors based on the literature data [5].

токсификацию микотоксинов в разных средах, сегодня рассматриваются добавки, предотвращающие накопление микотоксинов в этих средах. Среди них: полифенолы и флавоноиды; магнитные материалы и наночастицы; природные эфирные масла; различные антифунгальные препараты; сорбенты; химические добавки, ингибирующие экспрессию генов, ответственных за биосинтез этих токсинов и накопление грибной биомассы; вызывающие окислительную модификацию микотоксинов или окисление ключевых биополимеров, необходимых для построения клеточных стенок и мембран грибов [35–45]. Однако такое воздействие не является специфичным и его трудно контролировать.

Биологические методы детоксификации микотоксинов

Среди биологических методов детоксификации микотоксинов в условиях *in vitro* и *in vivo* особое место занимает ферментативный катализ [46–49].

Отличительная черта ферментативной детоксификации – специфичность действия биокатализаторов [50–53]. Чем более широкий спектр возможных субстратов-мико-

токсинов для воздействия биокатализаторов, тем более перспективным является их практическое применение. Введение одного фермента, характеризующегося возможностью катализа реакций с разными микотоксинами, позволяет избежать необходимости применения нескольких ферментов для детоксификации обрабатываемых сред и подбора условий для совмещения катализа под действием этих ферментов, а также существенно снизить затраты на их получение (рисунки 3).

Применение смесей ферментов для удаления микотоксинов может рассматриваться в качестве эффективного способа решения проблемы их детоксификации на практике [53].

Для стабилизации ферментов в таких средах, где присутствуют смеси микотоксинов, могут эффективно использоваться различные молекулы-стабилизаторы, способные привносить значительную антифунгальную активность и повышать каталитическую эффективность действия обсуждаемых ферментов [54].

Еще одним эффективным решением проблемы получения и применения каталитически активных ферментов, участвующих в реакциях детоксификации микотоксинов,

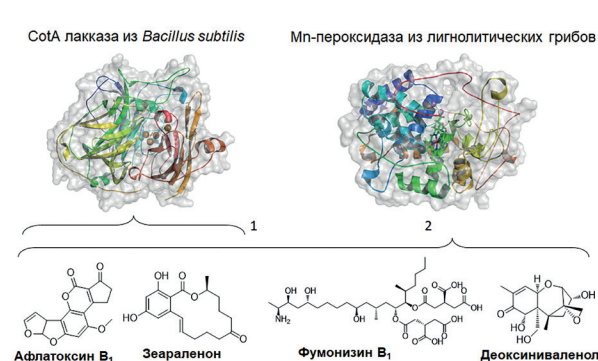


Рисунок 3 – Примеры ферментов, которые могут катализировать детоксификацию нескольких микотоксинов. Рисунок подготовлен авторами на основе опубликованных данных [51, 52]. Структуры ферментов приведены согласно рентгеноструктурным данным, депонированным в базе данных Protein Data Bank (PDB, <https://www.rcsb.org>)

Figure 3: Examples of enzymes that can catalyze the detoxification of several mycotoxins. The picture was prepared by the authors on the basis of published data [51, 52]. Structures of the enzymes are presented according to XRD data deposited in Protein Data Bank (PDB, <https://www.rcsb.org>)

является конструирование рекомбинантных *фьюжен-белков*, генетически объединяющих биосинтез разных ферментов, катализирующих трансформацию различных микотоксинов, в одну общую молекулу, и их штаммов-продуцентов [58–61] (рисунок 4).

Особый интерес представляют оксидоредуктазы, активные при пониженных значениях pH по отношению к микотоксинам (таблица 3).

Таблица 3 – Известные из литературы примеры оксидоредуктаз, проявляющих активность в отношении микотоксинов при pH ниже нейтральных значений

Table 3: Examples of oxidoreductases known from the literature that are active against mycotoxins at pH which are lower than neutral values

Микотоксины / Mycotoxins	pH _{опт} / pH _{opt}	Фермент / Enzyme	Источник / Source
Афлатоксин В ₁ / Aflatoxin B ₁	6,0	Глюкозооксидаза из <i>Aspergillus niger</i> , иммобилизованная на композите, содержащем наночастицы Fe ₃ O ₄ и металлоорганическое каркасное соединение / Glucose oxidase from <i>Aspergillus niger</i> immobilized on composite containing Fe ₃ O ₄ nanoparticles and metal-organic framework	[62, 63]
Зеараленон / Zearalenone			
Охратоксин А / Ochratoxin A			
Зеараленон / Zearalenone	6,8	Пероксидаза 1АТJ из хрена <i>Armoracia rusticana</i> / Horseradish peroxidase 1АТJ from <i>Armoracia rusticana</i>	[64]
Охратоксин А / Ochratoxin A			
Афлатоксин В ₁ / Aflatoxin B ₁	5,0		[65]

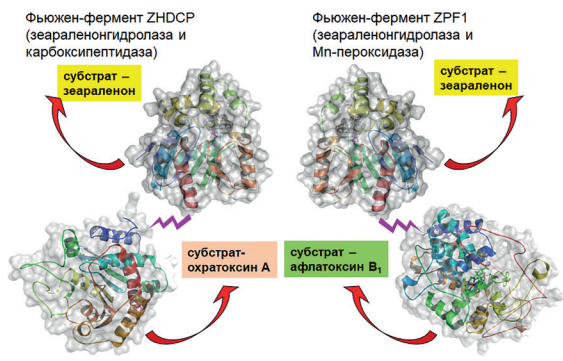


Рисунок 4 – Примеры фьюжен-ферментов, сконструированных для детоксификации разных микотоксинов. Рисунок подготовлен авторами на основе опубликованных данных [55–57]

Figure 4: Examples of fusion enzymes designed to detoxify various mycotoxins. The picture was prepared by the authors on the basis of published data [55–57]

Среди них следует отметить глюкозооксидазу [63, 64], пероксидазу [65, 66] и лакказу [67–68]. Все они могут катализировать химическую модификацию(и) структурно разнообразных микотоксинов (таблица 3).

Как следует из данных, представленных в таблице 3, для детоксификации одних и тех же микотоксинов есть, по крайней мере, несколько разных ферментов, которые могут катализировать реакции с ними.

Более широкая субстратная специфичность некоторых ферментов, например, пероксидаз и лакказ (в среднем активность имеет величину нмоль/(ч×мг белка)), может компенсироваться низкой удельной актив-

Продолжение таблицы 3

Микотоксины / Mycotoxins	pH _{опт} / pH _{opt}	Фермент / Enzyme	Источник / Source
Афлатоксин В ₁ / Aflatoxin B ₁	6,5	Лакказа 1KYA из <i>Trametes versicolor</i> / Laccase 1KYA from <i>Trametes versicolor</i>	[66]
Афлатоксин G ₂ / Aflatoxin G ₂			
Дезоксиниваленол / Deoxynivalenol	5,0		[67]
Афлатоксин В ₁ / Aflatoxin B ₁	5,7		[68]
Афлатоксин В ₂ / Aflatoxin B ₂			
Афлатоксин G ₁ / Aflatoxin G ₁			
Афлатоксин G ₂ / Aflatoxin G ₂			

ностью по сравнению с высокоактивными образцами ферментов (до ммоль/(ч×мг белка)), но имеющими ограниченный спектр субстратов [49]. Это означает, что для некоторых ферментов может быть достигнут компромисс между достаточно широким спектром субстратов [69] и хорошими скоростями их конверсии.

Для выявления возможных партнеров для этих ферментов в составе биомолекулярных комплексов, стабилизирующих их активность при пониженных значениях pH, применение методов молекулярного моделирования представляется весьма привлекательным и эффективным [70]. Например, оно позволяет исследовать отдельные биокаталитические системы [54], а также извлекать их из баз данных [71].

На основе такого прогноза в последующих экспериментах *in vitro* становится довольно легко комбинировать отобранных партнеров. Хотя существует вероятность ложноположительных и/или ложноотрицательных предсказаний, их можно еще больше минимизировать, когда (если) будет накоплено достаточно много эмпирических данных и будут получены нужные компьютерные модели [72]. Однако именно таким путем могут быть получены в перспективе ферментные

антидоты для детоксификации разных микотоксинов при разных значениях pH.

Заключение

До сих пор ни одна из инновационных стратегий не достигла 100 % эффективности и не стала универсальной для детоксификации всех сред и микотоксинов как объектов воздействия. Действие химических и физических методов инактивации микотоксинов не является специфичным и его эффективность трудно контролировать. Более эффективным решением проблемы их инактивации может быть применение каталитически активных ферментов, участвующих в реакциях детоксификации микотоксинов. Для детоксификации одних и тех же микотоксинов есть, по крайней мере, несколько разных ферментов, которые могут катализировать реакции с ними. Среди них рекомбинантные фьюжен-белки (генетически соединенные в одну молекулу разные ферменты), оксидоредуктазы (глюкозооксидазы, пероксидазы, лакказы). Использование компьютерных моделей и применение методов молекулярного моделирования в перспективе позволит получить ферментные антидоты для детоксификации микотоксинов при разных значениях pH.

Ограничения исследования / Limitations of the study

Данный аналитический обзор имеет ряд ограничений, а именно: 1) в качестве источников рассмотрены лишь англоязычные статьи или переводные варианты (например, русскоязычных статей); 2) рассматриваемые работы опубликованы в открытых источниках, индексируемых Google, Scopus, Web of Science, eLibrary; 3) не было введено критерия на исключение работ из рассмотрения ввиду недостоверности, невоспроизводимости, необъективности и т.д. представленных в них данных. / This analytical review has several limitations, namely: (1) only English language articles and those translated to English (e.g., Russian language studies) were considered; (2) the considered works were published in open sources indexed by Google, Scopus, Web of Science, eLibrary; (3) the criterion on exclusion of articles from consideration (due to data uncertainty, irreproducibility, preconception, etc.).

Список источников/References

1. Alshannaq A, Yu JH. Occurrence, toxicity, and analysis of major mycotoxins in food. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(6):632.
<https://doi.org/10.3390/ijerph14060632>
2. Zain ME. Impact of mycotoxins on humans and animals. *J Saudi Chem Society*. 2011;15:129–44.
<https://doi.org/10.1016/J.JSCS.2010.06.006>
3. Da Rocha MEB, Freire FDO, Maia FBF, Guedes MIF, Rondina D. Mycotoxins and their effects on human and animal health. *Food Control*. 2014;136:159–65.
<https://doi.org/10.1016/J.FOODCONT.2013.08.021>
4. Islam T, Danishuddin TNT, Matin MN, Barai HR, Haque MA. Resistance mechanisms of plant pathogenic fungi to fungicide, environmental impacts of fungicides, and sustainable solutions. *Plants*. 2024;13(19):2737.
<https://doi.org/10.3390/plants13192737>
5. Karlovsky P, Suman M, Berthiller F, De Meester J, Eisenbrand G, Perrin I, et al. Impact of food processing and detoxification treatments on mycotoxin contamination. *Mycotoxin Res*. 2016;32:179–205.
<https://doi.org/10.1007/s12550-016-0257-7>
6. Venkataramana M, Chandranayaka S, Prakash HS, Niranjana SR. Mycotoxins Relevant to Biowarfare and Their Detection. In: Gopalakrishnakone P, Eds, *Biological Toxins and Bioterrorism*. Dordrecht: Toxinology. Springer; 2014.
https://doi.org/10.1007/978-94-007-6645-7_32-1
7. Casadevall A, Pirofski L-A. The weapon potential of human pathogenic fungi. *Medical Mycology*. 2006; 44(8):689–96.
<https://doi.org/10.1080/13693780600928503>
8. Zhang X, Kuča K, Dohnal V, Dohnalová L, Wu Q, Wu C. Military potential of biological toxins. *J Appl Biomed*. 2014;12(2):63–77.
<https://doi.org/10.1016/j.jab.2014.02.005>
9. Ludovici GM, Cenciarelli O, Carestia M, Gabbarini V, Malizia A, Gaudio P. Mycotoxins: A New Concern for Biosecurity? *Biomed Prevention*. 2017;3:140–2.
10. Ruggeberg KG, O'Sullivan P, Kovacs TJ, Dawson K, Capponi VJ, Chan PP, et al. Hemoadsorption Improves Survival of Rats Exposed to an Acutely Lethal Dose of Aflatoxin B₁. *Sci Rep*. 2020;10:799.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-57727-y>
11. Adebo OA, Molelekoa T, Makhuvele R, Adebisi JA, Oyedele AB, Gbashi S, et al. A review on novel non-thermal food processing techniques for mycotoxin reduction. *Intern J Food Sci Technol*. 2021;56(1):13–27.
<https://doi.org/10.1111/ijfs.14734>
12. Moretti A, Pascale M, Logrieco AF. Mycotoxin risks under a climate change scenario in Europe. *Trends Food Sci Technol*. 2019;84:38–40.
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.03.008>
13. Emmanuel KT, Els VP, Bart H, Evelyne D, Els VH, Els D. Carry-over of some *Fusarium* mycotoxins in tissues and eggs of chickens fed experimentally mycotoxin-contaminated diets. *Food Chem Toxicol*. 2020;145:111715.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111715>
14. Gavahian M, Sheu SC, Magnani M, Mousavi Khaneghah A. Emerging technologies for mycotoxins removal from foods: Recent advances, roles in sustainable food consumption, and strategies for industrial applications. *J Food Process Preserv*. 2021; e15922.
<https://doi.org/10.1111/jfpp.15922>
15. Milicevic D, Nesic K, Jaksic S. Mycotoxin contamination of the food supply chain – implications for one health programme. *Procedia Food Sci*. 2015;5:187–90.
<https://doi.org/10.1016/j.profoo.2015.09.053>
16. Luo Y, Liu X, Li J. Updating techniques on controlling mycotoxins – A review. *Food Control*. 2018;89:123–32.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2018.01.016>
17. Hamad GM, Mohdaly AAA, El-Nogoumy BA, Ramadan MF, Hassan SA, Zeitoun AM. Detoxification of aflatoxin B₁ and ochratoxin A using *Salvia farinacea* and *Azadirachta indica* water extract and application in meat products. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2021;193(10):3098–120.
<https://doi.org/10.1007/s12010-021-03581-1>
18. Bangar SP, Sharma N, Kumar M, Ozogul F, Purewal SS, Trif M. Recent developments in applications of lactic acid bacteria against mycotoxin production and fungal contamination. *Food Biosci*. 2021;44:101444.
<https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101444>

19. Gacem MA, Ould E, Hadj-Khelil A. Toxicology, biosynthesis, bio-control of aflatoxin and new methods of detection. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2016;6(9):808–14.
<https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.07.012>
20. Thiye VC, Keyster M, Katti KV. Sustainable Nanotechnology: Mycotoxin Detection and Protection. *Nanobiotechnology Applications in Plant Protection.* 2018;323–49.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-91161-8_12
21. Rai M, Jogee PS, Ingle AP. Emerging nanotechnology for detection of mycotoxins in food and feed. *Int J Food Sci Nutr.* 2015;66(4):363–70.
<https://doi.org/10.3109/09637486.2015.1034251>
22. Bhardwaj H, Rajesh SG. Recent advances in nanomaterials integrated immunosensors for food toxin detection. *J Food Sci Technol.* 2022;59(1):12–33.
<https://doi.org/10.1007/s13197-021-04999-5>
23. Luo Y, Zhou Z, Yue T. Synthesis and characterization of nontoxic chitosan-coated Fe₃O₄ particles for patulin adsorption in a juice-pH simulation aqueous. *Food Chem.* 2017;221, 317–23.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.008>
24. Xue Z, Zhang Y, Yu W, Zhang J, Wang J, Wan F, et al. Recent advances in aflatoxin B₁ detection based on nanotechnology and nanomaterials-A review. *Anal Chim Acta.* 2019;1069:1–27.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.04.032>
25. Haque MA, Wang Y, Shen Z, Li X, Saleemi M.K, He C. Mycotoxin contamination and control strategy in human, domestic animal and poultry: A review. *Microbial Pathogenesis.* 2020;142:104095.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104095>
26. Zhang ZH, Wang LH, Zeng XA, Han Z, Brennan CS. Non-thermal technologies and its current and future application in the food industry: a review. *Int J Food Sci Technol.* 2019;54(1):1–13.
<https://doi.org/10.1111/ijfs.13903>
27. Okeke CA, Ezekiel CN, Sulyok M, Ogunremi OR, Ezeamagu CO, Šarkanj B, et al. Traditional processing impacts mycotoxin levels and nutritional value of ogi – A maize-based complementary food. *Food Control.* 2018;86:224–33.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2017.11.021>
28. Mokhtarian M, Tavakolipour H, Bagheri F, Oliveira CAF, Corassin CH, Khaneghah AM. Aflatoxin B₁ in the Iranian pistachio nut and decontamination methods: A systematic review. *Quality Assurance and Safety of Crops and Foods.* 2020;12(4):15–25.
<https://doi.org/10.15586/qas.v12i4.784>
29. Sen Y, Onal-Ulusoy B, Mutlu M. Detoxification of hazelnuts by different cold plasmas and gamma irradiation treatments. *Innovative Food Science and Emerging Technologies.* 2019;54:252–59.
<https://doi.org/10.1016/j.ifset.2019.05.002>
30. Wielogorska E, Ahmed Y, Meneely J, Graham WG, Elliott CT, et al. A holistic study to understand the detoxification of mycotoxins in maize and impact on its molecular integrity using cold atmospheric plasma treatment. *Food Chemistry.* 2019;301:125281.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125281>
31. Zhang Y, Li M, Liu Y, Guan E, Bian K. Reduction of aflatoxin b₁ in corn by water-assisted microwaves treatment and its effects on corn quality. *Toxins.* 2020;12(9):605.
<https://doi.org/10.3390/toxins12090605>
32. Jebali A, Yasini Ardakani SA, Sedighi N, Hekmatimoghaddam S. Nanocellulose conjugated with retinoic acid: its capability to adsorb aflatoxin B₁. *Cellulose.* 2015;22(1):363–72.
<https://doi.org/10.1007/s10570-014-0475-0>
33. Kiš M, Milošević S, Vulić A, Herceg Z, Vukušić T, Pleadin J. Efficacy of low pressure DBD plasma in the reduction of T-2 and HT-2 toxin in oat flour. *Food Chemistry.* 2020;316:126372.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126372>
34. Chen X, Qiu Y, Zhang J, Guo Y, Ding Y, Lyu F. Degradation efficiency and products of deoxynivalenol treated by cold plasma and its application in wheat. *Food Control.* 2022;136:108874.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.108874>
35. Ahmed OS, Tardif C, Rouger C, Atanasova V, Richard-Forget F, Waffo-Tégou P. Naturally occurring phenolic compounds as promising antimycotoxin agents: Where are we now? *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2022;21(2):1161–97.
<https://doi.org/10.1111/1541-4337.12891>
36. Cai J, Yan R, Shi J, Chen J, Long M, Wu W, et al. Antifungal and mycotoxin detoxification ability of essential oils: A review. *Phytotherapy Research.* 2022;36(1):62–72.
<https://doi.org/10.1002/ptr.7281>

