

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

научный и общественно-политический журнал

том 92 № 8 2022 Август

Основан в 1931 г.
Выходит 12 раз в год
ISSN: 0869-5873

*Журнал издаётся под руководством
Президиума РАН*

*Главный редактор
А.Р. Хохлов*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.В. Адрианов, В.П. Анаников, Ю.Д. Апресян, А.Л. Асеев,
Л.И. Бородкин, В.В. Бражкин, В.А. Васильев, А.И. Григорьев,
А.А. Гусейнов, Г.А. Заикина (заместитель главного редактора),
Л.М. Зелёный, Н.И. Иванова,
А.И. Иванчик (заместитель главного редактора),
С.В. Кривовичев, А.П. Кулешов, А.Н. Лагарьков, Ю.Ф. Лачуга,
А.Г. Лисицын-Светланов, А.В. Лопатин, А.М. Молдован,
В.И. Молодин, В.В. Наумкин, С.А. Недоспасов, А.Д. Некипелов,
Р.И. Нигматулин, Н.Э. Нифантьев, А.Н. Паршин,
В.М. Полтерович, С.М. Рогов, Г.Н. Рыкованов,
Р.Л. Смелянский, О.Н. Соломина, В.А. Тишков, В.А. Ткачук,
А.А. Тотолян, М.А. Федонкин, Т.Я. Хабриева,
Е.А. Хазанов, В.И. Цетлин, В.А. Черешнев,
В.П. Чехонин, И.А. Щербаков, А.В. Юревич

*Заместитель главного редактора
Г.А. Заикина*

*Заведующая редакцией
О.Н. Смола*

E-mail: vestnik@eco-vector.com, vestnik@pleiadesonline.com

Москва

ООО «Тематическая редакция»

Оригинал-макет подготовлен ООО «ИКЦ «АКАДЕМКНИГА»

© Российская академия наук, 2022

© Редколлегия журнала
“Вестник РАН” (составитель), 2022

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-67137 от 16 сентября 2016 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Подписано к печати 24.08.2022 г.	Формат 60 × 88 ¹ / ₈	Усл. печ. л. 11.98	Уч.-изд. л. 12.25
Тираж 161 экз.	Зак. 3970	Цена договорная	

Учредитель: Российская академия наук

Издатель: Российская академия наук, 119991 Москва, Ленинский просп., 14
Исполнитель по госконтракту № 4У-ЭА-131-21 ООО «Тематическая редакция»,
125252, г. Москва, ул. Зорге, д. 19, этаж 3, помещ. VI, комн. 44
Отпечатано в типографии «Book Jet» (ИП Коняхин А.В.),
390005, г. Рязань, ул. Пушкина, 18, тел. (4912) 466-151

16+

СОДЕРЖАНИЕ

Том 92, номер 8, 2022

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН “РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