37. Chtioui W, Balmas V, Delogu G, Migheli Q, Oufensou S. Bioprospecting phenols as inhibitors of trichothecene-producing *Fusarium*: sustainable approaches to the management of wheat pathogens. *Toxins*. 2022;14(2):72.
<https://doi.org/10.3390/toxins14020072>
38. Diao E, Ma K, Qian S, Zhang H, Xie P, et al. Removal of patulin by thiol-compounds: A review. *Toxicon*. 2022;205:31–7.
<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2021.11.010>
39. Guimarães A, Venâncio A. The potential of fatty acids and their derivatives as antifungal agents: a review. *Toxins*. 2022;14(3):188.
<https://doi.org/10.3390/toxins14030188>
40. Telles AC, Kupski L, Furlong EB. Phenolic compound in beans as protection against mycotoxins. *Food Chemistry*. 2017;214:293–9.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.07.079>
41. Zahoor M, Ali Khan F. Aflatoxin B1 detoxification by magnetic carbon nanostructures prepared from maize straw. *Desalination and Water Treatment*. 2016;57(25):11893–903.
<https://doi.org/10.1080/19443994.2015.1046147>
42. Mutlu-Ingok A, Devocioglu D, Dikmetas DN, Karbancioglu-Guler F, Capanoglu E. Antibacterial, antifungal, antimycotoxigenic, and antioxidant activities of essential oils: An updated review. *Molecules*. 2020;25(20):4711.
<https://doi.org/10.3390/molecules25204711>
43. Hu Y, Zhang J, Kong W, Zhao G, Yang M. Mechanisms of antifungal and anti-aflatoxigenic properties of essential oil derived from turmeric (*Curcuma longa* L.) on *Aspergillus flavus*. *Food Chemistry*. 2017;220:1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.179>
44. Efremenko E, Aslanli A, Stepanov N, Senko O, Maslova O. Various biomimetics, including peptides as antifungals. *Biomimetics*. 2023;8:513.
<https://doi.org/10.3390/biomimetics8070513>
45. Lyagin I, Aslanli A, Domnin M, Stepanov N, Senko O, Maslova O, Efremenko E. Metal nanomaterials and hydrolytic enzyme-based formulations for improved antifungal activity. *Int J Mol Sci*. 2023;24:11359.
<https://doi.org/10.3390/ijms241411359>
46. Liu L, Xie M, Wei D. Biological detoxification of mycotoxins: Current status and future advances. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1064.
<https://doi.org/10.3390/ijms23031064>
47. Ben Taheur F, Kouidhi B, Al Qurashi YMA, Ben Salah-Abbès J, Chaieb K. Review: Biotechnology of mycotoxins detoxification using microorganisms and enzymes. *Toxicon*. 2019;160:12–22.
<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.02.001>
48. Perczak A, Goliński P, Bryła M, Waśkiewicz A. The efficiency of lactic acid bacteria against pathogenic fungi and mycotoxins. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2018;69(1):32–45.
<https://doi.org/10.2478/aiht-2018-69-3051>
49. Lyagin I, Efremenko E. Enzymes for detoxification of various mycotoxins: Origins and mechanisms of catalytic Action. *Molecules*. 2019;24:2362.
<https://doi.org/10.3390/molecules24132362>
50. Wang Y, Chen Y, Jiang L, Huang H. Improvement of the enzymatic detoxification activity towards mycotoxins through structure-based engineering. *Biotechnol Adv*. 2022;56:107927.
<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2022.107927>
51. Wang X, Bai Y, Huang H, Tu T, Wang Y, Wang Y, et al. Degradation of aflatoxin B₁ and zearalenone by bacterial and fungal laccases in presence of structurally defined chemicals and complex natural mediators. *Toxins*. 2019;11(10):609.
<https://doi.org/10.3390/toxins11100609>
52. Wang X, Qin X, Hao Z, Luo H, Yao B, Su X. Degradation of four major mycotoxins by eight manganese peroxidases in presence of a dicarboxylic acid. *Toxins*. 2019;11(10):566.
<https://doi.org/10.3390/toxins11100566>
53. Lyagin I, Stepanov N, Maslova O, Senko O, Aslanli A, Efremenko E. Not a mistake but a feature: promiscuous activity of enzymes meeting mycotoxins. *Catalysts*. 2022;12:1095.
<https://doi.org/10.3390/catal12101095>
54. Lyagin I, Maslova O, Stepanov N, Efremenko E. Degradation of mycotoxins in mixtures by combined proteinous nanobiocatalysts: *In silico*, *in vitro* and *in vivo*. *Int J Biol Macromol*. 2022;218:866–77.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.179>
55. Azam MS, Yu D, Liu N, Wu A. Degrading ochratoxin A and zearalenone mycotoxins using a multifunctional recombinant enzyme. *Toxins*. 2019;11(5):301.
<https://doi.org/10.3390/toxins11050301>

56. Xia Y, Wu Z, He R, Gao Y, Qiu Y, Cheng Q, et al. Simultaneous degradation of two mycotoxins enabled by a fusion enzyme in food-grade recombinant *Kluyveromyces lactis*. *Bioresour Bioprocess*. 2021;8(1):62. <https://doi.org/10.1186/s40643-021-00395-1>
57. Xia Y, Qiu Y, Wu Z, Cheng Q, Hu X, Cui X, et al. Preparation of recombinant *Kluyveromyces lactis* agents for simultaneous degradation of two mycotoxins. *AMB Express*. 2022;12(1):20. <https://doi.org/10.1186/s13568-022-01361-6>
58. Qiu Y, Xu H, Ji Q, Xu R, Zhu M, Dang Y, et al. Mutation, food-grade expression, and characterization of a lactonase for zearalenone degradation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2023;107(16):5107–18. <https://doi.org/10.1007/s00253-023-12638-6>
59. Yang WC, Hsu TC, Cheng KC, Liu JR. Expression of the *Clonostachys rosea* lactonohydrolase gene by *Lactobacillus reuteri* to increase its zearalenone-removing ability. *Microb Cell Fact*. 2017;16(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12934-017-0687-8>
60. Liu M, Zhang X, Luan H, Zhang Y, Xu W, Feng W, et al. Bioenzymatic detoxification of mycotoxins. *Front Microbiol*. 2024;15:1434987. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1434987>
61. Sun Z, Fang Y, Zhu Y, Tian W, Yu J, Tang J. Biotransformation of zearalenone to non-estrogenic compounds with two novel recombinant lactonases from *Gliocladium*. *BMC Microbiol*. 2024;24(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03226-3>
62. Fu C, Hou L, Chen D, Huang T, Yin S, Ding P, et al. Targeted Detoxification of aflatoxin B₁ in edible oil by an enzyme-metal nanoreactor. *J Agric Food Chem*. 2024;72:5966–74. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c09094>
63. Fu C, Lu T, Dai X, Ding P, Xiong Y, Ge J, et al. Co-immobilization of enzymes and metals on the covalent-organic framework for the efficient removal of mycotoxins. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2023;15:6859–67. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c20302>
64. de Oliveira Garcia S, Sibaja KVM, Nogueira WV, Feltrin ACP, Pinheiro DFA, Cerqueira MBR, et al. Peroxidase as a simultaneous degradation agent of ochratoxin A and zearalenone applied to model solution and beer. *Food Res Int*. 2020;131:109039. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109039>
65. Zhou F, Luo J, Song S, Wan Y. Nanostructured polyphenol-mediated coating: a versatile platform for enzyme immobilization and micropollutant removal. *Ind Eng Chem Res*. 2020;59:2708–17. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b05708>
66. Zaccaria M, Dawson W, Kish DR, Reverberi M, di Patti MCB, Domin M, et al. Experimental-theoretical study of laccase as a detoxifier of aflatoxins. *Sci Rep*. 2023;13:860. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27519-1>
67. Shanakhat H, McCormick SP, Busman M, Rich JO, Bakker MG. Modification of deoxynivalenol by a fungal Laccase paired with redox mediator TEMPO. *Toxins*. 2022;14:548. <https://doi.org/10.3390/toxins14080548>
68. Liu Y, Mao H, Hu C, Tron T, Lin J, Wang J, et al. Molecular docking studies and in vitro degradation of four aflatoxins (AFB₁, AFB₂, AFG₁, and AFG₂) by a recombinant laccase from *Saccharomyces cerevisiae*. *J Food Sci*. 2020;85:1353–60. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15106>
69. Lyagin I, Efremenko E. Enzymes for Detoxification of Various Mycotoxins: Origins and Mechanisms of Catalytic Action. *Molecules*. 2019;24:2362. <https://doi.org/10.3390/molecules24132362>
70. Hu Y, Priya A, Chen C, Liang C, Wang W, Wang Q, et al. Recent advances in substrate-enzyme interactions facilitating efficient biodegradation of lignocellulosic biomass: A review. *Int Biodeterior Biodegrad*. 2023;180:105594. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2023.105594>
71. Leitão AL, Enguita FJ. Systematic structure-based search for ochratoxin-degrading Enzymes in proteomes from filamentous fungi. *Biomolecules*. 2021;11:1040. <https://doi.org/10.3390/biom11071040>
72. Lyagin I, Maslova O, Stepanov N, Senko O, Efremenko E. Reassessing of enzymes degrading mycotoxins at acidic pH. *Int Biodeter Biodegr*. 2025;198:105994. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2024.105994>

Вклад авторов / Authors contributions

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: концептуализация, анализ литературы, написание оригинального текста, рецензирование и редактирование текста – Е.Н. Ефременко; анализ литературы, написание оригинального

текста и подготовка рисунков – **И.В. Лягин**. Оба автора внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию рукописи. / All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Conceptualization, literature analysis, writing of the original text, reviewing and editing of the text – **E.N. Efremenko**; literature analysis, writing of the original text and preparation of drawings – **I.V. Lyagin**. Both authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version of the manuscript.

Сведения о рецензировании / Peer review information

Статья прошла двустороннее анонимное «слепое» рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе / The article has been doubleblind peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

Об авторах / Authors

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

Ефременко Елена Николаевна. Зав. лабораторией, д-р биол. наук, профессор, руководитель коллектива, выполняющего исследование.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6992-854X>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3970-4334>

Контактная информация для всех авторов: elena_efremenko@list.ru

Контактное лицо: Ефременко Елена Николаевна, elena_efremenko@list.ru

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

Elena N. Efremenko. Laboratory Chief. Dr Sci. (Biol.). Professor. Grant supervisor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6992-854X>

Ilya V. Lyagin. Senior Researcher, PhD (Chem.). Grant team member.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3970-4334>

Contact information for all authors: elena_efremenko@list.ru

Contact person: Elena N. Efremenko; elena_efremenko@list.ru



Распыляемый нетканый материал с защитными химико-биологическими свойствами

В.В. Завьялов, М.П. Шабельников, Е.Ю. Басова, Н.В. Завьялова✉, В.А. Ковтун, В.И. Холстов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр имени академика Н.Д. Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации
111024, Российская Федерация, г. Москва, проезд Энтузиастов, д. 19
✉ e-mail: 27_nc_1@mil.ru

Основные моменты

Самособирающиеся ультраинтеллектуальные распыляемые материалы с заданными защитными химико-биологическими свойствами могут быть созданы путем направленной функционализации рецептурной основы жидких тканей.

Актуальность – разработанные ранее «умные» распыляемые ткани не обладали защитными химико-биологическими свойствами. Однако благодаря функционализации рецептурной основы, жидкие ткани приобретают эти свойства и при нанесении на одежду, обмундирование и экипировку могут обеспечить защиту жизни и здоровья военнослужащих, а также сохранение военной техники.

Цель работы – обосновать принципы создания защитных материалов из жидких тканей с заданными свойствами химического самоочищения и самодезинфекции.

Источниковая база исследования. Публикации в научных журналах, доступные через глобальную сеть Интернет, а также собственные опубликованные исследования авторов.

Метод исследования – аналитический.

Результаты. Проведено теоретическое обоснование возможности создания ультраинтеллектуальных самоконструирующихся защитных материалов с заданными свойствами химического самоочищения и самодезинфекции. Установлено, что с помощью аэрозоля можно создавать одежду любого типа и для любых целей. Такой одежде можно придать новые свойства за счет функционализации ее жидко-рецептурной основы специальными добавками. Создание самособирающегося защитного нетканого материала не требует предварительного формирования, пошива, а также хранения в особых условиях. Новаторская идея состоит в создании жидкой суспензии, содержащей, кроме наноразмерных волокон тканей, воду, тетрафторэтан (или другой газ), углеводородный растворитель, пигментный краситель, наночастицы металлов и наноразмерные ферментные полиэлектролитные комплексы. Получаемая из такой суспензии путем распыления из аэрозольного баллончика «умная» инновационная ткань сможет защищать от болезнетворных микроорганизмов и токсичных химикатов.

Выводы. 1. Технология создания жидких «умных» инновационных тканей и одежды из них имеет большой потенциал для использования в сфере обеспечения национальной безопасности и обороны государства. 2. Предложен принципиальный подход к функционализации рецептур, являющихся основой для создания жидких тканей, химически и биологически активными компонентами, которые придадут рассматриваемым ультраинтеллектуальным тканям свойства самосборки, самоочищения (самодегазации) и самодезинфекции. 3. Обоснован подбор компонентов в состав рецептуры жидких тканей для придания им защитных химико-биологических свойств.

Ключевые слова: баллончик с жидкой тканью; жидкая ткань; заданные защитные свойства; защитные жидкие ультраинтеллектуальные материалы; защитные химико-биологические свойства; инновационные материалы; модификация жидкой основы; связывание и разжижение волокон; состав смеси; «умные» интеллектуальные материалы

Для цитирования: Завьялов В.В., Шабельников М.П., Басова Е.Ю., Завьялова Н.В., Ковтун В.А., Холстов В.И. Распыляемый нетканый материал с защитными химико-биологическими свойствами. Вестник войск РХБ защиты. 2024;8(4):368–379. EDN:xgerzq.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-368-379>

© В.В. Завьялов, М.П. Шабельников, Е.Ю. Басова, Н.В. Завьялова, В.А. Ковтун, В.И. Холстов, 2024

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: Н.В. Завьялова, В.И. Холстов являются членами редколлегии журнала (с 2017 г.). В.А. Ковтун является членом редсовета журнала (с 2017 г.). М.П. Шабельников является членом редсовета журнала (с 2023 г.). Это не повлияло на процесс рецензирования и его результаты..

Финансирование: федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр имени академика Н.Д. Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации (27 НЦ МО РФ).

Поступила 01.08.2024 г. После доработки 15 декабря 2024 г. Принята к публикации 27.12.2024 г.

Sprayable Bonded Fabric with Protective Chemical and Biological Properties

Vasily V. Zavyalov, Maxim P. Shabelnikov, Elizaveta U. Basova, Natalya V. Zavyalova✉, Viktor A. Kovtun, Viktor I. Kholstov

27 Scientific Centre Named after Academician N.D. Zelinsky of the Ministry of Defence
of the Russian Federation
Entuziastov Passage, 19, Moscow 111024, Russian Federation
✉ e-mail: 27nc_1@mil.ru

Highlights

It is possible to create self-assembling smart spray materials with preset protective chemical and biological properties by modifying the liquid fabrics composition.

Relevance. Previous “smart” sprayed fabrics didn’t possess protective chemical and biological properties. However due to liquid base modification the mentioned fabrics acquire these properties, and if we spray them on clothes, uniform and equipment they can save life of soldiers and military vehicles.

The purpose of the study is to explain and justify the process of creation of protective materials from liquid fabrics and to prove that it is possible to create fabrics with set properties of autopurification and self-sanitizing. Study base sources. Scientific publications available on the Internet and own studies of the authors of this paper.

Materials and methods. Analytical method has been employed in this study.

Results. The authors have provide a theoretical justification for the possibility of creation of smart self-assembling protective materials with set properties of autopurification and self-sanitizing. It has been proved that the spray can create any clothes for any purpose. We can give new properties to such clothes, if we perform liquid base modification with special additives. When we create such self-assembling bonded fabric, it doesn’t require special preparation, sewing and storage in special conditions. The novelty is that we create a liquid suspension that contains nanofibers of fabrics, water, tetrafluoroethane (or other gas), hydrocarbon solvent, pigment colourant nanoparticles of metals and nano-sized, enzymatic polyelectrolyte complexes. This liquid suspension, when sprayed will turn to an innovative smart fabric that will be able to protect from pathogenic microorganisms and toxic chemicals.

Conclusions. (1) “Smart” liquid innovative fabrics and clothes are quite promising for national security protection and national defense. (2) The authors suggested that the existing compositions of liquid fabric sprays should be modified. The added chemical and biological active components will give the “smart” fabrics in question such properties as self-assembly, autopurification and self-sanitizing. (3) The choice of the components for a new composition for liquid fabrics has been justified in this article.

Keywords: binding and weakening of fiber; innovative materials; liquid base modification; liquid fabric; mixture composition; protective liquid supersmart materials; protective chemical and biological properties; set protective properties; «smart materials; spray with liquid fabric

For citation: Zavyalov V.Z., Shabelnikov M.P., Basova E.U., Zavyalova N.V., Kovtun V.A., Kholstov V.I. Sprayable Bonded Fabric with Protective Chemical and Biological Properties. *Journal of NBC Protection Corps*. 2024;8(4):368–379. EDN:xgerzq.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-368-379>

Financial disclosure: The authors have no financial interests in the submitted materials or methods.

Conflict of interest statement: N.V. Zavyalova, V.I. Kholstov are members of the Editorial Board of the journal since 2017. V.A. Kovtun, M.P. Shabelnikov are members of the Editorial Council of the journal since 2017.

Funding: 27 Scientific Centre Named after Academician N.D. Zelinsky of the Ministry of Defence of the Russian Federation (27 SC MD RF).

Received August 1, 2024. Revised December 15, 2024. Accepted December 27, 2024

Достижения научно-технического прогресса, направленные на совершенствование среды обитания человека и окружающего его материального мира, не дают новым технологиям, улучшающим одежду повседневного ношения и ношения на производстве или военной службе, стоять на месте, а постоянно двигают их вперед. С каждым годом к одежде (костюму) возрастают особые требования в области функциональности, эргономики и эстетики, которые заставляют создавать и апробировать инновационные материалы. В первую очередь это относится к созданию инновационных материалов, используемых в специальных видах костюма для: военнослужащих; вредных производств; космонавтики; спортивной одежды; медико-реабилитационного назначения [1].

На сегодняшний день исследование новых материалов, комбинаций сплавов и смешанных нитей, а также манипулирование основными текстильными компонентами, включая новые виды волокон, формы пряжи, введение в волокна или нанесение на поверхность материалов всевозможных химико-биологических добавок (рецептур), функционализирующих (модифицирующих) их и придающих им заданные свойства – одна из самых востребованных областей науки. Особое место среди таких материалов занимают так называемые «умные» интеллектуальные материалы, создание которых связано с развитием различных областей химии, биологии, физики и компьютерных технологий [1]. «Умные» материалы называют революционными за их способность изменять свои свойства в зависимости от внешних факторов. Такие материалы могут одновременно выполнять несколько функций – собственно материала с заданными характеристиками, датчика на определенное поведение. В отличие от обычных материалов «умные» материалы могут трансформироваться, передавать энергию, менять свой-

ства и размеры, коммуницировать. «Умный текстиль» используют для сбора и передачи информации [2].

Разработки в области биотекстиля включают в себя волокна, регенерированные из возобновленных ресурсов, таких как кукуруза, соя и молочные белки. В целом интеллектуальные материалы можно подразделить на три категории: пассивные интеллектуальные материалы; активные интеллектуальные материалы; ультраинтеллектуальные материалы. Пассивные материалы чувствуют внешние изменения. Они действуют как сенсоры и датчики. Изменяют цвет при изменении температуры¹. Активные материалы способны нагревать или охлаждать организм человека, или различные предметы. Основаны такие материалы на технологии фазового перехода (разработка NASA для костюмов космонавтов) [3]. Так созданный компанией «Outlast Technologies» материал, представляющий собой капсулы с парафином в виде микрошариков, которые внедряют в нити волокон (нейлона или других полиэфирных волокон), нагревают при высокой температуре. Волокна впитывают тепло и в последующем могут отдавать его в холодной среде в течение нескольких часов.

Интерес представляют активные интеллектуальные материалы, обладающие способностью к самостоятельному восстановлению своих исходных характеристик и к самоочищению, на сегодняшний день широко используются в проектировании прототипов специальной одежды медицинского назначения. Самоочищающиеся биоактивные материалы подразделяются на автономные и неавтономные [4]. Первые запускают процесс самогенерации без какого-либо внешнего управления, вторые нуждаются во внешнем инициировании [5].

Ведутся разработки в области создания материалов, способных очищать тело человека. Для этих разработок используют

¹ «Номекс»-ткань, покоряющая огонь. URL: <https://tkanin fo.ru/tkani/nomekc-tkan-pokoryaushhaya-ogon.html> (дата обращения: 16.09.2024).

диоксид титана, который смешивают с несколькими химическими веществами, а затем смесь распыляют на костюм. При воздействии воздуха смесь поглощает диоксид азота и оксид углерода – два основных загрязнителя². Так же ведутся разработки в области создания тканей, покрытых микрокапсулированными веществами, такими как витамины, ароматы, репелленты насекомых, экстракты трав, бактериостаты (увлажняющие вещества).

Ультраинтеллектуальные материалы – чувствуют, реагируют и адаптируются к условиям окружающей среды. Эта категория материалов является одной из самых передовых, она включает сплавы с памятью формы, интеллектуальные полимеры, интегральные жидкости и другие интеллектуальные композиты [6].

Среди изделий, изготовленных из ультраинтеллектуальных материалов, способных транслировать сенсорные данные, можно отметить изделие фирмы «Cute Circuit» известное под названием «Hug Shirt» («Рубашка Объятий»), способное передавать на расстояние тепло, ритм сердца, чувство присутствия и объятий другого человека. Сенсором служит поверхность рубашки, транслятором – сенсорный телефон. Для передачи ощущений необходимо прижать ладони к поверхности изделия. Другим изделием этой фирмы является «Kinetic Dress» (Кинетический костюм или платье), реагирующее на настроение и движения человека меняя окраску, орнамент и исходящий от изделия свет [1].

Интерес представляют изделия из серии «Почтовая»³, разработанной Хусейном Чалайном [1, 6]. Серия создана из нетканого материала тайвек (Tyvek), отличающегося легкостью и высокой прочностью, пропускающего воду и пар, но непроницаемого для жидкостей и аэрозолей на водной основе, загрязняющих частиц и пыли. Изделие (костюм, платье) складывается, подобно оригами в абсолютно плоскую форму, превращаясь в конверт и может быть отправлено адресату по почте.

К ультраинтеллектуальным материалам (тканям) относится также и жидкая одежда из баллончика. Для разработки такой одежды

нужны были знания не конструирования и пошива, а знания и понимание химических процессов и физических явлений. Ткань из баллончика – это запатентованный распыляемый нетканый материал мгновенного создания, был получен в Лондонском центре инноваций в области биологических наук⁴. Такая ткань, самосоздающаяся в результате напыления жидкости из баллончика на тело человека или на любую одежду, получила название *Fabrican* (ткань, производящая себя). Готовую одежду из этой ткани можно стирать и использовать многократно⁵. Технология создания такой ультраинтеллектуальной ткани изначально разрабатывалась для моды и здравоохранения. Однако она также может быть использована как для промышленного применения, так и для других целей. В технологии используются экологичные, нелетучие органические соединения не разрушающие озоновый слой и не воздействующие на окружающую природную среду.

Ранее авторами было теоретически обосновано и экспериментально показано, что наиболее перспективным направлением дальнейшего развития системы средств защиты от химических и биологических поражающих агентов является функционализация материалов химически и биологически активными модулями, включающими в свой состав наночастицы металлов и наноразмерные ферментные комплексы, что обеспечивает придание тканевой основе свойств бактерицидности и самодегазации [7–14]. Для практической реализации полученных результатов в виде конечного технологического решения по созданию нового поколения средств защиты от токсичных химикатов и биологических поражающих агентов актуальным является рассмотрение возможностей использования инновационных технологий получения тканей из жидких смесей путем аэрозольного нанесения соответствующей рецептуры непосредственно на защищаемый объект, в том числе тело человека.

Цель работы – обосновать принципы создания жидких защитных материалов с заданными свойствами химического самоочищения и самодезинфекции.

² Инновационная одежда из будущего, существующая уже сейчас. URL: <https://4tololo.ru/content/6001> (дата обращения: 16.09.2024).

³ Инновационная одежда из будущего, существующая уже сейчас. URL: <https://4tololo.ru/content/6001> (дата обращения: 16.09.2024).

⁴ Fabrican Spray-on fabric creates an instant sprayable non-woven fabric. URL: <https://www.fabricanltd.com> (дата обращения: 16.09.2024).

⁵ Жидкая паутина: как работает технология одежды «из баллончика». URL: <https://www.m24.ru/articles/pauka/03102022/507591> (дата обращения: 16.09.2024).

Обоснование принципов создания жидких защитных материалов с заданными свойствами химического самоочищения и самодезинфекции осуществлялось аналитическим методом на основании анализа ранее достигнутых результатов исследований, направленных на создание новых функционально активных защитных материалов, обладающих заданными свойствами самодегазации и самодезинфекции, а также открытых источников, содержащих информацию о жидких тканях как перспективной форме инновационного текстиля, и открытой научной литературы, посвященной разработке «умных» инновационных материалов с заданными свойствами химической и биологической активности.

Задачами данного исследования являлись: установление возможности создания ультраинтеллектуальных самоконструирующихся защитных материалов с заданными свойствами химического самоочищения и самодезинфекции; изучение способов получения и свойств инновационных материалов для защитной одежды из жидких тканей; выбор направления создания ультраинтеллектуальных защитных материалов с заданными свойствами; формулирование общих методологических подходов к созданию жидких материалов; определение состава баллончиков с жидкой тканью; изучение принципа действия баллончика с жидкой тканью; рассмотрение способов нанесения жидкой ткани; подбор состава смеси для функционализации жидко-рецептурной основы для придания жидким материалам защитных химико-биологических свойств.

Технология создания жидкой ткани. Технология создания жидкой ткани заключается в распылении нетканого материала (суспензии) с помощью пистолета – распылителя или аэрозоля, который наносят несколькими слоями на тело, любую поверхность одежды, промышленную продукцию или другие предметы. Основными компонентами суспензии являются: короткие тканевые волокна, специальные полимеры, растворитель.

Волокна ткани, распыленные из суспензии баллончика, оказываясь в воздухе, накладываются друг на друга, формируя слой материи. Роль клея выполняют полимеры, склеивающие волокна, при этом раствори-

тель мгновенно испаряется и на теле человека остается полноценная сухая одежда. Жидкая ткань успешно высыхает не только на теле человека (на коже), одежде, манекене, но даже и на поверхности жидкости.

Изучение механизма получения жидкой ткани показало, что такая нетканая ткань образуется путем перекрестного слипания волокон друг к другу⁶. На рисунке 1 представлен процесс нанесения жидкой ткани на поверхность тела для формирования майки.

Первоначальная идея создания такой ткани появилась благодаря работе испанского дизайнера-новатора Мануэля Торреса и профессора Пола Лакхема. В 1997 году Мануэль Торрес написал дипломную работу по технологии получения жидкой ткани⁷. Продолжая исследования по возможным направлениям применения ткани из баллончика, разработчикам удалось совместить суспензию волокна со связующими концентратами и получить ткань, которая моментально высыхает и отходит от тела⁸. Через 6 лет М. Торрес доработал вещество (растворитель) и основал компанию *Fabrican Ltd*, которая и по сей день за-



Рисунок 1 – Нанесение на тело человека нетканой ткани при помощи распылителя с добавлением различных красителей (рисунок адаптирован из Жидкая паутина: как работает технология одежды «из баллончика». URL: <https://www.m24.ru/articles/nauka/03102022/507591>; дата обращения: 16.09.2024)

Figure 1: The liquid bonded fabric is sprayed-onto the human body with an aerosol containing various color agents (the figure is adapted from: Liquid web: spray-on clothes what is it? URL: <https://www.m24.ru/articles/nauka/03102022/507591>; date of access 16.09.2024)

⁶ Жидкая паутина: как работает технология одежды «из баллончика». URL: <https://www.m24.ru/articles/nauka/03102022/507591> (дата обращения: 16.09.2024).

⁷ Жидкая одежда из баллончика. URL: <https://fishki.net/3092383-zhidkaja-odezhda-iz-ballonchika.html> (дата обращения: 16.09.2024).

⁸ Одежда будущего. Спрей-одежда будет доступна каждому? (Технологии будущего). URL: <https://dzen.ru/a/XLVQOcg1zwCz-Dgh> (дата обращения: 16.09.2024).

нимается продвижением этой технологии [1]. Авторами технологии показано, что при напылении жидкой ткани на поверхность кожи или на поверхность другой ткани создается защитная пленка, чувствительная к прикосновениям, устойчивая и стерильная, и являющаяся электрическим изолятором⁹. Подробности технологии запатентованы и держатся в секрете.

Состав баллончиков с жидкой тканью. Состав баллончиков с нетканой жидкой тканью-паутиной хорошо известен, так как указан на упаковке изделия. На рисунке 2 представлены некоторые баллончики с жидкой тканью, которые имеются в продаже.

Можно предположить, что М. Торрес когда-то увидел, как действует жидкая паутина пауков в природе и на ее основе создал собственную разработку, добавив в состав наноразмерные волокна хлопка, а позднее и наноразмерные волокна шерсти, льна, шелка, целлюлозы, нейлона, акрила и даже углеродные волокна, чтобы они могли проходить сквозь сопло распылителя, не забивая его¹⁰.

В настоящее время специалисты работают над жидкими тканями из природных материалов. Такими природными материалами могут быть – кукуруза и морские водоросли, которые безвредны для окружающей



Рисунок 2 – Виды баллончиков с жидкой тканью (рисунок адаптирован из: Технологии жидкого платья Беллы Хадид могут быть использованы для очистки после аварий с нефтяными танкерами. URL: <https://news.myseldon.com/ru/news/index/273080917>; дата обращения: 16.09.2024)

Figure 2: Types of sprays with liquid fabric (the figure is adapted from: The idea of Bella Hadid's spray-on dress may be employed to settle oil ship accidents. URL: <https://news.myseldon.com/ru/news/index/273080917>; date of access: 16.09.2024)

⁹ Там же.

¹⁰ Как выглядит революционная «жидкая» одежда, которая распыляется из баллончика. URL: https://www.pravda.ru/eureka/1797809sam_sebe_modeler_sozdana_zhidkaja_odezhda_kotoraja_raspyljaetsja/ (дата обращения: 16.09.2024).

¹¹ Журнал Time 2010 Фрэнк Скотт Серия BBC «The Imaginers».

среды. На рисунке 3 представлены ткани, содержащие морские водоросли.

Компания *Fabrican Ltd* разработала способ связывания и разжижения волокон, чтобы текстиль можно было распылять из аэрозольного баллончика прямо на тело, одежду или предметы. При контакте с воздухом растворитель за считанные секунды испаряется, и волокна соединяются, образуя полотно. Благодаря полимерному раствору смесь хлопковых или каких-то других волокон плотно ложится поверх кожи, другой ткани или поверхности твердых предметов обеспечивая равномерное покрытие¹¹. При необходимости можно растворить уже высохшую одежду или какое-то покрытие, погрузив их в тот же растворитель.

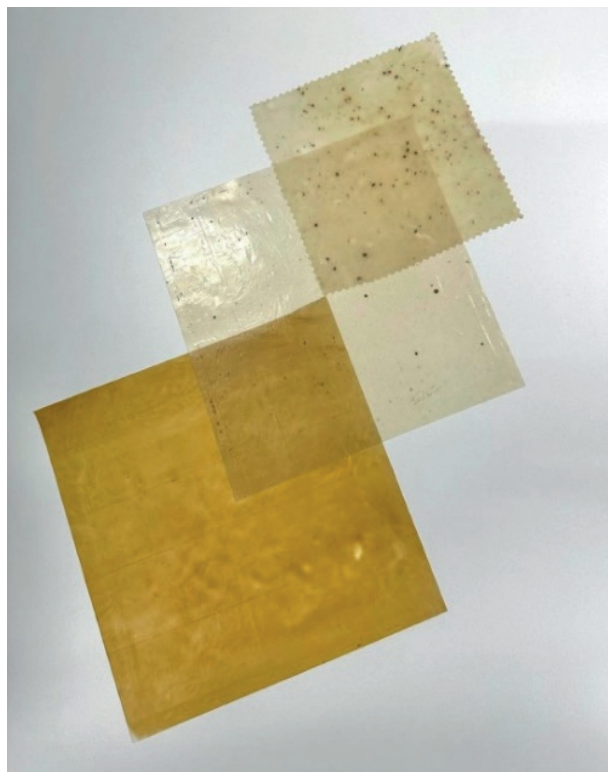


Рисунок 3 – Жидкая ткань с морскими водорослями (рисунок адаптирован из: A Good Scout Always Comes Prepared. URL: <https://www.henryrosedesign.com/work/fabrican>; дата обращения: 16.09.2024)

Figure 3: Liquid fabric with seaweed (the figure is adapted from A Good Scout Always Comes Prepared. URL: <https://www.henryrosedesign.com/work/fabrican>; date of access: 16.09.2024)

Области применения жидкой ткани. Технология получения жидких тканей действует как технология – носитель, позволяющая доставлять ароматизаторы или активные вещества как для медицинских целей, так и для защитного применения. Например, с помощью технологии *Fabrican* в медицине можно быстро сделать из стерильной ткани повязку для заживления ран или ожогов, бинты, защитные костюмы или же твердую ткань и использовать в качестве гипса при переломах костей; при добавлении в раствор лекарства можно изготовить пластырь для введения медикаментов в организм через кожу (кроме того можно выбрать спрей, соответствующий тону кожи, чтобы лучше скрыть такой пластырь); можно создать водонепроницаемые покрытия для больниц и госпиталей. Одежда, созданная из жидкой ткани, не имеет швов и готова к ношению сразу после затвердения. Ткань получается не мокрая и не липкая. Ее можно легко снять, постирать, повесить в шкаф, как обычную хлопчатобумажную одежду, или же растворить и заново создать новую одежду. Жидкая ткань может быть создана из разных материалов. Текстура ткани может быть от шерсти и льна до акрила, что позволяет получать одежду или покрытия различного состава, а это означает, что есть выбор, что надеть с учетом погодных условий, времени года, личных предпочтений и для защиты тела человека.

Ткань из баллончика обладает хорошими олеофильными и адсорбционными свойствами, поэтому может быть использована для очистки поверхности вод Мирового океана после аварий с нефтяными танкерами, которые наносят катастрофический ущерб окружающей среде.

На рисунке 4 представлены некоторые изделия, изготовленные из жидкой ткани. Продолжая исследования по возможному применению жидкой ткани из баллончика, разработчики технологии *Fabrican* показали, что в случае появления дыр, на материале его легко можно починить, залив новым слоем жидкости из баллончика¹².

Дальнейшая разработка технологии получения жидких материалов позволила создать обувь из нетканого материала на 3D-принтере. Выпуск кроссовок теперь занимает 10 минут, а в качестве исходного материала используются нити.

Таким образом, анализ литературных данных показал, что с помощью аэрозоля можно создавать одежду любого типа и для любых целей – нижнее белье, брюки, кофты, платье, верхнюю одежду и обувь, как для работы, повседневного ношения или на выход, так и для применения в чрезвычайных обстоятельствах. Особый интерес представляет медицинская одежда, перчатки, а также антисептические тканевые повязки и повязки для наложения гипса.

Можно предположить, что в скором будущем указанный способ изготовления одежды будет важен и для военных целей, поскольку такой одежде можно будет придать новые свойства, за счет функционализации (модификации) жидких тканей из аэрозольного баллончика, путем внесения в состав их рецептур специальных добавок. Благодаря специальным добавкам, жидкие ткани могут быть использованы для нанесения на одежду, обмундирование и экипировку в возникших ситуациях, и для придания им свойств химико-биологической защиты или скрытия тепла человеческого тела или двигателей техники. Благодаря этому можно будет защитить жизнь, здоровье военнослужащих и сохранить военную технику. Кроме того, для маскировки, в состав баллончиков можно будет добавлять определенные краски, для получения камуфлированной зеленой с желтым (коричневым) ткани для лета или белой для зимы.

Принцип действия баллончика с жидкой тканью. Принцип действия баллончика технологии *Fabrican*¹³ представлен на рисунке 5, на котором видно, что жидкий материал – наноразмерные волокна хлопка (льна, шерсти, шелка, акрила), находятся в нижней части аэрозольного баллончика, под давлением газообразного компонента пропеллента и смешиваются с ним. При нажатии клапана поперечной секции баллона, регулирующего выпуск аэрозоля, происходит выпуск аэрозоля, представляющего собой смесь концентрата жидкой ткани с сжиженным газом, которая по внутренней вертикальной трубке направляется вверх под большим давлением в поперечную секцию баллона и через сопло струей выходит из баллончика и рассеивается на твердой поверхности любого объекта или предмета.

¹² Fabrican Spray-on fabric creates an instant spray able non-woven fabric. URL: <https://www.fabricanltd.com/applications/healthcare/> (дата обращения: 16.09.2024).

¹³ From fashion to technology - creating a new material M. Torres. URL: <https://yandex.ru/video/touch/preview/9866090512039480138> (дата обращения: 16.09.2024).

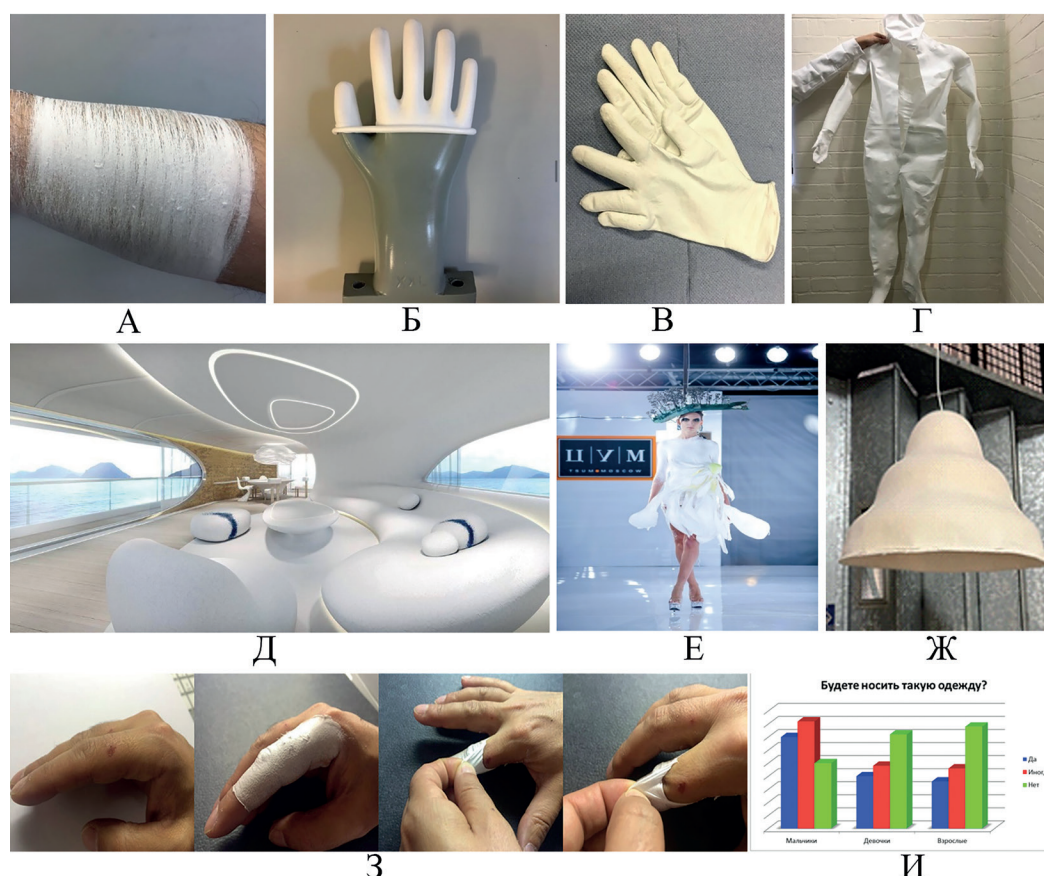


Рисунок 4 – Изделия, изготовленные из жидкой ткани (рисунок адаптирован из На недавней Лондонской неделе моды испанский дизайнер М. Торрес представил так называемый жидкий костюм. URL: <https://www.ntv.ru/novosti/206786/?ysclid=luq010hb4x995579050>; дата обращения: 16.09.2024. Fabrican Spray-on fabric creates an instant spray able non-woven fabric. URL: <https://www.fabricanltd.com/applications/healthcare/> (дата обращения: 16.09.2024). Что думают москвичи об одежде в баллончиках. URL: <https://www.story-news.ru/fashion/ballon/>; дата обращения: 16.09.2024). А – Медицинская септическая повязка; Б – Медицинские перчатки; В – Перчатки с добавлением резины и хлопка; Г – Медицинский комбинезон, изготовленный из жидкой ткани; Д – Дизайн яхты с помощью спрея, содержащего жидкую ткань; Е – Образец светильника; Ж – Одежда, изготовленная из баллончика с жидкой тканью; З – Пример использования жидкой ткани в виде бинта; И – Результаты опроса «Будете носить такую одежду?»

Figure 4: Liquid fabric products (the figure is adapted from: At recent London Fashion Week Spanish designer, M. Torres presented a spray-on liquid clothing. URL: <https://www.ntv.ru/novosti/206786/?ysclid=luq010hb4x995579050>; date of access: 16.09.2024. Fabrican Spray-on fabric creates an instant spray able non-woven fabric. URL: <https://www.fabricanltd.com/applications/healthcare/>; date of access: 16.09.2024. What Moscow residents think of Spray-on clothes? URL: <https://www.story-news.ru/fashion/ballon/>; date of access: 16.09.2024): А, Medical septic bandage; Б, Medical gloves; В, Gloves that contain rubber and cotton; Г, Spray-on liquid medical overalls; Д, Spray-on liquid yacht pattern; Е, Sample of a lamp; Ж, Spray-on liquid clothing; З, Liquid fabric is used as a bandage; И, Results of survey «Would you like to wear something like this?»

Придание жидким материалам защитных химико-биологических свойств. Используя технологию *Fabrican* можно создать жидкую инновационную (ультраинтеллектуальную) ткань, которая может также содержать в своем составе и бактерицидные наночастицы металлов и наноразмерные ферментные полиэлектrolитные комплексы, способные катализировать гидролиз ряда

высокотоксичных соединений, токсинов и продуктов их деструкции [7–11].