<i>М. А. Курцер</i> Коронавирусная инфекция COVID-19 и беременность	709
<i>А. А. Ишмухаметов</i> Фундаментальные и прикладные науки, технология и иммунобиологический продукт	717
<i>А. Д. Каприн, Н. С. Сергеева, П. В. Шегай, Б. Я. Алексеев</i> Онкология в период пандемии новой коронавирусной инфекции	722
<i>О. В. Карпова, Н. А. Никитин</i> Вирусы растений: новые возможности в период пандемии	731
<i>С. К. Ююкина, Д. О. Жарков</i> Механизмы обеспечения стабильности генома коронавирусов как потенциальные мишени для противовирусных средств	737
<i>Г. Н. Рыкованов, С. Н. Лебедев, О. В. Зацепин, Г. Д. Каминский, Э. В. Карамов, А. А. Романюха, А. М. Фейгин, Б. Н. Четверушкин</i> Агентный подход к моделированию эпидемии COVID-19 в России	747
<i>В. А. Макаров, В. О. Попов</i> PDSTP – первое в своём классе средство для лечения коронавирусной инфекции	756
<i>И. М. Донник, И. А. Чвала, Л. К. Киш, А. М. Ермаков</i> Коронавирусные инфекции животных: риски прямых и обратных зоонозов	760
<i>А. М. Шестопалов, А. Ю. Алексеев, В. В. Глухов, М. И. Воевода</i> Миграции диких животных как потенциальная угроза заноса новых вирусов на территорию России	766
<i>В. Н. Чарушин, В. Л. Русинов, М. В. Вараксин, О. Н. Чупахин, О. П. Ковтун, А. А. Спасов</i> Разработка лекарственных средств прямого противовирусного действия на основе азагетероциклических систем	775
<i>В. В. Грибова, Ю. Н. Кульчин, М. В. Петряева, Д. Б. Окунь, Р. И. Ковалёв, Е. А. Шалфеева</i> Интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений в дифференциальной диагностике и лечении COVID-19	781
<i>В. А. Тишков, М. Л. Бутовская, В. В. Степанов</i> Общество и государство в России и мире в период эпидемии коронавируса	790
<i>Т. Я. Хабриева, Н. Н. Черногор</i> Право и пандемия: уроки кризиса	803
<i>А. А. Широ</i> Российская экономика под влиянием пандемического кризиса	809
<i>Р. И. Нигматулин</i> Условия преодоления ковидного кризиса и социально-экономический рост	817

CONTENTS

Vol. 92, No. 8, 2022

SCIENTIFIC SESSION OF THE GENERAL MEETING OF RAS MEMBERS “THE ROLE OF SCIENCE IN OVERCOMING PANDEMIC AND POST-CRISIS DEVELOPMENT OF SOCIETY”

<i>M. A. Kurtzer</i> Coronavirus infection COVID-19 and pregnancy	709
<i>A. A. Ishmukhametov</i> Fundamental and applied sciences, technology and immunobiological product	717
<i>A. D. Kaprin, N. S. Sergeeva, P. V. Shegai, B. Ya. Alekseev</i> Oncology during the pandemic of a new coronavirus infection	722
<i>O. V. Karpova, N. A. Nikitin</i> Plant viruses: new opportunities during the pandemic	731
<i>S. K. Yuyukina, D. O. Zharkov</i> Mechanisms of ensuring the stability of the coronavirus genome as potential targets for antiviral agents	737
<i>G. N. Rykovanov, S. N. Lebedev, O. V. Zatsepin, G. D. Kaminsky, E. V. Karamov, A. A. Romaniukha, A.M. Feigin, B. N. Chetverushkin</i> Agent-based approach to modeling the COVID-19 epidemic in Russia	747
<i>V. A. Makarov, V. O. Popov</i> PDSTP is the first in its class remedy for the treatment of coronavirus infection	756
<i>I. M. Donnik, I. A. Chvala, L. K. Kish, A. M. Ermakov</i> Coronavirus infections in animals: risks of direct and reverse zoonoses	760
<i>A. M. Shestopalov, A. Yu. Alekseev, V. V. Glupov, M. I. Voevoda</i> Migration of wild animals as a potential threat of introduction of new viruses into the territory of Russia	766
<i>V. N. Charushin, V. L. Rusinov, M. V. Varaksin, O. N. Chupakhin, O. P. Kovtun, A. A. Spasov</i> Development of direct antiviral drugs based on azageterocyclic systems	775
<i>V. V. Gribova, Yu. N. Kulchin, M. V. Petryaeva, D. B. Okun, R. I. Kovalev, E. A. Shalfeeva</i> Intelligent medical decision support system in differential diagnosis and treatment of COVID-19	781
<i>V. A. Tishkov, M. L. Butovskaya, V. V. Stepanov</i> Society and the state in Russia and the world during the coronavirus epidemic	790
<i>T. Ya. Khabrieva, N. N. Chernogor</i> Law and the pandemic: Lessons from the crisis	803
<i>A. A. Shirov</i> The Russian economy under the influence of the pandemic crisis	809
<i>R. I. Nigmatulin</i> Conditions for overcoming the covid crisis and socio-economic growth	817

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19
И БЕРЕМЕННОСТЬ¹

© 2022 г. М. А. Курцер

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России,
Москва, Россия

E-mail: m.kurtser@mcclinics.ru

Поступила в редакцию 31.01.2022 г.