Поскольку наноразмерные волокна тканей, входящие в состав жидких тканей, имеют микропоры, то можно предположить, что в эти поры свободно будут проникать наночастицы металлов и наноразмерные ферментные полиэлектrolитные комплексы, добавленные в содержимое баллончика. При

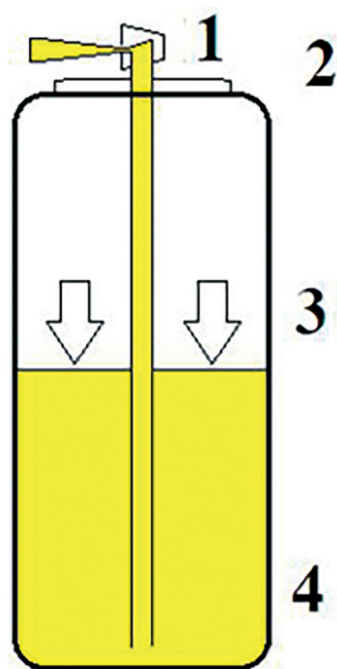


Рисунок 5 - Принцип действия баллончика технологии Fabrican (рисунок адаптирован из: *From fashion to technology - creating a new material* M. Torres. URL: <https://yandex.ru/video/touch/preview/9866090512039480138>; дата обращения 16.09.2024). 1 - Под давлением пропеллента содержимое нижней части баллончика выталкивается наружу при нажатии верхнего клапана; 2 - Газообразное топливо, оказывает давление на смесь жидкой ткани и газа; 3 - Концентрат продукта и сжиженный газ поднимается вверх по внутренней трубке; 4 - Поперечная секция через которую аэрозольный баллон с клапаном регулирует выпуск аэрозоля

Figure 5: Fabrican spray working mode (the figure is adapted from: *From fashion to technology - creating a new material* M. Torres. URL: <https://yandex.ru/video/touch/preview/9866090512039480138>; date of access 16.09.2024). (1) When we press the upper valve the contents at the bottom of the spray is being pushed out under the pressure of a propellant; (2) Gaseous fuel exerts pressure on the mixture of liquid fabric and gas; (3) A concentrated product and liquefied gas go up along inner tube; (4) A cross-sectional block through which an aerosol spray with valve regulates the amount of the sprayed out aerosol

этом возможна самосборка металлоорганического комплекса [12]. В таком металлоорганическом комплексе наночастицы металлов и наноразмерные ферменты будут сохраняться долгое время, как на поверхности одежды, покрытий, медицинских повязок после испарения растворителя и газа (входящих в состав аэрозольного баллончика), так и при

переходе жидкой ткани в твердую форму. Благодаря своей уникальной способности функционализированная «умная» инновационная жидкая ткань будет защищать от высокотоксичных соединений, токсинов и продуктов их деструкции, а также от болезнетворных микроорганизмов, а модифицированная технология будет способствовать созданию более удобной, безопасной и здоровой жизни [13].

Технологическая инновация – распыление защитного нетканого материала непосредственно на одежду произведет революцию в области обеспечения индивидуальной защиты от поражающих факторов химической и биологической природы. Мгновенное создание защитного слоя такого нетканого ультраинтеллектуального материала не требует предварительного формирования, пошива, а также хранения в особых условиях и в течение определенного времени. Новаторская идея состоит в том, что создается жидкая суспензия, в которую кроме наноразмерных волокон тканей будет входить: вода, тетрафторэтан (или другой газ), углеводородный растворитель, пигментный краситель, наночастицы металлов и наноразмерные ферментные полиэлектролитные комплексы. Эта технология может быть адаптирована к применению в медицине, гигиене, при создании средств индивидуальной и коллективной защиты, при ликвидации разливов нефти, в автомобильном и промышленном дизайне, моде, спорте. Технология может стать прорывной, так как снижает промышленную цепочку поставок, делая ее более эффективной и уменьшает зависимость от зарубежных поставок компонентов изделий.

Подбор состава смеси из наночастиц металлов и наноразмерных ферментных полиэлектролитных комплексов для функционализации (модификации) жидкой нетканой основы очень важен для придания ей заданных свойств самоочистки (самодегазации) и самодезинфекции. Благодаря своей уникальной способности самосборки, такая «умная» инновационная ткань сможет защищать от болезнетворных микроорганизмов, высокотоксичных и токсичных соединений, токсинов и продуктов их деструкции [14].

Выводы

1. Технология создания жидких «умных» инновационных тканей и одежды из них имеет большой потенциал для использования в сфере обеспечения национальной безопасности и обороны Российской Федерации.

2. Предложен принципиальный подход к функционализации рецептур типа *Fabricsan*, являющихся основой для создания жидких тканей, химически и биологически активными компонентами, которые придадут рассматриваемым ультраинтеллектуальным

тканям свойства самосборки, самоочищения (самодегазации) и самодезинфекции.

3. Обоснован подбор компонентов в состав рецептуры жидких тканей типа *Fabricsan* для придания им защитных химико-биологических свойств.

Ограничения исследования / Limitations of the study

Данный аналитический обзор имеет ряд ограничений, а именно: 1) исследование основывается на анализе открытых источников, включая литературные источники, технические описания, инструкции по применению, открытую научную и публицистическую литературу; 2) анализ научной и публицистической литературы, технических описаний и инструкций по применению жидких тканей может не охватывать все аспекты их функционирования и потенциальных ограничений; 3) разработка конечных технологических решений в виде баллончиков с рецептурами для создания жидких тканей, обладающих заданными защитными свойствами от химических и биологических поражающих факторов требует тщательного проектирования и может иметь технические ограничения; 4) анализ создания «умных» инновационных жидких тканей за рубежом основывается на открытых источниках и может не отражать полную картину их разработок, применения и эффективности / This analytical review has a number of limitations, such as: (1) the study is based on the analysis of open sources, including academic sources, technical specifications, user manuals and available scientific publications; (2) the analysis of scientific academic sources and publications, technical specifications and user manuals for liquid fabrics may not cover all aspects of their functionality and potential limitations; (3) the development of sprays that will help to create liquid fabrics properties of which will ensure protection from chemical and biological destructive effects requires careful design and may have technical limitations; (4) the analysis of the development of “smart” innovative liquid fabrics abroad is based on the open sources data and may not reflect the complete range of their application and efficiency.

Список источников / References

1. Алибаева АС, Володева НА, Ибраева АБ. Тенденции использования инновационного текстиля в современной практике дизайна одежды. *Международный научно-исследовательский журнал. Казахская национальная академия искусств им. Т. Жургенова*. 2019;4(82).
<https://doi.org/10.23670/IRJ.2019.82/4/039>

Alibaeva AS, Volodeva NA, Ibrayeva AB. Trends in the use of innovative textile in modern practice of clothing design. *Kazakh National of Arts named after T. Zhurgenova*. 2019;4(82) (in Russian).
<https://doi.org/10.23670/IRJ.2019.82/4/039>

2. Кокцинская ЕМ. «Умные материалы» и их применение. *Видионаука*. 2016;1(1):1–17.

Kaczynska EM. «Smart materials» and their applications. *Videnauka*. 2016;1(1):1–17 (in Russian).

3. Маслов АА, Макарова ТЛ. Нанотехнологии в проектировании одежды. *Новое в технике и текстильной легкой промышленности: Доклады Международной научно-технической конференции 25–26 ноября 2015*. 2015. С. 174–6.

Maslov AA, Makarova TL. New in technology and textile light industry. *Materials of reports of the International Scientific and Technical Conference November 25–26, 2015*. 2015. P. 174–6 (in Russian).

4. Ситников НН, Хабибуллина ИА, Машченко ВИ. Самовосстанавливающиеся материалы: обзор механизмов самовосстановления и их применений. *Видионаука*. 2018;1(9):2–30.

Sitnikov NN, Khabibullina IA, Mashchenko VI. Self-healing materials and their applications. *Videnauka*. 2016;1(9):2–30 (in Russian).

5. Urban MW. *Stimuli responsive materials from molecules to nature mimicking materials*. Royal Society of Chemistry; 2016. 475 p.

6. Шилько СВ, Плескачевский ЮМ. «Умные материалы»: время убирать кавычки. *Наука и Инновации*. 2013;9(127):26–9.

Shilko SV, Pleskachhevsky YuM. «Smart materials»: time to remove quotes. *Science and Innovations*. 2013;9(127):26–9 (in Russian).

7. Завьялов ВВ, Завьялова НВ, Холстов ВИ, Ковтун ВА, Гореленков ВК, Фролов ГА и др. Противохимические свойства модульного защитного материала. *Вестник войск РХБ защиты*. 2022;6(1):12–25. EDN: OMBIWN.

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-6-1-12-27>

Zavyalov VV, Zavyalova NV, Kholstov VI, Kovtun VA, Gorelenkov VK, Frolov GA, et al. Anti-chemical properties of modular protective material. *Journal of NBC Protection Corps*. 2022;6(1):12–25 (in Russian). EDN: OMBIWN.

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-6-1-12-27>

8. Филимонов ИВ, Янковская АА, Кужелко СВ, Завьялов ВВ, Завьялова НВ, Холстов ВИ и др. Исследование в сфере перспективного использования химико-биологических и медицинских биокаталитических технологий в интересах Вооруженных Сил. *Вестник войск РХБ защиты*. 2018;2(2):18–50.

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2018-2-2-18-50>

Filimonov IV, Yankovskaya AA, Kujelko SV, Zavyalov VV, Zavyalova NV, Kholstov VI, et al. Reserch in the perspective use of biochemical and medical biocatalytic technologies in the interests of armed forces. *Journal of NBC Protection Corps*. 2018;2(2):18–50 (in Russian).

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2018-2-2-18-50>

9. Завьялов ВВ, Кужелко СВ, Завьялова НВ, Холстов ВИ, Ковтун ВА, Таранченко ЮФ и др. Современные направления создания новых защитных материалов и тканей для средств индивидуальной и коллективной защиты от токсичных химикатов и клеток патогенов. *Вестник войск РХБ защиты*. 2019;3(3):217–54. EDN: DEOJVF.

<https://doi.org/10.358.25/2587-5728-2019-3-3-217-254>

Zavyalov VV, Kujelko SV, Zavyalova NV, Kholstov VI, Kovtun VA, Taranchenko YuF, et al. Modern directions of creating new protective materials and tissues for means of individual and collective protection against toxic chemicals and pathogenic microorganisms. *Journal of NBC Protection Corps*. 2019;3(3):217–54 (in Russian). EDN: DEOJVF.

<https://doi.org/10.358.25/2587-5728-2019-3-3-217-254>

10. Завьялов ВВ, Завьялова НВ, Холстов ВИ, Ковтун ВА, Гореленков ВК, Фролов ГА и др. Бактерицидные свойства модульных защитных материалов. *Вестник войск РХБ защиты*. 2022;6(2):113–26. EDN: OMBIWN.

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-6-2-113-126>

Zavyalov VV, Zavyalova NV, Kholstov VI, Kovtun VA, Gorelenkov VK, Frolov GA, et al. Bactericidal properties of modular protective material. *Journal of NBC Protection Corps*. 2022;6(2):113–26 (in Russian). EDN: OMBIWN.

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-6-2-113-126>

11. Завьялов ВВ, Завьялова НВ, Холстов ВИ, Ковтун ВА, Фролов ГА, Гореленков ВК и др. Модульные защитные материалы, нейтрализующие токсины (фосфорорганические соединения и микотоксины) и проявляющие биоцидность к клеткам грамположительных и грамотрицательных бактерий. *Вестник войск РХБ защиты*. 2022;6(3): 229–42.

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-6-3-229-242.7>

Zavyalov VV, Zavyalova NV, Kholstov VI, Kovtun VA, Frolov GA, Gorelenkov BK, et al. Modular protective materials neutralizing toxins (organophosphorus compounds and mycotoxins) and exhibiting biocidity to gram-positive and gram-negative dfcterial cells. *Journal of NBC rotection Corps*. 2022;6(3): 229–42 (in Russian). EDN:HQPBUU.

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-6-3-229-242>

12. Завьялов ВВ, Завьялова НВ, Холстов ВИ, Ковтун ВА, Гореленков ВК, Фролов ГА и др. Совместное действие металлических и ферментативных наночастиц, используемых для функционализации защитных самоочищающихся материалов, нейтрализующих фосфорорганические соединения и обладающих бактерицидной активностью. *Вестник войск РХБ защиты*. 2023;7(2):107–26. EDN: jzeivh.

<https://doi.org/10.35825/2587-2023-7-2-107-126>

Zavyalov VV, Zavyalova NV, Kholstov VI, Kovtun VA, Gorelenkov VK, Frolov GA, et al. The joint action of metal and enzymatic nanoparticles used for functionalization of propective self-cleaning materials neutralizing organophosphates and possessing bactericide activity. *Journal of NBC Protection Corps*. 2023;7(2):107–26 (in Russian). EDN: jzeivh. <https://doi.org/10.35825/2587-2023-7-2-107-126>

13. Завьялов ВВ, Завьялова НВ, Холстов ВИ, Ковтун ВА, Гореленков ВК, Фролов ГА и др. Использование модульности на основе металлоорганических каркасных структур с заданными свойствами для создания современных средств защиты. *Вестник войск РХБ защиты*. 2021;5(2):165–72. EDN: MVUOJD.

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-5-2-165-172>

Zavyalov VV, Zavyalova NV, Kholstov VI, Kovtun VA, Gorelenkov VK, Frolov GA, et al. Use of Modularity as a Principle of Desigan of Metal-organic Framework-based Materials with Specified Properties for Creating Modern Protective Equipment. *Journal of NBC Protection Corps*. 2021;5(2):165–72 (in Russian). EDN: MVUOJD.

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-5-2-165-172>

14. Завьялов ВВ, Завьялова НВ, Холстов ВИ, Гореленков ВК, Фролов ГА, Лягин ИВ и др. Стратегия разработки современных средств защиты на основе металлоорганических комплексов с заданными свойствами. *Вестник войск РХБ защиты*. 2020;4(3):305–37. EDN: UJYEL.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-305-327>

Zavyalov VV, Zavyalova NV, Kholstov VI, Gorelenkov VK, Frolov GA, Lyagin IV, et al. Strategy for development of modern protective equipment based on organometallic complexes with desired properties. *Journal of NBC Protection Corps*. 2020;4(3):305–37. (in Russian). EDN: UJYEL.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-305-327>

Вклад авторов / Authors' contributions

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **В.В. Завьялов** – формирование концепции статьи, написание текста рукописи; **М.П. Шабельников** – критический пересмотр и коррекция текста рукописи; **Е.Ю. Басова** – сбор и анализ данных научной литературы по проблематике статьи, переработка текста рукописи, подготовка иллюстративных материалов; **Н.В. Завьялова** – научный анализ и редактирование текста рукописи; **В.А. Ковтун** – корректировка концепции статьи и научный анализ текста рукописи; **В.И. Холстов** – анализ научной литературы по проблематике статьи, окончательное утверждение концепции статьи и текста рукописи для публикации / All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions are as follows: **V.V. Zavyalov** has formulated the concept of the study, has written the text of the article, **M.P. Shabelnikov** has revised the text and has made necessary amendments to it; **E.Yu. Basova** has collected and analyzed the scientific data on the topic, has revised the text, has provided illustrations; **N.V. Zavyalova** has analyzed and edited the text; **V.A. Kovtun** has made amendments to the concept of the article and has analyzed the text of the article; **V.I. Kholstov** has analyzed academic sources on the topic, has approved a final version of the article for publication.

Сведения о рецензировании / Peer review information

Статья прошла двустороннее анонимное «слепое» рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе / The article has been doubleblind peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

Об авторах/ Authors

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр имени академика Н.Д. Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации, 111024, Российская Федерация, г. Москва, проезд Энтузиастов, д. 19.

Завьялов Василий Владимирович. Старший научный сотрудник, кандидат химических наук.

Шабельников Максим Петрович. Заместитель начальника Центра по НИР, кандидат технических наук.

Басова Елизавета Юрьевна. Младший научный сотрудник.

Завьялова Наталья Васильевна. Главный научный сотрудник, профессор, доктор биологических наук.

Ковтун Виктор Александрович. Начальник Центра, доцент, кандидат химических наук.

Холстов Виктор Иванович. Член диссерт. совета Центра, профессор, доктор химических наук.

Контактная информация для всех авторов: 27 nc_1@mil.ru

Контактное лицо: Завьялова Наталья Васильевна; 27 nc_1@mil.ru

27 Scientific Center Named after Academician N.D. Zelinsky of the Ministry of Defence of Russian Federation, Russian Federation, Moscow 111024, Entuziastov Proezd, 19.

Vasily V. Zavyalov. Senior Researcher. Cand. Sci. (Chem.).

Maxim P. Shabelnikov. Deputy Head of the Centre for Research Work. Cand. Sci. (Techn.).

Elizaveta U. Basova. Junior scientific worker.

Natalya V. Zavyalova. Leading Researcher. Dr Sci (Biol.), Professor.

Viktor A. Kovtun. Head of the Centre. Cand. Sci. (Chem.). Associate Professor.

Viktor I. Kholstov. Member of the Dissertation Council of the Centre. Dr Sci. (Chem.). Professor.

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

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



Иван Людвигович Кнунянц: от акрихина до перфторана

А.Н. Петухов[✉], А.А. Цветков, Т.В. Шустикова, Д.М. Имамов

Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования «Военная академия радиационной, химической и биологической защиты имени Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко (г. Кострома)» Министерства обороны Российской Федерации
156015, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Горького, 16

✉ e-mail: varhbz@mail.ru

Основные моменты

Академик И.Л. Кнунянц внес существенный вклад практически во все области органической химии, развиваемые в СССР.

Он основоположник химии фторорганических соединений фосфора, серы, селена и других соединений.

И.Л. Кнунянц заложил основы промышленного производства тефлона, капрона и нейлона.

Один из основных разработчиков противомаларийных препаратов, кровезаменителя перфторана, антидотов синильной кислоты и цитостатических противоопухолевых препаратов.

Актуальность. Забвение выдающихся деятелей советской и российской науки грозит добровольным превращением России в колонию западных стран, где уже не будет места ни чувству собственного достоинства, ни уверенному движению страны вперед. Последняя публикация, посвященная биографии и описанию научного наследия академика генерал-майор-инженера Ивана Людвиговича Кнунянца (1906–1990) относится к 1996 г., более поздние публикации содержат простое перечисление его основных достижений, но и они по большей части забыты.

Цель работы – обобщить и систематизировать в контексте исторических событий, происходивших в XX в., основные сведения о научном пути академика И.Л. Кнунянца.

Источниковая база исследования. Документальные источники, содержащие биографические сведения о И.Л. Кнунянце, его научные труды и изобретения.

Метод анализа. Описательный.

Результаты. Рассмотрен период становления И.Л. Кнунянца как ученого, описана среда его формирования, основные направления научной, преподавательской и общественной деятельности, и главные научные достижения.

Заключение. Исследования И.Л. Кнунянца были необычайно плодотворны по своим результатам и имели широкую практическую направленность. Они касались глубокого изучения химии фтор-, сера- и фосфорорганических и гетероциклических соединений. И.Л. Кнунянц получил важные результаты в области фармакологии (противомаларийные и канцеролитические препараты, искусственный кровезаменитель), разрабатывал технологии получения лекарственных препаратов и полимеров, получил эффективные фотосенсибилизаторы.

Ключевые слова: акрихин; гексафосфамид; Кнунянц И.Л.; лактон «Кнунянца»; лофенал; пафенцил; перфторан; перегруппировка Кнунянца; полимеризация ϵ -капролактама; фторполимеры; химия фторорганических соединений

Для цитирования: Петухов А.Н., Цветков А.А., Шустикова Т.В., Имамов Д.М. Иван Людвигович Кнунянц: от акрихина до перфторана. Вестник войск РХБ защиты. 2024;8(4):380–395. EDN:vylugc.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-380-395>

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: нет.

Финансирование: федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования «Военная академия радиационной, химической и биологической защиты имени Маршала Советского Союза С.К.Тимошенко (г. Кострома)» Министерства обороны Российской Федерации

Поступила 11.06.2023 г. После доработки 30.06.2024 г. Принята к публикации 27.12.2024 г.

Ivan Ludvigovich Knunyants: From Akrikhin to Perfluorane

Aleksey N. Petukhov✉, Alexey A. Tsvetkov, Tamara V. Shustikova, Dinis M. Imamov

Nuclear Biological Chemical Defence Military Academy Named after Marshal of the Soviet Union
S.K. Timoshenko (Kostroma), the Ministry of Defence of the Russian Federation
Gorkogo Str. 16, Kostroma 156015, Russian Federation
✉ e-mail: varhbz@mail.ru

Highlights

Academician I.L. Knunyants has made significant contributions to almost all the fields of organic chemistry that have been studied in the USSR. He is the founder of fluoroorganic compounds chemistry. This is the field of chemistry that studies fluoroorganic compounds of phosphorous, sulfur, selenium and others, he is also the founder of industrial scale production of teflon, kapron and nylon; he has contributed greatly to the development of antimalarial drugs, blood substitute called perfluorane, hydrogen cyanide antidotal substances and cytostatic antineoplastic drugs.

Relevance. If we forget prominent persons in Soviet and Russian science, it will turn Russia into a colony of the West, and we will lose our self-esteem and will not be able to go forward and to progress. The last paper devoted to the biography and scientific contributions of a major general and engineer I.L. Knunyants (1906–1990) was published in 1996. From that time on the publications contained only the list of his main achievements, and even that is mostly forgotten.

Purpose of the study is summarize and systematize the main data on the scientific career of academician I. L. Knunyants and to describe it in the light of events that happened in the 20th century and influenced our history

Study base sources. Documents contain information on I.L. Knunyants' biography as well as on his inventions (including his own scientific works).

Materials and methods. Descriptive method has been employed in this study.

Results. The authors have considered the way of I.L. Knunyants as a scientist, how he decided to become one, the main fields of his activity as a scientist, as a teacher and as a member of society, his main achievements and inventions.

Conclusions. Studies that were conducted by I.L. Knunyants were quite efficient and fruitful and had a practical focus. They were in-depth studies of fluoroorganic sulphurorganic phosphorous organic and heterocyclic compounds. I.L. Knunyants obtained important results for pharmacology (anti-malarial and carcinolytic drugs, artificial blood substitute) worked on the ways of developing drugs and polymers, has obtained efficient photosensitizers.

Keywords: acrichine; fluoroorganic compounds chemistry, fluoropolymers; hexaphosphamide; I.L. Knunyants.; Knunyants' realignment; "Lacton of Knunyants"; lophenalum; paphencylum; perfluorane; ϵ -caprolactam polymerization

For citation: Petukhov A.N., Tsvetkov A.A., Shustikova T.V., Imamov D.M. Ivan Ludvigovich Knunyants: from akrikhin to Perfluorane. *Journal of NBC Protection Corps*. 2024;8(4):380–395. EDN:atbjyw.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-380-395>

Financial disclosure: The authors have no financial interests in the submitted materials or methods.

Conflict of interest statement: The authors declare no conflict of interest.

Funding: Nuclear Biological Chemical Defence Military Academy Named after Marshal of the Soviet Union
S.K. Timoshenko (Kostroma), the Ministry of Defence of the Russian Federation.

Received June 11, 2024. Revised June 30, 2024. Accepted December 27, 2024

Наука в СССР выдвинула плеяду выдающихся личностей, забвение которых – прямой путь в небытие самой России. Среди них академик, генерал-майор-инженер Иван Людвигович Кнунянц (1906–1990). Последняя публикация, посвященная биографии и описанию его научного наследия относится к 1996 г., т.е. вышла почти 30 лет назад небольшим тиражом, представляя собой по большей части личные воспоминания автора [1]. Другие публикации о И.Л. Кнунянце обычно содержат простое перечисление его основных достижений, но и они по большей части забыты [2, 3]. В данной работе научный путь И.Л. Кнунянца рассматривается в контексте исторических событий, происходивших в XX в. и во многом определивших основные направления его исследований.

Цель работы – обобщить и систематизировать в контексте исторических событий, происходивших в XX в., основные сведения о научном пути академика И.Л. Кнунянца.

Источниковая база. Документальные источники, содержащие биографические сведения о И.Л. Кнунянце, его научные труды и изобретения.

Метод анализа. Описательный.

Проведен анализ документальных источников, содержащих биографические сведения о И.Л. Кнунянце, его научных трудов и описаний изобретений к авторским свидетельствам.

В ходе исследования решались следующие задачи:

- дать краткие биографические сведения о И.Л. Кнунянце;
- рассмотреть основные области исследований академика и указать главные научные достижения;
- показать тесную связь практических потребностей, возникавших в ходе промышленного и общественного развития СССР с основными направлениями исследований И.Л. Кнунянца.

Ранние годы

Иван Людвигович Кнунянц родился 4 июня (22 мая по старому стилю) 1906 г. в г. Шуше Елизаветпольской губернии в неспокойное время: летом того года в городе разгорелся межнациональный конфликт между армянским и азербайджанским населением, жертвами которого стали сотни людей, десятки домов были сожжены. Отец И.Л. Кнунянца – Людвиг Мирзаджанович

(Минаевич) Кнунянц инженер-химик-технолог, специалист по переработке нефти. Окончил химический факультет Политехнического института в г. Киеве), работал на нефтяных разработках в Баку, после 1920 г. назначен управляющим Юго-восточного отделения бурения нефти (Азербайджан). Затем Л.М. Кнунянца переводят в г. Грозный для руководства нефтяными промыслами, а с начала 1923 г. в Москву для работы в Управлении Наркомата нефтяной промышленности.

Мать – Роза Карповна Бабилова, выпускница Московских акушерских курсов, фельдшер Черногорской больницы Совета съезда нефтепромышленников г. Баку. В семье было двое детей: Иван и Елена [1].

Московское высшее техническое училище

При поступлении в Московское высшее техническое училище (МВТУ) ему предложили подать документы на химический факультет, так как на электротехническом факультете, куда он желал поступить, мест уже не было. На собеседовании И.Л. Кнунянц выбрал кафедру органической химии. Экзамен по органической химии принимал профессор А.Е. Чичибабин (1871–1945), сразу разглядевший перспективного студента. Он и предложил Кнунянцу начать работу в его лаборатории [1].

В МВТУ Кнунянц слушал лекции знаменитых профессоров Н.А. Шилова (1872–1930), В.Н. Ипатьева (1867–1952), В.М. Родионова (1878–1954), П.П. Шорыгина (1881–1939) и др.

Научная деятельность И.Л. Кнунянца началась уже в студенческие годы в возрасте 20 лет под руководством А.Е. Чичибабина. Дипломная работа по химии пиридиновых оснований «Диметиламинопиридин и его производные» так же выполнялась под руководством А.Е. Чичибабина, а дипломный проект в области технологии нефти – газолиновый завод, для переработки 100 тыс. м³ газа Грозненских промыслов в сутки с целью добычи бензина курировал профессор И.И. Елин (1869–1933)¹. Последний один из создателей знаменитой кубовой нефтеперегонной батареи Шухова–Елина (совместно с выдающимся инженером В.Г. Шуховым, 1853–1939).

После окончания МВТУ в 1928 г. со званием инженера-технолога нефти, И.Л. Кнунянц был оставлен на кафедре органической

¹ И.И. Елин через год (в 1929 г.) был арестован органами ОГПУ как «член контрреволюционной, шпионско-вредительской организации в нефтяной промышленности». Умер в лагере в 1933 г. Реабилитирован. А.Е. Чичибабин в 1930 г. уехал во Францию.

химии для научной и педагогической работы. Здесь он был ассистентом Чичибабина, затем занимался преподавательской деятельностью (до 1932 г.). Параллельно с 1929 г. до 1938 г. работал научным сотрудником, потом старшим научным сотрудником, заведующим отделом и руководителем группы Лаборатории по исследованию и синтезу растительных и животных продуктов АН СССР (ЛАСИН)².

Ученик Чичибабина

Первая работа И.Л. Кнунянца (в соавторстве с А.Е. Чичибабиным) была опубликована в ЖРХО³ в 1928 г. под названием « α -Диметиламинопиридин⁴ и его производные». Следующие пять статей (тоже в соавторстве с учителем) вышли в 1928, 1929 и 1931 гг. Они были посвящены химии пиридина и заложили основу для формирования одного из важнейших направлений его последующих исследований – синтеза и оценки химических свойств гетероциклических соединений.

В ходе исследований выяснилось, что α -диметиламинопиридин в отличие от своего структурного негетероциклического аналога – диметиланилина не вступает в реакции нитрозирования и азосочетания. Исчерпывающее научное объяснение этому факту Кнунянцу удалось найти только через 20 лет, благодаря созданию теории резонанса, разработанной дважды нобелевским лауреатом (1954 г., 1962 г.) Лайнусом К. Полингом (англ. Linus Carl Pauling; 1901–1994) и позволившей представить распределения электронной плотности молекул обуславливающую их реакционную способность.

В ходе этих исследований И.Л. Кнунянц открыл новую реакцию α -диметиламинопиридина с формальдегидом в муравьиной кислоте с образованием тетраметилдипиридилметана. Разработанные им представления об электронном взаимодействии в молекуле стали теоретической базой раз-

личия ароматических и гетероароматических соединений [2].

Исследования И.Л. Кнунянца внесли заметный вклад в теорию цветности: концепция сопряжения была использована им в исследованиях зависимости цветности полисопряженных карбоциановых красителей от их строения. Были получены пиридиновые аналоги ди- и трифенилметановых красителей, изучена их цветность, синтезированы карбоцианиновые красители с открытой цепью [5]. Эти работы привели к получению сенсibilизаторов для изготовления фотоматериалов⁵ применяемых, в частности, в аэрофотосъемке [3].

Противомалярийные препараты

В 1932–1933 гг. система здравоохранения, испытывавшая недостаток финансирования, дефицит врачей и больничных мест и оказалась не в силах сдержать натиск многочисленных эпидемий. Так, в 1933 г. в СССР было официально зарегистрировано почти 6,5 млн случаев малярии, а в 1934 г. уже свыше 9 млн. Учитывая уровень медицинского обслуживания населения того периода можно предположить, что реальное количество малярией заболеваний было существенно выше [6].

В 1931 г. в ЛАСИН Кнунянц возглавил работы по получению антималярийных препаратов. Попытки синтезировать хинин предпринимались им с 1929 г., когда он совместно с будущим академиком АН СССР и Героем Социалистического Труда, а в то время студентом М.И. Кабачником (1908–1997)⁶, не ставя в известность А.Е. Чичибабина, попытались провести этот самый сложный синтез, который не увенчался успехом. Хинин впервые был синтезирован лишь в 1944 г. в США другим талантливым химиком и лауреатом Нобелевской премии 1965 г. 27-летним Р.Б. Вудвордом (англ. Robert Burns Woodward; 1917–1979).

² ЛАСИН организована в конце 1929 г. в составе Группы химии Отделения математических и естественных наук АН. В 1938 г. вошла в состав ИОХ (в настоящее время – Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)). Директор ЛАСИН в 1930 г. – академик А.Е. Чичибабин.

³ Журнал Русского Физико-Химического общества состоял из двух частей – химической (ЖРХО) и физической (ЖРФО) и был одним из самых авторитетных российских научных журналов в области химии и физики. Так, в ЖРХО в марте 1869 года была опубликована работа Д.И. Менделеева «Соотношение свойств с атомным весом элементов» об открытии периодического закона химических элементов. С 1931 года приемником ЖРХО является Журнал общей химии (ЖОХ).

⁴ α -Диметиламинопиридин (DMAP) – органическое соединение, производное пиридина. Используется в органическом синтезе в качестве катализатора ацилирования аминов и спиртов, конденсации в присутствии карбодимидов, а также силилирования и тритилирования спиртов.

⁵ Сенсibilизация фотоматериалов – увеличение их общей светочувствительности и расширение зоны спектральной чувствительности за пределы естественной для галогенидов серебра.

⁶ Выдающийся советский химик-органик, специалист в области химии фосфорорганических соединений, награжден двумя Орденами Ленина (в 1954 и 1978 гг.).

В условиях дефицита хинина происходил активный поиск синтетических лекарственных средств, обладающих противомалярийной активностью, но без значительных побочных эффектов. В ходе поисков фармацевты обратились к красителям, среди которых, в соответствии с представлениями одного из основателей химиотерапии немецкого ученого П. Эрлиха (нем. Paul Ehrlich; 1854–1915), должны были быть и такие, которые избирательно окрашивают микроорганизмы, связывая и убивая их. Данные предположения подтвердились, и в 1933 г. в Германии был синтезирован квинакрин (хинакрин, атабрин, акрихин), оказавшийся достаточно безопасным и эффективным препаратом [7]. Лекарство обладало интересным побочным эффектом: будучи красителем, акрихин окрашивал кожу в желтый цвет, который исчезал вскоре после прекращения лечения. Структурная формула лекарственного средства была неизвестна, технологией его получения СССР не обладал, а препарат приходилось закупать за границей.

И.Л. Кнунянц, ранее успешно работавший в области получения окрашенных соединений, за короткий срок (уже в 1934 г.) разработал и внедрил в промышленность новые методы синтеза эффективных лекарственных препаратов – плазмохина и акрихина [7, 8]. К моменту начала работы по расшифровке состава противомалярийного препарата и разработке способа его получения (весной 1931 г.) И.Л. Кнунянцу и Н.Н. Ворожцову⁷ было по 25 лет [9].

В 1935 г. в подмосковной Старой Купавне, при непосредственном участии И.Л. Кнунянца, было запущено производство этого лекарственного средства. Препарат производили на специально построенном для этого заводе, который получил одноименное с ним название – «Акрихин»⁸ [10].

В процессе синтеза общей для плазмохина и акрихина 1,4-диаминопентановой цепи в 1933 г. И.Л. Кнунянцем были получены (оксиэтилизацией ацетоуксусного эфира) важные промышленные полупродукты – α-ацетобутиролактон («лактон Кнунянца»)

и γ-ацетопропиловый спирта⁹, которые являются важными исходными продуктами для получения многих лекарственных соединений, в частности применяются в производстве витамина В₁ (тиамина) [11] (рисунки 1).

Системный дефицит тиамина является причиной развития ряда тяжелых расстройств, ведущее место в которых занимают поражения нервной системы. Комплекс последствий недостаточности тиамина известен под названием болезни бери-бери и синдрома Корсакова–Вернике [12].

В 1943 г. З.В. Беневоленской и Г.В. Челинцевым (1905–1963), ранее работавшими с И.Л. Кнунянцем над технологией получения акрихина, был предложен оригинальный метод синтеза витамина В₁, значительно сокративший число производственных стадий по сравнению с зарубежными технологиями. Метод основан на новых типах химических превращений полупродуктов, в частности, найден новый способ получения 2-метил-5-бромметил-6-аминопиримидина. В 1951 г. за разработку промышленного метода синтеза витамина В₁ им была присуждена Сталинская премия третьей степени [13].

В ходе синтеза акридинового скелета акрихина И.Л. Кнунянц значительно усовершенствовал процесс получения распространенного антисептика риванола (этакридина

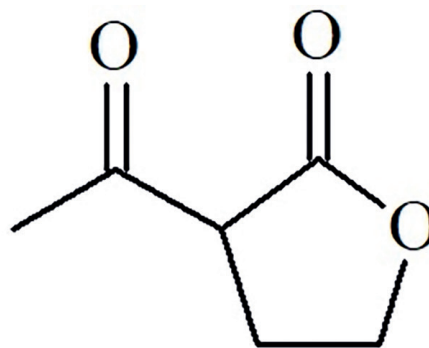


Рисунок 1 – α-ацетобутиролактон («лактон Кнунянца») (рисунок адаптирован авторами из [11])

Figure 1: α-acetobutyrolactone ("lactone of Knunyants") (the figure is adapted by the authors from [11])

⁷ Н.Н. Ворожцов (младший) (1907–1979) – выдающийся советский химик-органик, ученик А.Е. Чичибабина, ученый и организатор науки, доктор химических наук с 1938 г., академик АН СССР с 1966 г. Лауреат Сталинской премии первой степени. Первый директор Новосибирского института органической химии Сибирского отделения Академии наук СССР (ныне НИОХ СО РАН).

⁸ В настоящее время акрихин в качестве противомалярийного препарата не применяют, однако он известен под названием мепакрин, как средство для лечения других протозойных инфекций – лямблиоза и кожного лейшманиоза. Завод «Акрихин» в Старой Купавне успешно продолжает свою работу по выпуску различной фармацевтической продукции.

⁹ Кнунянц ИЛ, Осетрова ЕД, Челинцев ГВ. Способ получения лактона-бета-окси-этилацетоуксусной кислоты и гамма-ацетопропилового спирта. SU 35832. 30 апреля 1934.

лактата) [2]. Большое значение имеют разработанные И.Л. Кнунянцем методы получения различных О-, N-, S-содержащих гетероциклических систем: α -окисей, α - и β -лактонов, азиридинов, β -лактамов, оксазолонов, индолов, хинолинов и др.

В 1935 г. Кнунянцу была присвоена ученая степень кандидата химических наук без защиты диссертации. Спустя четыре года, в 1939 г. в возрасте 33 лет И.Л. Кнунянц защитил докторскую диссертацию. С 1938 по 1954 г. он работал старшим научным сотрудником лаборатории химии гетероциклических соединений Института органической химии АН СССР, а с 1954 г. заведовал лабораторией химии фторорганических соединений Института элементоорганических соединений АН СССР (ИНЭОС). В 1946 г. И.Л. Кнунянца избрали членом-корреспондентом, а в 1953 г. – действительным членом АН СССР. В возрасте 43 лет (1949 г.) Ивану Людвиговичу, начальнику кафедры Военной академии химической защиты имени К.Е. Ворошилова (с 1940 г.), присвоили звание – генерал-майор-инженер (рисунок 2).



Рисунок 2 – Кнунянц Иван Людвигович – генерал-майор-инженер (фотография из архива ФГКВБОУ «ВА РХБ защиты» Минобороны России)

Figure 2: Ivan Lyudvigovich Knunyants a major general engineer (the photo is borrowed from the archives Nuclear Biological Chemical Defence Military Academy Named after Marshal of the Soviet Union S.K. Timoshenko (Kostroma), the Ministry of Defence of the Russian Federation)

Канцеролитически препараты

В 1954 г. И.Л. Кнунянц начал работы по разработке путей получения первого антибиотика – пенициллина. Была проделана большая работа, в ходе которой удалось найти основные подходы к построению бициклической системы антибиотика [14]. Однако 27 августа 1959 г. в журнале Американского химического общества (Journal of the American Chemical Society, JACS) было опубликовано срочное сообщение Дж. Шиэна (англ. John Clark Sheehan; 1915–1992) из Массачусетского технологического института под названием «Полный синтез пенициллина». Хотя первоначальный синтез, разработанный Дж. Шиэном в 1957 г., не подходил для массового производства пенициллинов, одним из промежуточных соединений в нем была 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК) – основа пенициллина.

Данное событие было тяжело воспринято И.Л. Кнунянцем и сотрудниками его лаборатории. Однако наработки, полученные при поиске подходов к синтезу пенициллина, не пропали даром. Они легли в основу создания нового принципа получения противоопухолевых препаратов.

Заниматься поиском канцеролитических (противоопухолевых) пептидов направленного действия лаборатория, возглавляемая Кнунянцем, начала с 1956 г. Некоторые из синтезированных Кнунянцем аминокислот и полипептидов, содержащих бис(β -хлорэтил)амино- и бис(β -хлорэтил)амидофосфорильные, диэтиленимидофосфорильную и диэтиленимидотиофосфорильную мутагенные группировки, оказались эффективными химиотерапевтическими средствами против определенных форм рака [15–18].

В частности, лабораторией Кнунянца синтезированы цитостатические противоопухолевые препараты, характеризующиеся алкилирующим действием: лофенал (производное бис- β -хлорэтиламина), пафенцил (хлорэтил-аминофенацетилпарааминобензойная кислота, производное бис-бета-хлорэтиламина), гексафосфамид (производное этиленимина). Помимо вышеупомянутых лекарственных средств И.Л. Кнунянц с сотрудниками разработал и внедрил способ получения известного противоопухолевого препарата из группы антагонистов пиримидинов – 5-фторурацила [19].

Химия полимеров

В 1938 г. в Германии в компании IG Farben (Interessen-Gemeinschaft Farbenindustrie AG) химиком П. Шлаком (нем. Paul Schlack; 1897–1987) был получен полимер на основе поли-

капролактама для формирования полиамидного волокна (названного перлон). Уже в 1943 г. в Германии было налажено его производство мощностью 3500 т/год. Материал на основе поликапролактамовых волокон получил широкое применение, в частности, из него стали производить ткань для парашютов (до этого применялся дорогой натуральный шелк), корд для авиационных шин и буксировочные тросы для планеров.

Встал вопрос об открытии производства этого материала в СССР. В 1942 г. И.Л. Кнунянц с сотрудниками провел полимеризацию ϵ -капролактама при нагревании со следами воды в полиамидную смолу, из которой получают искусственное волокно «капрон» (первая в мире статья по ступенчатой полимеризации капролактама опубликована И.Л. Кнунянцем в ЖОХ в 1946 г.) [20, 21]. Первое производство поликапролактама в СССР было запущено уже в 1948 г. в городе Клин Московской области. За разработку метода получения синтетического волокна в 1950 г. И.Л. Кнунянцу присуждают Сталинскую премию второй степени.