После доработки 31.01.2022 г.

Принята к публикации 20.02.2022 г.

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, вспышка которой возникла в Китае в декабре 2019 г., быстро распространилась по всему миру. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила данной инфекции статус пандемии.

Особое место в структуре заболеваемости COVID-19 занимают беременные и родильницы. В Клиническом госпитале “Лапино” Группы компаний “Мать и дитя” более чем за полтора года накоплен значительный опыт ведения пациентов с COVID-19, в том числе беременных и родильниц.

В статье представлены особенности течения новой коронавирусной инфекции у беременных и родильниц в различные периоды пандемии, опыт ведения беременности и родов у вышеуказанного контингента пациентов, методы лечения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, течение беременности при COVID-19, ведение родов при COVID-19, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), моноклональные антитела.

DOI: 10.31857/S0869587322080096

Коронавирусы являются важными патогенами для человека и животных. В конце 2019 г. новый коронавирус был выявлен как источник пневмонии в Ухане китайской провинции Хубэй. Вирус-

¹ Настоящий выпуск журнала “Вестник Российской академии наук” продолжает публикацию статей, основанных на докладах, прозвучавших 14 и 15 декабря 2021 г. на Научной сессии Общего собрания Российской академии наук “Роль науки в преодолении пандемии и посткризисном развитии общества”.



КУРЦЕР Марк Аркадьевич – академик РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, генеральный директор Группы компаний “Мать и дитя”.

ная инфекция быстро распространилась, что привело к эпидемии по всему Китаю, за которой последовала пандемия. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения обозначила заболевание как COVID-19, то есть коронавирусная болезнь 2019 г. [1]. Вирус, вызывающий COVID-19, обозначается коронавирусом 2 тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), ранее он назывался 2019-nCoV. Это одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus. Важным свойством этого вируса является его тропность (то есть способность поражать преимущественно конкретные органы и ткани) к клеткам-мишеням, имеющим рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2), которые расположены на эндотелиальной и эпителиальной альвеолярной поверхности. Основной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа, что обуславливает развитие диффузного альвеолярного повреждения [2–4]. При новой коронавирусной инфекции может развиваться цитокиновый шторм – избыточный ответ иммунной

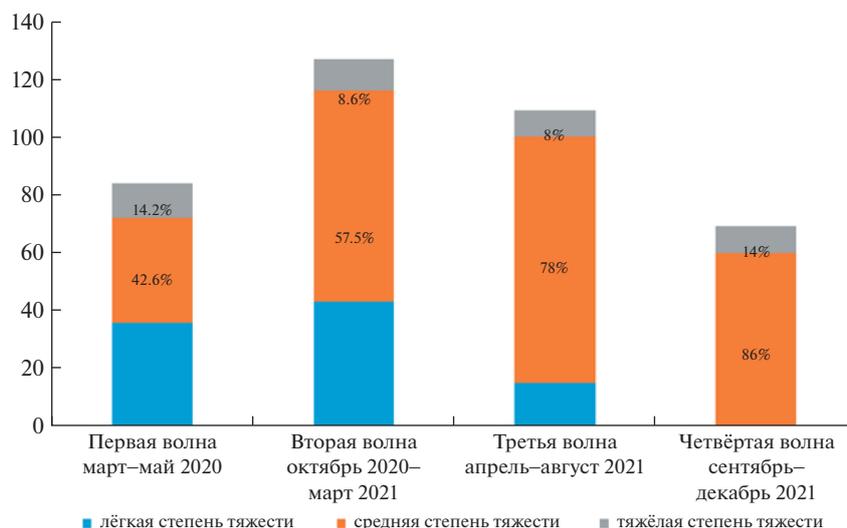


Рис. 1. Степень тяжести заболевания COVID-19 по четырём волнам

системы, стремительное высвобождение цитокинов, развитие нарушений свёртываемости крови.

За 21 месяц (с марта 2020 по декабрь 2021 г.) в Клинический госпиталь “Лапино” госпитализировано более 5000 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, из них 389 беременных и родильниц, проведено 145 родов, родился 151 живой ребёнок, в том числе 6 двоен. Диагностика COVID-19 в госпитале проводилась путём выявления РНК SARS-Cov-2 методом ПЦР, обнаружения Ig M и Ig G к SARS-Cov-2. Инструментальная диагностика включала в себя компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и УЗИ лёгких и плевральных полостей. При лёгком течении заболевания отсутствовали характерные проявления (КТ – 0), при среднетяжёлом поражалось < 25% объёма лёгких (КТ-1) или 25–50% объёма лёгких (КТ-2), при тяжёлом распространённость поражения достигала 50–75% объёма лёгких (КТ-3) и при крайне тяжёлом – >75% (КТ-4). Лечение проводилось согласно Методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ “Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорождённым при новой коронавирусной инфекции COVID-19” [5]. За весь период из 389 пациенток с лёгкой степенью течения заболевания было госпитализировано 94 (24%), со средней – 253 (65%), с тяжёлой – 34 (9%) и крайне тяжёлой – 8 (2%).

С начала пандемии по декабрь 2021 г. зафиксировано четыре волны новой коронавирусной инфекции (рис. 3). Первая волна, отмечавшаяся с марта по май 2020 г., была вызвана китайским штаммом COVID-19, во вторую волну (октябрь 2020 – март 2021 г.) к нему присоединился британский штамм, в третью (апрель–август 2021 г.) –

индийский, четвёртая волна, продолжающаяся с сентября 2021 г., в основном вызвана индийским штаммом (рис. 1).

Во время первой волны COVID-19 в госпиталь “Лапино” было госпитализировано 84 беременных и родильниц, в основном (85.2%) с лёгкой и средней степенью тяжести заболевания. Возраст пациенток варьировался в пределах от 21 до 46 лет. Средний возраст в группе с тяжёлым течением был больше, чем в других группах, и составил 35.8 лет \pm 3.4 года. Срок беременности так же был больше, чем в среднем, – 32.2 недели \pm 3.8 недели. При ведении пациенток во время первой волны независимо от срока беременности использовались препараты осельтамивир и гриппферон. При средней и тяжёлой степени у большинства применялся ингибитор ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеазы – лопинавир + ритонавир (калетра). Большинство беременных и родильниц получали антибактериальную терапию. У родильниц применялся гидроксихлорохин (плаквенил). Ингибитор ИЛ-6 – тоцилизумаба (актемра) – использовался, когда предполагаемая польза превалировала над рисками. Показанием для введения блокаторов ИЛ-6 (вводился только родильницам) являлись данные КТ – КТ2-3 в сочетании с двумя и более признаками: снижение SpO₂, СРБ > 30 мг/л, лихорадка > 38°C в течение трёх дней, число лейкоцитов < 3.0 × 10⁹/л, абсолютное число лимфоцитов < 1.0–10⁹/л. Побочных явлений на фоне лечения актемрой не наблюдалось. К концу первой волны начали применять глюкокортикостероиды (дексаметазон – 8 мг два раза в сутки), которые значительно быстрее и эффективнее позволяли купировать цитокиновый шторм, улучшали сатурацию и лабораторные маркеры, что давало возможность пролонгировать беременность.