Интересно отметить, что ранее талантливый американский химик У. Карозес (англ. Wallace Hume Carothers; 1896–1937) из компании «Дюпон», создавший в 1935 г. нейлон (нейлон 66) утверждал, что полимеризация капролактама невозможна ни при каких обстоятельствах.

И.Л. Кнунянцем изучена бекмановская перегруппировка, химия β -лактамов и решена проблема восстановительной димеризации акриловой кислоты (поставленная Линеманом в 1874 г.) гидродимеризацией ее производных на амальгаме калия в кислой среде, а также непрямым электрохимическим восстановлением с получением адиподинитрила – исходного сырья для синтеза адипиновой кислоты и гексаметилендиамина, служащих мономерами в производстве синтетического волокна «нейлона» [22]. Таким образом, ему удалось разработать технологию получения нейлона по более простой, чем у У. Карозеса схеме на новой, сравнительно дешевой сырьевой базе. На основе разработанного И.Л. Кнунянцем метода в США было запущено промышленное производство этих волокон (нейлон 66).

Химия фосфорорганических и сераорганических соединений

Работы И.Л. Кнунянца внесли значительный вклад в развитие фосфорорганиче-

ской химии, прежде всего в химию фторорганических соединений фосфора и других элементов VB-группы¹⁰ периодической системы. Так, еще на заре научной деятельности им впервые проведено β -оксиэтилирование гидридов фосфора через фосфиды натрия реакцией с окисью этилена в жидком NH_3 , разработан эффективный метод синтеза алкилхлорарсинов [2, 3, 23, 24].

Существенные достижения отмечены и в химии сераорганических соединений. И.Л. Кнунянц разработал синтез дипиридилкетонов, а под его руководством осуществлено тионирование фторкарбанионов элементарной серой и разработаны методы синтеза фторорганических соединений селена типа PF_2Se , $(\text{PFSe})_2$ и др. [2].

В ходе исследований Иван Людвигович получил новый класс сераорганических соединений (N-алкилимидотиоуксусные эфиры), которые послужили основой для синтеза фотосенсибилизаторов, позволивших значительно повысить чувствительность фотопленки. Благодаря И.Л. Кнунянцу появились химии меркаптоаминокислот и новые методы синтеза серосодержащих пептидов. Его работами создана химия новых серосодержащих гетероциклических систем – производных тиоглицидных кислот, β -пропиотиолактонов, 1,2-дитиоланов, 1,2-дитиол-4-онов-3. Получены стабильные эписульфониевые соли ациклического ряда, новые циклические сульфокислотные эфиры, сульфаты и фторсульфаты. Им разработан большой раздел химии перфтор- β -сультонов, дающий широкие возможности синтеза сераорганических соединений [2].

Химия фторорганических соединений. Фторполимеры

И.Л. Кнунянцем и руководимой им лабораторией проведены важнейшие исследования по химии фторорганических соединений, имеющие большое теоретическое и практическое значение [25]. В 1946–1947 гг. результаты этих исследований были опубликованы в статьях «Методы введения фтора в органические соединения» [26], «О взаимодействии алифатических окисей с фтористым водородом» [27], «О реакциях органических окисей с фосфористым водородом» [28], а И.Л. Кнунянц в 1948 г. удостоился Сталинской премии второй степени [2].

Исследования фторированных полимеров начали бурно развиваться в США в период

¹⁰ VB-группа – это элементы 5-й группы периодической таблицы химических элементов (по устаревшей классификации — элементы побочной подгруппы V группы).

Второй мировой войны. Потребовалась разработка новых материалов, стойких к воздействию фторида урана и других агрессивных химических соединений в связи с работой над Манхэттенским атомным проектом. На эту роль лучше всего подошел случайно полученный в 1938 г. Роем Планкеттом (англ. Roy Joseph Plunkett; 1910–1994) материал на основе политетрафторэтилена известный ныне под торговой маркой «тефлон» (фторопласт-4). Тефлоновые прокладки были использованы в установке газодиффузного разделения изотопов урана, где прокладки из других материалов оказались проницаемыми для агрессивных тетра- и гексафторидов урана.

В лаборатории И.Л. Кнунянца были синтезированы разнообразные фторорганические мономеры и полимеры (включая фторопласт-4), которые позволили создать на их основе феноменально стойкие к действию различных агрессивных сред, прочные термостойкие покрытия [29], органические стекла, материалы для вулканизации фторкаучуков [30] и т.д.

И.Л. Кнунянцу и его сотрудникам удалось получить принципиально новые результаты практически во всех областях химии фторорганических соединений – химии фторолефинов, поликарбонильных соединений и их аналогов, фторкумуленов, фторкарбанионов, фторазанионов и др. [31–33].

Фтор справедливо считался чрезвычайно трудным элементом в плане экспериментальной работы с ним. Однако уже на первых этапах разработки данного направления в конце 1940-х гг. И.Л. Кнунянц осуществил считавшуюся невозможной реакцию раскрытия окисей олефинов фтористым водородом и получил фторгидрины, открыл реакцию получения фторированных спиртов, обнаружил высокую активность и нуклеофильность фторид-аниона, имеющую большое значение в синтетической и теоретической химии [2].

В начале 1950-х гг. в лаборатории И.Л. Кнунянца проводились активные исследования фторолефинов¹¹ [34–36], по ре-

зультатам которых были решены многие важнейшие теоретические проблемы органической химии. Удалось объяснить необычные химические свойства перфторолефинов, были изучены химические свойства высокотоксичного [37] перфторизобутилена¹² [38], на основе которого получены новые классы фторорганических соединений: гемпроизводные, кетенимины, аллены. Эти экспериментальные исследования позволили И.Л. Кнунянцу сформировать представление об электронно-амфотерном характере двойной связи во фторолефинах. Также были исследованы радикальные реакции и каталитическое гидрирование фторолефинов, функционально запрещенные фторолефины; синтезированы перфторвинилмагнийгалогениды, позволившие осуществить перфторвинилирование [2].

В ходе изучения фторкетенов И.Л. Кнунянц открыл новый вид десмотропии¹³, а при исследовании фторкумуленов удалось получить и исследовать свойства первого стабильного перфторкетона – бис(трифторметил)кетена [2].

В середине 1960-х гг. в лаборатории И.Л. Кнунянца начинаются работы по изучению фторкарбонионов и азанионов. На примере моногидроперфторизобутана впервые продемонстрировано, что протонная подвижность атома водорода в моногидроперфторалканах может быть использована в синтетической химии [2].

И.Л. Кнунянц открыл перегруппировку фторированных алкилазидов в карбиламинофториды, т.н. «перегруппировку Кнунянца», предположив аналогию групп CF_2 и CO (по аналогии с перегруппировкой ацилазидов по Курциусу) [2].

В 1960-е гг. в лаборатории И.Л. Кнунянца разработали электрохимический метод мягкого парциального введения атомов фтора в органические (преимущественно ароматические) молекулы путем анодного окисления в присутствии фторид-аниона. Так, из бензола был получен фторбензол, из нафталина – 1-фтор- и 1,4-дифторнафталин, синтезиро-

¹¹ *Фторолефины* – алкены, в которых один или несколько атомов водорода замещены атомами фтора. Являются мономерами для синтеза термо- и химически стойких полимеров и сополимеров (фторопластов и фторкаучуков).

¹² Газ, обладает ацилирующим действием, вызывает тяжелый отек легких. Входит в Приложение 2 Конвенции о запрещении химического оружия. Ранее рассматривался рядом стран в качестве боевого отравляющего вещества, способного заменить фосген.

¹³ *Десмотропия* – химическое явление, состоящее в том, что некоторые химические вещества могут существовать в двух формах, отличающихся друг от друга структурой молекулы и физико-химическими свойствами, при этом одна форма может переходить в другую, выделенные изолированно формы называются десмотропами.



Рисунок 3 – Герой Социалистического Труда И.Л. Кнунянц (фотография из архива ФГКВУВО «ВА РХБ защиты» Минобороны России)

Figure 3: Ivan Lyudvigovich Knunyants a Hero of Socialist Labor (the photo is borrowed from the archives of Nuclear Biological Chemical Defence Military Academy Named after Marshal of the Soviet Union S.K. Timoshenko (Kostroma), the Ministry of Defence of the Russian Federation)

ваны замещенные циклогексадиены и циклогексадиеноны [2].

В 1972 г. за исследования в области фторорганических соединений алифатического ряда, академик И.Л. Кнунянц удостоился присуждения Ленинской премии. На ее вручении в Кремле в ответном слове Иван Людвигович просто сказал: «Благодарю судьбу, что мне удалось принести пользу народному хозяйству...» [1].

Указом Президиума Верховного Совета СССР от 3 июня 1966 г. за выдающиеся заслуги в развитии химической науки и промышленности и в связи с шестидесятилетием со дня рождения академику И.Л. Кнунянцу присвоено звание Героя Социалистического Труда с вручением ему ордена Ленина и золотой медали «Серп и Молот» (рисунок 3).

В 1986 г. И.Л. Кнунянц был удостоен присуждения премии Анри Муассана – за изучение химии фторорганических соединений и их свойств.

Перфторан

В 1962 г. в журнале «Nature» была опубликована статья британского исследователя

И. Килстра (англ. Johannes Coenraad Kielstra; 1878–1951) с названием «Мышь как рыба». В ней был описан эксперимент, в ходе которого мышь длительно погрузили в находящийся под повышенным давлением физиологический раствор, который насыщался кислородом. При этом она не погибала.

В то время уже было известно о феноменальной способности жидких перфторуглеродов растворять газы (до 50 объемных процентов кислорода и до 200 – углекислого газа).

Через четыре года американские исследователи Л. Кларк и Ф. Голлан повторили опыт И. Килстра с крысой, но вместо воды применили жидкий перфторуглерод при нормальном атмосферном давлении. При этом крыса сохраняла способность дышать в жидкости до 10 минут (перфторуглероды в два раза тяжелее воды и в тысячу раз тяжелее воздуха, поэтому диафрагма легких не может долго переносить такую нагрузку).

Эти опыты послужили началом исследования, завершившегося созданием «голубой крови» – газотранспортной эмульсии для внутривенного введения. В настоящее время этот препарат известен как «перфторан», он прошел все стадии клинических исследований и применяется как свободный от инфекций и не требующий групповой совместимости кровезаменитель (рисунок 4)¹⁴.

В 1979 г. у истоков его создания стояли три человека: академик И.Л. Кнунянц; профессор, доктор медицинских наук Ф.Ф. Белоярцев (1941–1985); и биофизик, член-корреспондент АН СССР, доктор физико-математических наук Г.Р. Иваницкий (1936 г.р.) [39]. И.Л. Кнунянцу на тот момент было уже более 70 лет. У перфторана трудная и долгая история, к сожалению, ни И.Л. Кнунянц ни Ф.Ф. Белоярцев, трагически погибший в 1985 г., не дожили до его признания в качестве медицинского препарата¹⁵.

Исследования по созданию кровезаменителей с газотранспортной функцией велись с середины 1970-х гг. и не только в СССР, но и в США, Китае, Японии и Канаде. При этом «Перфторан» является первым в мире препаратом данного класса, прошедшим все фазы клинических исследований и допущенным

¹⁴ Иваницкий Г.Р. Переливание крови: против, за и альтернатива. Наука и жизнь. 1999;(2):14–19.

¹⁵ Приказом начальника ГВМУ № 341 от 26 июня 1998 г. перфторан был принят на снабжение медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации.

Софронов ГА, Шилов ВВ, Ханевич МД и др. Применение препаратов на основе перфторуглеродных соединений при тяжелых гастродуоденальных кровотечениях, искусственном кровообращении в кардиохирургии и острых отравлениях липофильными ядами. Методические рекомендации. М.: ГВМУ МО РФ; 2000. 23 с.

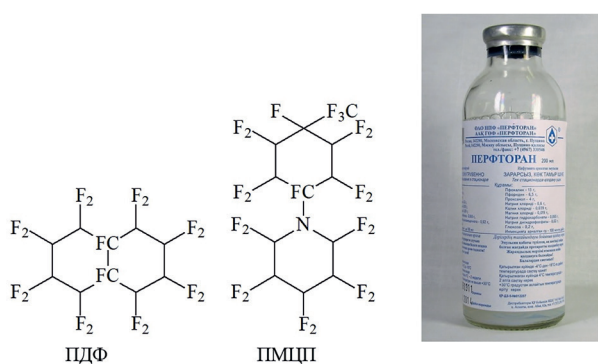


Рисунок 4 – Перфторан и химическая структура компонентов, используемых в его композиции. Переносчики кислорода: ПДФ – перфтордекалин и ПМЦП – перфторпараметилциклогексилпиперидин (рисунок адаптирован авторами из [39])

Figure 4: Perfluorane and chemical structure of its components. Oxygen carriers: PFD (perfluorodecalin) and PMCP (perfluoroparamethylcyclohexylpiperidine) (the figure is adapted by the authors from [39])

Фармакологическим Комитетом СССР к использованию в широкой клинической практике.

В 2002 г. за создание препарата «Перфторан» 11 участников проекта, включая И.Л. Кнунянца (посмертно) стали лауреатами национальной премии «Призвание» в номинации «За вклад в развитие медицины, внесенный представителями фундаментальной науки и немедицинских профессий».

За долгую творческую жизнь И.Л. Кнунянц опубликовал более 900 научных работ, получил более 200 авторских свидетельств на изобретения, многие из которых были внедрены в промышленность, стал научным редактором 28 книг по химии фтора. В наш век глубокой научной специализации Ивана Людвиговича, по аналогии с великими исследователями прошлого, можно назвать последним ученым энциклопедистом от органической химии.

Общественная и педагогическая деятельность

Иван Людвигович удивительным образом сочетал напряженную научную работу с плодотворной педагогической деятельностью. Причем, начало этой деятельности совпало с окончанием вуза: с 1928 г. по 1932 г. Кнунянц – преподаватель МВТУ, а затем Военной академии химической защиты. Там его преподавательская карьера складывалась чрезвычайно успешно: стал доцентом в 26 лет (1932 г.), профессором и начальником кафедры – в 34 года (1940 г.). При достижении 70-летия И.Л. Кнунянц становится научным

консультантом (1976 г.). Параллельно ряд лет он читал лекции в Московском институте тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова.

И.Л. Кнунянц – создатель всемирно известной научной школы химии фторорганических соединений. Его учениками являлись академики М.И. Кабачник и А.В. Фокин (1912–1998), член-корреспондент Академии наук СССР, Герой Социалистического Труда, И.В. Мартынов (1919–2023). Иван Людвигович подготовил десятки докторов наук и более 100 кандидатов наук.

Не часто выдающиеся ученые обладают педагогическим талантом. Однако это высказывание не имеет отношения к И.Л. Кнунянцу. Его лекции сочетали в себе простоту и четкость изложения при логической строгости и глубокой научной обоснованности материала. Он удивительным образом сочетал преподавательскую принципиальность и требовательность с простотой общения приправленную южным темпераментом.

Помимо научной и педагогической деятельности И.Л. Кнунянц вел активную общественную, редакторскую и литературно-просветительскую деятельность [40].

Он являлся членом главной редакции Малой Советской Энциклопедии (1958–1960 гг.), членом главной редакции Большой Советской Энциклопедии (с 1959 г.), главным редактором Краткой химической энциклопедии (1961–1967 гг.), членом научно-редакционного совета Медицинской энциклопедии, редактором сборников «Реакции и методы исследования органических соединений» (с 1956 г.), членом редколлегий журналов «Биоорганическая химия», научно-популярного журнала «Знание-сила».

Также И.Л. Кнунянц был главным редактором Химической энциклопедии в пяти томах, полностью вышедшей в 1988–1998 гг. уже после его смерти (итоговую редакцию осуществил академик АН СССР и РАН Н.С. Зефирова).

И.Л. Кнунянц являлся главным редактором созданного им журнала Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева (с 1959 г.), при этом следует отметить оригинальный подход к формированию содержания журнала, когда каждый его номер был целиком посвящен рассмотрению одной научной проблемы [1].

И.Л. Кнунянц был членом Бюро Отделения химических наук АН СССР (1953–1957 гг.), президентом (1954–1955 гг.) и членом Президиума (с 1953 г.) Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева, членом экспертных комиссий по присуждению

премий им. А. М. Бутлерова, Н.Д. Зелинского и С.В. Лебедева (1959–1966 гг.), членом Научного совета АН СССР по тонкому органическому синтезу.

Более 15 лет он входил в состав Комитета по Ленинским и Государственным премиям в области науки и техники при Совете Министров СССР. Участвовал в работе технического совета Министерства химической промышленности СССР.

В период Великой Отечественной Войны под руководством Уполномоченного Государственного Комитета Оборона (ГКО) функционировал Научно-технический совет по координации и усилению научных исследований в области химии для нужд обороны страны, в состав которого входил профессор И.Л. Кнунянц в качестве руководителя одной из его секций.

В условиях угрозы применения гитлеровской Германией химического оружия И.Л. Кнунянц занимается вопросами индикации отравляющих веществ и антидотной терапии [42]. За разработку антидота при поражении синильной кислотой и цианидами, И.Л. Кнунянцу в 1943 г. была присуждена Сталинская премия третьей степени [44].

В 1943 г. вышла специальная Директива Ставки Верховного Главнокомандующего от 7 июня 1943 г. «О реальной угрозе применения химического оружия», в которой был определен объем необходимых мероприятий противохимической защиты войск, сформулированный с участием И.Л. Кнунянца [43, 44].

Помимо звания Героя Социалистического Труда (1966 г.) и ордена Ленина (1966 г.), он был награжден орденами Красной Звезды (1947 г.), Красного Знамени (1953 г.), Трудового Красного Знамени (1961 г.), Октябрьской Революции (1975 г.) и многими медалями [41].

Неоценима роль И.Л. Кнунянца как начальника 3-й кафедры Военной академии химической защиты (ВАХЗ). Изучение отравляющих веществ в ВАХЗ с 1940-х гг., в соответствии с взглядами И.Л. Кнунянца, строится на основе представлений о связи между строением, химическими свойствами и физиологическим действием веществ [44].

В соавторстве с И.Л. Кнунянцем над разработкой ряда учебников и монографий, посвященных вопросам специальной химии, в разное время работали ведущие ученые и педагоги ВАХЗ Н.И. Мокеев, К.А. Петров, Я.Ф. Комиссаров, В.Н. Александров, Р.Н. Стерлин, Г.А. Сокольский, О.В. Чеботарев и др. [44, 45]



Рисунок 5 – Портрет академика И.Л. Кнунянца работы А.М. Шилова, 1974 г.

Figure 5: A portrait of Academician Ivan Lyudvigovich Knunyants made by A.M. Shilov, 1974

Прорывные научные исследования проводились И.Л. Кнунянцем совместно с будущим академиком А.В. Фокиным, О.В. Кильдишевой, Э.Г. Быховской и др.

В 1976 г. на посту начальника 3-й кафедры генерал-майора И.Л. Кнунянца сменяет его ученик – профессор, доктор химических наук полковник Г.А. Сокольский [44].

Как большой знаток и любитель живописи, он сыграл важную роль и оказал неоценимую помощь в начале обучения и становлении народного художника СССР (1985 г.) А.М. Шилова (рисунок 5).

Заключение

И.Л. Кнунянц внес существенный вклад практически во все области органической химии. Научные исследования касались глубокого изучения теоретических вопросов: химии фтор-, сера- и фосфорорганических и гетероциклических соединений. Он создал отечественную школу фторорганической химии и оставил большое научное, инженерно-технологическое и педагогическое наследие.

В начале научной деятельности занимался исследованиями химии пиридина (1928–1931 гг.). Разработал и внедрил новый метод

получения антималярийных препаратов (в 1933 г.).

В 1933 г. он создал методы получения γ -ацетопропилового спирта и α -ацетобутиролактона («лактон Кнунянца»), сформировав научные подходы, применяемые в промышленном синтезе витамина В₁.

Открытое И.Л. Кнунянцем явление полимеризации ϵ -капролактама (1942 г.) положено в основу производства капрона. Разработанный в его лаборатории метод гидролимеризации акронитрила в адиподинитрил сделал возможным перевод производства нейлона с ароматического сырья на сырье нефтехимической переработки.

Сотрудниками его лаборатории разработаны методы получения β -пропиолактона, полипептидов с сульфгидрильными группами, *n*-тиоглицидных кислот (1947 г.).

Открытое И.Л. Кнунянцем реакция присоединения фтороводорода к окиси этилена (1949 г.) положило начало в СССР работам в области химии фторорганических соединений.

В соавторстве с А.В. Фокиным с конца 1940-х гг. занимался работами, охватывающими проблематику синтеза фторорганических соединений.