Из особенностей течения заболевания в первую волну следует отметить, что чаще тяжёлыми формами заболевания страдали беременные на сроках гестации до 32 недель, не отмечалось нарастания уровня ИЛ-6 более 100, не было быстрой прогрессии интерстициальных изменений, независимо от периода болезни и лихорадки изменения нарастали постепенно. В качестве лабораторных маркеров для оценки динамики использовались ОАК, СРБ, ИЛ-6, Д-димер. Тактика ведения беременности была выжидательная, при нарастании дыхательной недостаточности и/или ухудшении состояния плода проводилось экстренное родоразрешение, которое улучшало состояние пациенток.

Из 84 поступивших пациенток 79 были беременными: 50 из них (63%) выписаны с выздоровлением с пролонгирующей беременностью, у 23 произошли своевременные или преждевременные роды, у четырёх беременность прервалась самопроизвольно, у одной диагностирована внематочная беременность. Одна пациентка, переведённая в госпиталь из другого медицинского учреждения в крайне тяжёлом состоянии, умерла на 13-е сутки после родоразрешения в результате двухсторонней полисегментарной тотальной пневмонии, сепсиса, полиорганной недостаточности. Все пять родильниц, поступившие в госпиталь, выписаны с выздоровлением.

Во вторую волну новой коронавирусной инфекции в госпиталь “Лапино” были госпитализированы 127 беременных и родильниц, из них 91.2% с лёгкой и средней степенью тяжести. Возраст варьировал от 19 до 49 лет. Средний возраст в группах с различной степенью тяжести не отличался. Беременные госпитализированы в сроке от 6 до 41 недели гестации. В среднем наибольший срок беременности был в группе со средней степенью тяжести – 29.6 недели \pm 10.3 недели. Во 2-ю волну пациентки с лёгкой степенью тяжести госпитализировались для родоразрешения. Изменились подходы к лечению: отказались от применения калетры и плаквенила, у родильниц применялся триазаверин, фавипиравир, активно использовались глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты, которые позволяли пролонгировать беременность. При сроках беременности до 32 недель при неэффективности гормональной и антибактериальной терапии, при нарастании пневмонии и провоспалительных маркеров (цитокиновый шторм) с целью максимального пролонгирования беременности чаще стал вводиться тоцилизумаб, после введения которого отмечалась стабилизация процесса и удавалось избежать преждевременного родоразрешения. По жизненным показаниям применялись следующие ингибиторы ИЛ: сарилумаб (кевзара), левилимаб (илсира), олокизумаб (артлегия). В госпитале использовались цитокиновые колонки

Jaffron 330 HA (цитокиновая сорбция), экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Цитокиновые колонки применялись у девяти пациенток на 1–3 сутки после кесарева сечения при повышении уровня ИЛ-6 более 40 пг/мл. Проводилась гемосорбция через колонку Jaffron HA 330 в течение 3–5 часов (или обработка 20–30 литров крови). Каждая пациентка получила от 1 до 3 процедур (по 1 процедуре в день). В результате мы наблюдали снижение интерлейкина-6, детоксикацию, повышение сатурации (во время процедуры).

К особенностям течения заболевания во вторую волну можно отнести постепенное развитие тотального поражения лёгочной ткани, несмотря на проводимую терапию. К лабораторным маркерам были добавлены фибриноген, ЛДГ, ферритин.

Из 127 госпитализированных пациенток 53 (42%) были выписаны с выздоровлением с пролонгированной беременностью, у 60 произошли роды, у восьми беременность прервалась самопроизвольно, у двух при поступлении диагностирована внематочная беременность. Все три родильницы, поступившие в госпиталь, выписаны с выздоровлением. Одна пациентка, переведённая в госпиталь из другого медицинского учреждения в крайне тяжёлом состоянии, умерла на 29-е сутки после родоразрешения в результате двухсторонней полисегментарной тотальной пневмонии, состояния после гемикраниэктомии, декомпенсированного сахарного диабета.