С 1952 г. занимался исследованиями фторолефинов, в ходе которых открыл перегруппировки перфторвинилкарбинолов во фторангидриды соответствующих крото-

новых кислот, бис-трифторметилкетена – во фторангидрид перфторметакриловой кислоты, фторированных алкилазидов – в карбаминофториды.

В ходе исследований И.Л. Кнунянца и его сотрудников были синтезированы (1956–1960 гг.) хлорсодержащие аминокислоты и пептиды, на основе которых были созданы канцеролитические препараты избирательного действия. Также разработал способ получения 5-фторурацила.

Синтезировал (1960-е гг.) нитро-, amino-, сульфо- и алкоксипроизводные различных фторорганических соединений.

Важным научным достижением лаборатории И.Л. Кнунянца стала разработка (в 1960-е гг.) электрохимического метода парциального введения атомов фтора в органические молекулы, с помощью которого удалось получить фторбензол, фтор- и дифторнафталины, фторированные циклоалкадиены и циклоалкадиеноны.

Он один из разработчиков кровезаменителя перфторана (1982 г.) – газотранспортной эмульсии для внутривенного введения.

В течение всей жизни И.Л. Кнунянц вел активную организационную и преподавательскую деятельность, редактор и соавтор многочисленных учебников, научных трудов и энциклопедий, подготовил десятки докторов и более 100 кандидатов наук.

Ограничения исследования / Limitations of the study

Обусловлены анализом только открытых источников о деятельности И.Л. Кнунянца / Limitations have been stipulated by the analysis of open sources that contain data on I.L. Knunyants' activities.

Список источников / References

1. Казарян ПЕ. Академик Кнунянц Иван Людвигович. *Очерки и воспоминания*. М.; 1996. Kazaryan PE. Academician Knunyants Ivan Ludvigovich. *Essays and memoirs*. Moscow; 1996 (in Russian).
2. Тютюнник ВМ. *Химики – лауреаты Ленинской премии*. М.; 1978. Tyutyunnik VM. *Chemists – laureates of the Lenin Prize*. Moscow; 1978 (in Russian).
3. *Материалы к биобиблиографии ученых СССР: Сер. хим. наук. Иван Людвигович Кнунянц*. Вып. 61. М.; 1978. *Materials for the biobibliography of scientists of the USSR: Ser. Chemical Sciences. Ivan Ludvigovich Knunyants*. Issue 61. Moscow; 1978 (in Russian).
4. Чичибабин АЕ, Кнунянц ИЛ. α -Диметиламинопиридин и его производные. *ЖПХО*. 1928;60(674). Chichibabine AE, Knunyants IL. α -Dimethylaminopyridine and its derivatives. *ZHRHO*. 1928;60(674) (in Russian).
5. Кнунянц ИЛ. Пиридиновые аналоги ди- и три-фенилметановых красителей и их цветность. *Доклады Академии Наук СССР*. 1947;56(6):593–96. Knunyants IL. Pyridine analogues of di- and tri-phenylmethane dyes and their chromaticity. *Reports of the USSR Academy of Sciences*. 1947;56(6):593–96 (in Russian).
6. Баранов ЕЮ. Эпидемическая ситуация в СССР в 1930-е гг. (историографический аспект). *Genesis: исторические исследования*. 2020;12: 62–84. <https://doi.org/10.25136/2409-868X.2020.12.34658>

Baranov EU. The epidemic situation in the USSR in the 1930s (historiographical aspect). *Genesis: Historical Research*. 2020;12:62–84 (in Russian).

<https://doi.org/10.25136/2409-868X.2020.12.34658>

7. Толкушин АГ, Лучинин ЕА, Холовня-Волоскова МЭ, Завьялов АА. История аминохинолиновых препаратов: от коры хинного дерева до хлорохина и гидроксихлорохина. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28:1118–22.

<https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-s2-1118-1122>

Tolkushin AG, Luchinin EA, Kholovnya-Voloskova ME, Zavyalov AA. The history of aminoquinoline preparations: from the bark of the quinine tree to chloroquine and hydroxychloroquine. *Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. 2020;28:1118–22 (in Russian).

<https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-s2-1118-22>

8. Кнунянц ИЛ, Топчиев КС, Челинцев ГВ. Строение и синтез новых антималярийных веществ. I. Плазмохин. *Известия Академии наук СССР. VII серия. Отделение математических и естественных наук*. 1934;(1):153–64

Knunyants IL, Topchiev KS, Chelintsev GV. Structure and synthesis of new antimalarial substances. I. Plasmokhin. *Proceedings of the USSR Academy of Sciences. VII series. Department of Mathematical and Natural Sciences*. 1934;(1):153–64 (in Russian).

9. Кнунянц ИЛ, Челинцев ГВ, Беневоленская ЗВ, Осетрова ЕД, Курсанова А И. Строение и синтез новых антималярийных веществ. III. Синтез «Атебрина». *Известия Академии наук СССР. VII серия. Отделение математических и естественных наук*. 1934;(1):165–76.

Knunyants IL, Chelintsev GV, Benevolenskaya SV, Osetrova ED, Kursanova AI. Structure and synthesis of new antimalarial substances. III. Synthesis of «Atebrine». *Proceedings of the USSR Academy of Sciences. VII series. Department of Mathematical and Natural Sciences*. 1934;(1):165–76 (in Russian).

10. Andersag H. Antimalariamittel aus der Gruphealogensubstituierter Chinolinverbindungen. *Chem Ber*. 1948;81:499–507.

11. Ломиворотов ВВ, Дерягин МН, Абубакиров МН, Фоминский ЕВ, Непомнящих ВА. Дефицит тиамина и его коррекция при критических состояниях. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(5):73–81.

<https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-5-73-81>

Lomivorotov BB, Deryagin MN, Abubakirov MN, Fominsky EV, Nepomnyashchikh VA. Thiamine deficiency and its correction in critical conditions. *Bulletin of Anesthesiology and Intensive Care*. 2017;14(5):73–81 (in Russian).

<https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-5-73-81>

12. Челинцев ГВ, Беневоленская ЗВ. Новый способ получения витамина В1. *ЖОХ*. 1944;14:1142–7.

Chelintsev GV, Benevolenskaya ZV. A new way to obtain vitamin B1. *ZHON*. 1944;14:1142–7 (in Russian).

13. Кильдишева ОВ, Кнунянц ИЛ, Линькова МГ. Способ получения эфиров бета-амино (или N-пиперидино) альфа-ациламиноакриловых кислот. SU 111488. 01 января 1957.

Kildisheva OV, Knunyants IL, Linkova MG. Method of obtaining esters of beta-amino (or N-piperidino) alpha-acylaminoacrylic acids. SU 111488. January 01, 1957 (in Russian).

14. Голубева НЕ, Кильдишева ОВ, Кнунянц ИЛ. Способ получения солей канцеролитических пептидов. SU 132229. 10 октября 1960.

Golubeva NE, Kildisheva OV, Knunyants IL. A method for producing salts of carcinolytic peptides. SU 132229. October 10, 1960 (in Russian).

15. Кнунянц ИЛ, Голубева НЕ, Кильдишева ОВ. Канцеролитические пептиды направленного действия. *Докл АН СССР*. 1960;132(4):836–38.

Knunyants IL, Golubeva NE, Kildisheva OV. Carcinolytic peptides of targeted action. *Dokl Academy of Sciences USSR*. 1960;132(4):836–38 (in Russian).

16. Голубева НЕ, Кильдишева ОВ, Кнунянц ИЛ. Канцеролитические пептиды. *Докл АН СССР*. 1958;119(1):83–86.

Golubeva NE, Kildisheva OV, Knunyants IL. Carcinolytic peptides. *Dokl Academy of Sciences USSR*. 1958;119(1):83–86 (in Russian).

17. Растейкене Л, Дагене МИ, Кнунянц ИЛ. Аминокислоты и пептиды, содержащие (ди-2-хлорэтил) аминокислотную группу. *Усп хим*. 1970;39(9):1537–59.

Rasteikene L, Dagene MI, Knunyants IL. Amino acids and peptides containing (di-2-chloroethyl) amino group. *Usp chem*. 1970;39(9):1537–59 (in Russian).

18. Вейнберг АК, Герман ЛС, Гиллер СА и др. Способ получения 5-фторурацила. SU 322053. 23 октября 1972.

Weinberg AK, Herman LS, Giller SA, et al. A method for producing 5-fluorouracil. SU 322053. October 23, 1972 (in Russian).

19. Кнунянц ИЛ, Роговин ЗА, Рымашевская ЮА, Хайт ЭВ. Способ получения высокомолекулярной полиамидной смолы. SU 66321. 01 января 1946.

Knunyants IL, Rogovin ZA, Rymashevskaya UA, Hite EV. A method for producing high-molecular polyamide resin. SU 66321. January 01, 1946 (in Russian).

20. Кнунянц ИЛ, Роговин ЗА, Рымашевская ЮА. Способ выделения капролактама из реакционной смеси. SU 66682. 01 января 1946.

Knunyants IL, Rogovin ZA, Rymashevskaya UA. A method for isolating caprolactam from a reaction mixture. SU 66682. January 01, 1946 (in Russian).

21. Кнунянц ИЛ, Вязанкин НС. Восстановительная димеризация производных α , β -ненасыщенных кислот. Докл АН СССР. 1957;113(1):112–15.

Knunyants IL, Vyazankin NS. Reductive dimerization of α , β -unsaturated acid derivatives. Dokl Academy of Sciences USSR. 1957;113(1):112–15 (in Russian).

22. Козлов ВВ, Вольфович СИ. Очерки истории химических обществ СССР. М.; 1958.

Kozlov VB, Wolfkovich SI. Essays on the history of chemical societies of the USSR. Moscow; 1958 (in Russian).

23. Развитие органической химии в СССР. Коршак ВВ, ред. М.; 1967.

The development of organic chemistry in the USSR. Korshak VB, Ed. Moscow; 1967 (in Russian).

24. Кнунянц ИЛ. Развитие химии фторорганических соединений в Институте элементоорганических соединений Академии Наук СССР. Изв АН СССР. 1974;5:1098–123.

Knunyants IL. Development of chemistry of organofluorine compounds at the Institute of Organoelement Compounds of the Academy of Sciences of the USSR. Izv AN USSR. 1974;5:1098–123 (in Russian).

25. Кнунянц ИЛ, Кильдишева ОВ. Методы введения фтора в органические соединения. Усп химии. 1946;15(6):685–706.

Knunyants IL, Kildisheva OV. Methods of introducing fluorine into organic compounds. Usp chem. 1946;15(6):685–706 (in Russian).

26. Кнунянц ИЛ. О взаимодействии алифатических окисей с фтористым водородом. Доклады Академии Наук СССР. 1947;55(3):227–30.

Knunyants IL. On the interaction of aliphatic oxides with hydrogen fluoride. Reports of the USSR Academy of Sciences. 1947;55(3):227–30 (in Russian).

27. Кнунянц ИЛ. О реакциях органических окисей с фосфористым водородом. Доклады Академии Наук СССР. 1947;56(1):47–50.

Knunyants IL. On the reactions of organic oxides with hydrogen phosphorous. Reports of the USSR Academy of Sciences. 1947;56(1):47–50 (in Russian).

28. Кнунянц ИЛ, Красуская МП. Способ получения гексафторизопропилового спирта. SU 1386048. 01 января 1961.

Knunyants IL, Krasuska MP. A method for producing hexafluoroisopropyl alcohol. SU 1386048. January 01, 1961 (in Russian).

29. Кнунянц ИЛ, Красуская МП. Способ получения термостабильных триазиновых каучуков. SU 145748. 01 января 1962.

Knunyants IL, Krasuska MP. A method for producing thermally stable triazine rubbers. SU 145748. January 01, 1962 (in Russian).

30. Кнунянц ИЛ, Полищук ВР. Новые данные о реакциях фторорганических соединений. Усп химии. 1976;45(7):1139–76.

<https://doi.org/10.1070/RC1976v045n07ABEH002685>

Knunyants IL, Polishchuk VR. New data on the reactions of organofluorine compounds. Usp chem. 1976;45(7):1139–76 (in Russian).

<https://doi.org/10.1070/RC1976v045n07ABEH002685>

31. Кнунянц ИЛ, Полищук ВР. Успехи синтеза и исследования фторорганических соединений. Усп химии. 1975;44(4):685–717.

<https://doi.org/10.1070/RC1975v044n04ABEH002272>

Knunyants IL, Polishchuk VR. The success of synthesis and research of organofluorine compounds. Usp chem. 1975;44(4):685–717 (in Russian).

<https://doi.org/10.1070/RC1975v044n04ABEH002272>

32. Серушкин ИЛ, Паншин ЮА, Соколов СВ, Кнунянц ИЛ. Состояние и перспективы развития важнейших фторматериалов. ЖВХО им. Д.И. Менделеева. 1980;25(5):552–72.

Serushkin IL, Panshin UA, Sokolov SV, Knunyants IL. The state and prospects of development of the most important fluoromaterials. ZHVHO named after D.I. Mendeleev. 1980;25(5):552–72 (in Russian).

33. Зефирова НС. Советская органическая химия за 50 лет. Усп химии. 1967;36(11):1901–58.

Zephyrov NS. Soviet organic chemistry for 50 years. Usp chem. 1967;36(11):1901–58 (in Russian).

34. Кнунянц ИЛ, Кильдишева ОВ, Быховская ЭГ. Взаимодействие алифатических окисей с фтористым водородом. II. Докл АН СССР. 1947;57:49–52.

Knunyants IL, Kildisheva OV, Bykhovskaya EG. Interaction of aliphatic oxides with hydrogen fluoride. II. Dokl Academy of Sciences USSR. 1947;57:49–52 (in Russian).

35. Кнунянц ИЛ. О сопряжении связей в ряду фторолефинов. ЖВХО им. Д.И. Менделеева. 1962;7(3):276–82.

Knunyants IL. On the conjugation of bonds in a series of fluorolefins. ZHVHO named after D.I. Mendeleev. 1962;7(3):276–82 (in Russian).

36. Толкач ПГ, Башарин ВА, Чепур СВ. Токсический отек легких у лабораторных животных при ингаляции продуктов пиролиза политетрафторэтилена. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018;2:80–5.

<https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-3-80-85>

Pusher PG, Basharin VA, Chepur St. Toxic pulmonary edema in laboratory animals during inhalation of polytetrafluoroethylene pyrolysis products. Biomedical and socio-psychological problems of safety in emergency situations. 2018;2:80–5 (in Russian).

<https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-3-80-85>

37. Зейфман ЮВ, Тер-Габриэлян ЕГ, Гамбарян НП, Кнунянц ИЛ. Химия перфторизобутилена. Усп хим. 1984;53(3):431–61.

<https://doi.org/10.1070/RC1984v053n03ABEH003047>

Seifman YUV, Ter-Gabrielyan EG, Gambaryan NP, Knunyants IL. Chemistry of perfluoroisobutylene. Usp Chem. 1984;53(3):431–61 (in Russian).

<https://doi.org/10.1070/RC1984v053n03ABEH003047>

38. Иваницкий ГР, Воробьев СИ. Кровезаменитель «перфторан». Вестник российской академии наук. 1997;67(11):998–1013.

Ivanitsky GR, Vorobyov SI. Blood substitute “perfluorane”. Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 1997;67(11):998–1013 (in Russian).

39. Кнунянц ИЛ, Фокин АВ. Покорение «непреступного элемента». М.:1963.

Knunyants IL, Fokin AV. The conquest of the «impregnable element». Moscow: 1963 (in Russian).

40. Волков ВА, Вонский ЕВ, Кузнецов ГИ. Химики. Биографический справочник. Киев; 1984.

Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsov GI. Chemists. Biographical reference book. Kiev; 1984 (in Russian).

41. Кнунянц ИЛ, Соборовский ЛЗ. Технические средства индикации боевых отравляющих веществ. М.; 1943.

Knunyants IL, Soborovsky LZ. Technical means of indicating chemical warfare agents. Moscow; 1943 (in Russian).

42. Марков ВВ, Желтов СС. Военная краснознаменная академия химической защиты имени Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко (1932–1982). Исторический очерк. Пикалов ВК, ред. М.; 1982.

Markov BB, Zheltov SS. Military Red Banner Academy of Chemical Protection named after Marshal of the Soviet Union S.K. Timoshenko (1932–1982). A historical sketch. Pikalov VK, Ed. Moscow; 1982 (in Russian).

43. 70 лет на службе отечеству. Манченко ВД. (ред.). М.; 2002.

70 years in the service of the Fatherland. Manchenko VD, Ed. Moscow; 2002 (in Russian).

44. Линькова МГ, Кулешова НД, Кнунянц ИЛ. Тиолактоны. Усп хим. 1964;33(10):1153–83.

Linkova MG, Kuleshova ND, Knunyants IL. Thiolactones. Usp Chem. 1964;33(10):1153–83 (in Russian).

Вклад авторов / Authors' contributions

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **А.Н. Петухов** – формирование концепции статьи, сбор, анализ и систематизация информации, изложенной в научной литературе, написание текста, редактирование рукописи; **А.А. Цветков** – критические обсуждения материалов статьи; **Т.В. Шустикова** – составление рисунков и редактирование текста рукописи; **Д.М. Имамов** – редактирование текста рукописи. / All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions are as follows: **A.N. Petukhov** has formulated the concept of the study, has collected, analyzed and systematized the scientific data, has written the text of the article, has edited the text; **A.A. Tsvetkov** has made critical review of the article; **T.V. Shustikova** has compiled the figures and has edited the article; **D.M. Imamov** has edited text for the paper.

Сведения о рецензировании / Peer review information

Статья прошла двустороннее анонимное «слепое» рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе / The article has been doubleblind

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

Об авторах/ Authors

Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования «Военная академия радиационной, химической и биологической защиты имени Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко (г. Кострома)» Министерства обороны Российской Федерации, 156015, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Горького, д. 16.

Петухов Алексей Николаевич. Старший преподаватель кафедры, канд. биол. наук, доцент.

Цветков Алексей Александрович. Начальник кафедры, кандидат химических наук, доцент.

Шустикова Тамара Владимировна. Научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории.

Имамов Динис Миннигалиевич. Младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории.

Контактная информация для всех авторов: varhbz@mil.ru

Контактное лицо: Петухов Алексей Николаевич, varhbz@mil.ru

Nuclear Biological Chemical Defence Military Academy Named after Marshal of the Soviet Union S.K. Timoshenko (Kostroma) of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Gorkogo Street, 16, Kostroma 156015, Russian Federation.

Aleksey N. Petukhov. Senior Lecturer of the Department. Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor.

Alexey A. Tsvetkov. Head of the Department, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor.

Tamara V. Shustikova. Researcher of the Scientific and Researcher Department.

Dinis M. Imatov. Junior Researcher of the Scientific and Researcher Department.

Contact information for all authors: varhbz@mil.ru

Contact person: Aleksey N. Petukhov; varhbz@mil.ru



Черная смерть. Как эпидемия чумы изменила средневековую Европу

Зиглер Филип

Черная смерть. Как эпидемия чумы изменила средневековую Европу / Пер. с англ. Е.А. Гонсалес-Менендес. М.: ЗАО «Центрполиграф», 2023. 319 с.

ISBN 978-5-9524-5977-9

Ziegler Ph.

The Black Death. London. Faber and Faber, 2012. 336 p.

ISBN № 978-0-571-28711-6

Книга британского дипломата, историка и писателя Филипа Зиглера (англ. Philip Sandeman Ziegler; 1929–2023) опубликована в 1969 г. издательством Harper Torchbooks (New York)¹. На русском языке она выходит впервые. Книга представляет собой многоаспектное исследование эпидемического феномена XIV в. – катастрофической пандемии чумы, названной современниками «Черная смерть» (1347–1353). Описанные события происходят в основном на территории средневековой Европы с более детальным освещением пандемии чумы в Англии, Уэльсе, Шотландии и Ирландии.

Книга состоит из 17 глав. Первые пять последовательно описывают ситуацию с распространением Черной смерти в разных странах и регионах Европы (ход пандемии, клиника болезни, политические и социальные эксцессы). В главах с 6-й по 13-ю описаны вспышки чумы на Британских островах. Уникальна и увлекательна глава 13 «Чума в средневековой деревне», где автор соединил талант писателя и историка, и представил трагедию чумы через судьбу крестьянина вымышленной деревни Блекуотер. В главах 14–17 Зиглер приводит подсчеты жертв чумы, анализирует ее социальные, экономические, религиозные и психологические последствия.

В оригинальном издании книга имеет ряд приложений: обширная библиография (Bibliography, 217 ссылок); раздел «Источники» (Sources), где ссылки на научную литературу «привязаны» к страницам книги; Index (имена и географические названия с указанием страниц). Во второе издание



книги (1998) включена статья «Черная смерть в современной историографии» (The Black death in recent historiography), подготовленная Колином Платтом (англ. Colin Peter Sherard Platt, 1934–2015), известным британским археологом и историком, специализировавшимся на Средневековье. К сожалению ЗАО «Центрполиграф» решило, что для российского издания эти приложения не нужны.

Автор подробно излагает представления об эпидемиологии чумы времен Черной смерти, как эклектическую смесь мистических (в распространении мора виноваты евреи, мавры, колдуны или мор является наказанием Божьим) и материалистических взглядов (миазмы, принесенные ветром с Востока; завоз чумы кораблями; контакты с больными чумой).

По мнению автора в распространении чумы виноваты корабли. Этой версии распространения чумы придерживаются еще с IV в. (Чума Юстиниана), дав ей вторую жизнь в 1990-е гг., когда для обоснования нападения на Ирак надо было показать дешевизну и доступность биологического оружия (БО). Популярной стала версия, что татарский хан Джаныбек в 1347 г. применил такое оружие против защитников генуэзского го-

¹ Оригинал книги доступен по адресу: <https://oceanofpdf.com/authors/philip-ziegler/pdf-epub-the-black-death-by-philip-ziegler-download/> (дата обращения: 01.12.2024).

рода Кафы (Феодосия). Под БО понимались заброшенные в город трупы больных чумой. Генуэзцы, бежав на кораблях из Кафы, вызвали пандемию чумы в Европе². Зиглер считал, что быстрое распространение чумы связано с распространением зараженных чумой крыс, сбежавших с кораблей. Но он никогда не видел чумную крысу. Они не бегают, они ходят, а больше ползут как бы в бреду, судорожно вытягивая лапки назад и переворачиваясь на спину животом кверху. После заражения крысы живут не более 5–6 суток.

Современные научные знания о чуме, накопленные после открытия А. Йерсеном (фр. Alexandre Émile Jean Yersin; 1863–1943) в 1894 г. возбудителя чумы – бактерии *Yersinia pestis*, если не придумывать байки про хана Джаныбека с его БО и разбегающихся чумных крыс, по прежнему не объясняют возникновение эпидемических катастроф такого масштаба. Отдельные случаи и вспышки, конечно, они объясняют. Бубонная чума, в основном наблюдавшаяся тогда в Европе, не передается между людьми. Чумой можно заразиться через укус зараженной блохи, в свою очередь заразившейся от грызуна, обитающего на территории чумного природного очага. Но только тогда, когда у этого грызуна чума развилась в септической форме, до чего они обычно не доживают, а блоха «блокирована», т.е. в ее преджелудке сформировался блок из размножившихся чумных бактерий, и она сможет его отрыгнуть при укусе в кровь человека. То есть заразиться чумой сложно даже на территории ее природного очага. Анализ же геномов древних чумных бактерий не выявил какой-либо потенциальной специфической «вирулентности», способной объяснить чудовищный характер Черной смерти³. Тем не менее, эта катастрофа произошла на огромных пространствах Европы и Азии, по историческим меркам, мгновенно.

Зиглер, сначала связавший появление чумы на Британских островах с ее заносом кораблем через порт на Дорсетском побережье, кропотливо описывая вспышки чумы, приходит к выводу, что они происходят вне связи друг с другом, и есть местности («карманы»), где ее никогда не было. К моменту написания книги о природных очагах чумы

было известно, но версия с кораблем считалась более «научной», так как ее природные очаги на Британских островах не известны по сей день.

Есть альтернативная версия – чума «заносилась» с товарами из Центральной Азии по Великому шелковому пути. В районе озера Иссык-Куль находится «колыбель» Черной смерти. Для реконструкции генома смертоносного штамма, вызвавшего пандемию чумы такого масштаба, американское военное ведомство за свой счет построило и содержит Центральную референс-лабораторию в Алматы (Казахстан) – режимный объект с уровнем биологической безопасности, соответствующим BSL 3, что достаточно для любых исследований возбудителя чумы, включая эксперименты с аэрозолями.

Молекулярно-генетические исследования говорят о существовании в Европе собственных стабильных и древних очагов чумы. К.И. Vos с соавт. (2016)⁴ было показано, что современные штаммы возбудителя чумы не имеют филогенетической связи со штаммами, вызывавшими вспышки чумы в Лондоне в середине XIV в. и в Марселе в 1720–1722 гг. Сами лондонские и марсельские штаммы принадлежат к разным филогенетическим ветвям, а соответственно, к разным европейским природным очагам чумы.

Эти очаги существуют тысячелетиями. Все пандемии чумы развиваются на одних и тех же местностях. Первая пандемия – чума Юстиниана (531–589) и вторая – Черная смерть, вспыхивают в одних и тех же городах, распространяются примерно в одной и той же территориальной последовательности (с юга на север и с востока на запад). Они охватывают Европейский континент за 3–5 лет и в течении столетий повторяются масштабными эпидемиями, постепенно утрачивая масштаб вовлеченных в эпидемии территорий⁵. Даже эти исторические сведения позволяют предположить существование в природе совсем иных очагов чумы, чем известные сегодня в рамках учения о природной очаговости чумы. Такие очаги существуют вне связи с наличием на данных территориях грызунов, инфицированных возбудителем чумы, параллельно с нашим существованием.

² См., например, работу – Онищенко ГГ, Сандахчиев ЛС, Нетесов СВ, Мартынюк РА. *Вестник Российской Академии наук*. 2003;73(3):195–204.

³ Spyrou MA, Tukhbatova RI, Feldman M, Drath J, Kacki S, Beltrán de Heredia J, et al. Historical *Y. pestis* Genomes Reveal the European Black Death as the Source of Ancient and Modern Plague Pandemics. *Cell Host Microbe*. 2016;19(6):874–81. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.012>

⁴ Bos KI, Herbig A, Sahl J, Waglechner N, Fourment M, Forrest SA, et al. Eighteenth century *Yersinia pestis* genomes reveal the long-term persistence of an historical plague focus. *Elife*. 2016;5:e12994. <https://doi.org/10.7554/eLife.12994>

⁵ Гезер Г. *История повальных болезней*. СПб.; 1866.

Зиглер приводит подробные описания антисанитарии британских городов и низкого уровня гигиены населения. Мытье считалось ослабляющей организм процедурой, поэтому мыться полагалось с осторожностью и очень редко. По свидетельствам современников чумные бубоны локализовались одновременно в паху и подмышечных областях, что говорит о чрезвычайной антисанитарии населения Британских островов и огромном количестве зараженных чумой блох. Интересно описание клиники бубонной чумы, данное Зиглером по источнику того времени:

«Будь проклят этот нарыв под мышкой, ужасный, жгучий, откуда бы он не исходил, шар, который причиняет и заставляет громко кричать, тяжесть под руками, болезненная шишка. Белый ком. Он имеет форму яблока, головки лука, небольшого нарыва, который не щадит никого. Он страшно жжет, как горящая зола, ужасная штука серого цвета. Эти отвратительные высыпания, которые появляются с невероятной поспешностью. Они похожи на семена черного гороха, хрупкие частички морского угля, и их обилие предвещает конец. Это ужасный узор сыпи, который покрывает все тело. Оно как дождь из гороха, ранний орнамент Черной смерти, сгоревшая посыпь ракушечника, Черная смерть похожа на полпенса, на ягоды. Ужасно, когда они рассыпаны на белой коже».

Оно объясняет название пандемии чумы – трупы людей быстро чернели и выглядели как бы обугленными. Черная сыпь – неспецифическое и редкое клиническое проявление чумы. Ее появление можно объяснить «циткиновым штормом», возникшим в результате инфекции у людей отдельных генотипов, и его следствия – ДВС-синдрома (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

При мягком течении бубонной чумы больной жил больше недели, бубоны постепенно размягчались, гной прорывался, его тело превращалось в дурно пахнувший остов, затем наступала смерть.

Лечение в основном состояло из сочения различных растений, иногда их количество достигало шестидесяти. Повсеместно применялось кровопускание, чем больше, тем лучше. Обычно кровь больного чумой была густой, худшим признаком врачи считали появление на ее поверхности тонкой зеленой пленки. Кровопусканию было дано «научное обоснование». Доктор Жан Бургунский считал, что таким образом можно изгнать чумной яд – эмункторий, проникший в

организм больного через поры кожи. Помимо кровопускания считалось полезным прижигать чумные бубоны. Что бы извлечь яд из бубонов применялись различные пластыри, например, из камее-смолы, корня белой лилии и сушеных человеческих экскрементов. Для облегчения страдания больного применяли различные напитки, к ним добавляли дробленные в порошок минералы. Особая вера была в порошки драгоценных камней.

Для подсчета жертв чумы Зиглер использовал метод, вряд ли возможный где-либо кроме Британии, не знавшей иностранных вторжений после XI в. Это анализ национальных архивов, церковных книг и судебных списков поместий, сохранившихся почти полностью.

Однако автор, добравшись до документов времен Черной смерти, слишком долго вязнет в подсчитывании жертв чумы, сопоставляя их с противоречивыми данными из трудов более поздних историков, и оспаривая современников Черной смерти. Зачем? Для понимания природы пандемии такие путанные подсчеты ничего не дают. В исторической памяти населения континента Черная смерть остается чудовищной катастрофой, изменившей ход истории, сколько не пересчитывай ее жертвы.

Из недостатков оригинала книги Зиглера, перешедших в русское издание, я вижу следующие. Она «серая» – почти нет никакого иллюстративного материала, хотя эпоха «после Черной смерти» оставила большое количество произведений искусства, предметов быта, архитектурных сооружений, литературных источников. Чума – непризнанный источник вдохновения с XIV по XIX в., начиная с флорентийских фресок в Санта-Кроче до картин Антуана-Жана Гро и Франциско Гойи. Их изображения оживили бы книгу, сделали ее более наглядной. Дополнить книгу могло бы издательство ЗАО «Центрполиграф», но и оно этого не сделало.

Книга Зиглера очень важна сегодня для формирования широкого эпидемического мышления у государственных деятелей, работников здравоохранения, врачей, студентов медицинских вузов. Эпидемические катастрофы имеют тенденцию неожиданно повторяться, что нам, пережившим пандемию КОВИД-19, уже не надо объяснять.

Главный специалист 27 НЦ МО РФ,
канд. биол. наук, ст. науч. сотр.

М.В. Супотницкий

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3193-1032>

Указатель авторов и статей журнала за 2024 год

Авторы, название статьи, EDN, DOI	Номер журнала	Номера страниц
Редакционная статья		
Кириллов И.А. Военно-биологическая деятельность США и Украины EDN:hgawri. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-2-105-108	№ 2	105–108
Радиационная безопасность и защита от ядерного оружия		
Лакота Я. Радиационная защита в 21 веке (англ.) EDN:xckbzz. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-305-322	№ 4	305–322
Кебец Н.М., Кебец А.П., Пригорелов Г.А. Радиационно защитные средства на основе комплексных соединений 3d-металлов с витаминами и аминокислотами EDN:fvdpgq. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-323-333	№ 4	323–333
Химическая безопасность и защита от химического терроризма		
Лакота Я. Соматическая генная терапия в предотвращении токсического действия фосфорорганических агентов (англ.) EDN:wwnttx. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-1-5-17	№ 1	5–17
Григорьев А.М., Яшкир В.А., Крылов В.И., Колосова Н.А., Фатеенков В.Н. Идентификация EA-3167, структурного аналога инкапсита BZ, в объектах, доставленных из зоны проведения специальной военной операции, и обнаружение его метаболитов в моче при экспонировании крыс EDN:hrotqc. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-1-18-33	№ 1	18–33
Ярлыченко А.С., Игнатьев В.А., Понсов М.А., Григорьев А.М. Идентификация продуктов деградации CS в объектах, доставленных из зоны проведения специальной военной операции EDN:uiyvww. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-2-109-121	№ 2	109–121
Биологическая безопасность и защита от биологических угроз		
Супотницкий М.В. Биологические свойства бактериальных токсинов EDN:jtrfxo. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-1-34-64	№ 1	34–64
Супотницкий М.В. Оспа Аляски на фоне новых ортопоксвирусных инфекций EDN:wjbzqr. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-2-122-134	№ 2	122–134
Стовба Л.Ф., Петров А.А., Мельников С.А., Чухрала О.В., Черникова Н.К., Борисевич С.В. Эпидемиология оспы лошадей. Новые аспекты EDN:uvyboa. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-2-135-145	№ 2	135–145
Степанов Н.А., Асланлы А.Г., Домнин М.В., Ефременко Е.Н., Ферменты как усилители действия антимикробных веществ EDN:lkteat. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-2-146-163	№ 2	146–163
Супотницкий М.В. Опасность мРНК-технологий EDN:ifdujf. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-3-205-231	№ 3	205–231
Стовба Л.Ф., Петров А.А., Белозеров Д.П., Чухрала О.В., Мельников С.А., Борисевич С.В. Оспа кроликов EDN:toebmp. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-3-232-242	№ 3	232–243
Шафигуллина З.А., Бухаева С.Р., [Коломацкая Н.П.], Сугонякина М.С. Разработка биоцидной пропитки для текстильных материалов различного состава EDN:jgvkqn. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-3-243-255	№ 3	243–255
Лягин И.В., Маслова О.В., Сенько О.В., Степанов Н.А., Ефременко Е.Н. Детоксификация пептид-содержащих биотоксинов EDN:jokpyt. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-3-256-269	№ 3	256–269
Супотницкий М.В., Шачнева Н.В. Лихорадка Марбург в Экваториальной Гвинее, Танзании и Руанде – глобальный кризис здравоохранения или рабочая ситуация? EDN:mwugcg. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-334-355	№ 4	334–355
Ефременко Е.Н., Лягин И.В. Проблема микотоксинов и подходы к ее решению EDN:blxmfc. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-356-367	№ 4	356–367
Вооружение и средства войск РХБ защиты		
Шаров С.А., Батинов Д.С., Осипов М.А., Домнин М.В., Морозов С.А., Голышев М.А., Хрипков Ю.И., Надеин А.В., Чебыкин И.В., Васин В.Д., Бец М.М. Обоснование архитектуры перспективной автоматизированной системы мониторинга радиационной, химической и биологической обстановки с использованием искусственного интеллекта EDN:zyeoux. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-1-65-77	№ 1	66–77
Петров А.А., Казанцев А.В., Ковальчук Е.А., М.Ю. Павлюков, Сапкулов А.В., Кутаев Д.А., Борисевич С.В. Современные аппаратные и программные решения для полногеномного секвенирования, перспективы их внедрения в практику войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации EDN:obanjc. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-2-164-175	№ 2	164–175
Брусенин А.А., Буряк Д.Н., Пенязь В.Н., Артамонов И.В. Оценка структуры свободного пространства в аэрозольном облаке EDN:jkidlh. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-2-176-184	№ 2	176–184
Васильев В.В., Соловых С.Н., Данякин Н.В., Горбачев П.В. Средства индивидуальной защиты органов дыхания и кожи от патогенных биологических агентов многоразового использования EDN:ndezwp. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-3-270-286	№ 3	270–286
Мигачев Ю.С., Камьянов А.А., Болтыков А.В. Современные подходы к созданию средств индивидуальной защиты органов дыхания и головы военнослужащего EDN:izbwag. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-3-287-300	№ 3	287–300
Завьялов В.В., Шабельников М.П., Басова Е.Ю., Завьялова Н.В., Ковтун В.А., Холстов В.И. Распыляемый нетканый материал с защитными химико-биологическими свойствами EDN:xgerzq. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-368-379	№ 4	368–379

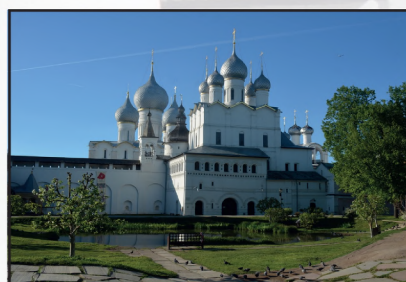
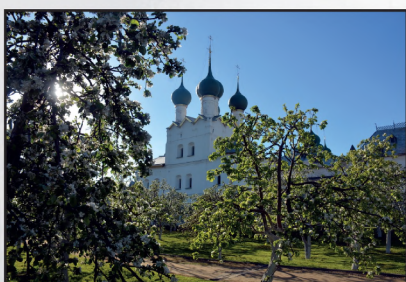
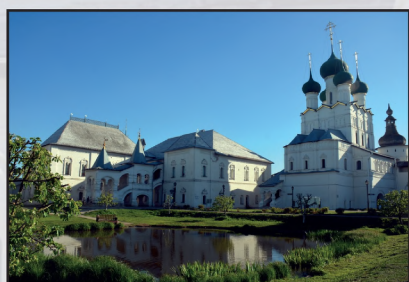
Исторический архив		
Петухов А.Н., Вильчик В.В., Шустикова Т.В., Имамов Д.М., Молчанов М.С. История развития отечественных средств химической разведки EDN:aqsboxt. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-1-78-100	№ 1	78–100
Дармов И.В., Янов С.Н., Маракулин И.В. История открытия собственных плазмид у чумного микроба EDN:vylugc. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-2-195-198	№ 2	195–198
Петухов А.Н., Цветков А.А., Шустикова Т.В., Имамов Д.М. Иван Людвигович Кнулянец: от акрихина до перфторана EDN:vylugc. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-380-395	№ 4	380–395
Рецензии		
Супотницкий М.В. Яды, микробы, животные, адский огонь: История биологического и химического оружия Древнего мира / Адриенна Мэйор [пер. с англ. А.Г. Коробейникова]. М.: КоЛибри, Азбука-Аттикус; 2023. 432 с.; ил. EDN:niupfx. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-2-199-200	№ 2	199–200
Супотницкий М.В. Черная смерть. Как эпидемия чумы изменила средневековую Европу / Ф. Зиглер [пер. с англ. Е.А. Гонсалес-Менендес]. М.: ЗАО Центрполиграф; 2023. 319 с. EDN:bmopgw. https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-399-400	№ 4	393–398

С 2022 г. в дополнении DOI в библиографическом описании мы используем в качестве постоянно-го идентификатора для научных публикаций eLIBRARY Document Number (EDN) – это уникальный код документа, который присваивается всем документам на платформе eLIBRARY.RU. В дополнении к EDN у каждой публикации, загруженной в eLIBRARY.RU, есть QR-код. Мы проставляем его на первой странице статьи. Если публикация имеет оба кода, то между ними устанавливается связь. В ссылках на такой документ мы рекомендуем указывать оба кода. Выйти на статью можно через указание после адреса eLIBRARY.RU шестизначного буквенного обозначения в нижнем регистре без точки в конце, например, <https://elibrary.ru/lyugum>

- Электронные адреса правил:
- для авторов
<https://www.nbsprot.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>
 - для рецензентов
<https://www.nbsprot.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-0>
 - типовые ошибки авторов
https://www.nbsprot.ru/jour/pages/view/typical_mistakes

Наша замечательная Россия

Ростов Великий. Ростовский кремль (Митрополичий двор)



Ростовский кремль построен в 1670–1683 гг. Инициатором стал митрополит Иона Сысоевич (ок. 1607–1690). Кремль расположен в центре Ростова около озера Неро (Ярославская область). Строительство велось по заранее продуманному митрополитом Ионой плану. Кремль состоит из трех самостоятельных частей: Центральная – это собственно архиерейский двор. В северной части расположена бывшая соборная площадь с Успенским собором, а в южной – митрополичий сад. Получился не двор иерарха, а прекрасный город, но город не земной, а как будто небесный – с обилием куполов, затейливых крыш, полный света и одухотворенности. Всего кремль имеет одиннадцать башен (из них – пять угловых, четыре воротных и две дозорных). В 1787 г. архиерейская кафедра была перенесена из Ростова в Ярославль, Митрополичий двор пришел в упадок. Однако благодаря ростовскому купечеству в 1860–1880 гг. архитектурный комплекс был восстановлен. В 1910 г. Государственная дума законодательно закрепила за ним общероссийский статус музея, постановив отпускать из казны деньги на его содержание. В настоящее время – Государственный музей-заповедник «Ростовский кремль».

На верхней фотографии – бывшая соборная площадь города. Слева – Успенский собор (1508–1512). Стоит на месте своих белокаменных предшественников XII–XIII вв. В центре – Ростовская звонница с церковью Входа Господня в Иерусалим (1682–1687). Справа – Надвратная церковь Иоанна Богослова (1683).

Нижний ряд. Фотография слева – Архиерейский двор с Государскими хоромами и Красным крыльцом (узнаете?), рядом церковь Григория Богослова (1670–1679). В центре – митрополичий сад с яблонями. Справа – Северный участок стены со стороны Архиерейского двора. Проходная башня с надвратным храмом Воскресения (1670) служит переходом из Архиерейского двора на Соборную площадь.

Фотографии М.В. Сунотницкого



Сайт журнала



РИНЦ



ISSN 2587-5728

9 772587 572003 >