Третья волна COVID-19 в основном была вызвана штаммом Delta. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, этот штамм характеризует повышенная трансмиссивность, возможное снижение нейтрализации некоторыми видами лечения моноклональными антителами EUA, возможное снижение нейтрализации сыворотками после вакцинации. У варианта коронавируса Delta двойная мутация шиповидного белка, что позволяет вирусу быстрее проникать в клетки организма [6].

В третью волну среди госпитализированных в КГ “Лапино” было 109 беременных и родильниц. Их возраст варьировался от 22 до 45 лет. Средний возраст в группах с различной степенью тяжести не отличался и составил 33.2 лет \pm 6.9 года. Беременные госпитализированы на сроке от 4 до 41 недели гестации. Средний срок беременности составил – 31.6 недели \pm 7.9 недели.

Следует отметить, что по сравнению с предыдущими волнами в этот период наблюдалось увеличение числа госпитализаций пациенток в тяжёлом состоянии – 20 (18.3%), из них шесть находились на ИВЛ, три – на неинвазивной ИВЛ, 11-ти проводилась высокопоточная оксигенация. Продолжительность госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии госпиталя со-

ставила 21.2 дня \pm 3.1 дня, всего в госпитале – 29.2 дня \pm 5.6 дня.

Третья волна имела свои особенности в течении заболевания и в терапии – быстро прогрессирующее течение с нарастанием дыхательной недостаточности и суточной прогрессией объёма поражения лёгких. В связи с этим до родоразрешения (или сразу после) чаще применялся тоцилизумаб. При отсутствии цитокинового шторма, неэффективности стандартной антибактериальной терапии и терапии ГКС однократное или двукратное введение тоцилизумаба приводило к положительной динамике и возможности пролонгации беременности. В связи с прогрессирующим нарастанием уровня ИЛ-6 применялся олокизумаб (артлегия). На сроках более 32 недель при разгаре болезни, быстром нарастании явлений дыхательной недостаточности, ИЛ-6 >100 , плохо купирующейся лихорадке принималось решение о незамедлительном родоразрешении.

При цитокиновом шторме преимущественный метод родоразрешения – кесарево сечение. При тяжёлом течении заболевания даже своевременное родоразрешение (независимо от способа) могло не привести к ожидаемому улучшению состояния, а лишь давало возможность для применения биологической терапии, цитостатиков, мощных антимикробных и противовирусных средств, которые не применяются во время беременности. Следует отметить, что после своевременного родоразрешения явления дыхательной недостаточности часто усугублялись, поражение лёгких за несколько часов прогрессировало до КТ 3–4, что также было обусловлено нарастанием явлений отёчного синдрома. Диуретическая терапия позволяла уменьшить явления дыхательной недостаточности и уменьшить размер и плотность консолидации.

После родоразрешения, несмотря на купированную лабораторную картину цитокинового шторма биологической иммуноопосредованной терапией, продолжал нарастать объём поражения лёгочной ткани до 80–95% с формированием обширных зон консолидации, в том числе за счёт гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, при котором используются цитостатики для профилактики раннего фиброобразования. В этот период мы активно применяли цитокиновую сорбцию.

Из 109 госпитализированных пациенток были беременными 105, из них 46 (44%) выписаны с выздоровлением беременными, у 51 произошли своевременные и преждевременные роды, у семи беременности прервалась самопроизвольно, у одной диагностирована внематочная беременность. Умерли две пациентки, поступившие в госпиталь в крайне тяжёлом состоянии: одна родильница, смерть которой наступила на 57 сутки после родов, вторая – после искусственного прерывания

беременности на сроке 20–21 неделя гестации (смерть на 22 сутки после прерывания беременности).

Во время четвёртой волны COVID-19 в госпиталь поступили 69 беременных и родильниц: 60 из них со средней степенью тяжести заболевания, девять – в тяжёлом состоянии. Средний возраст пациенток был таким же, как и в другие периоды эпидемии – 32.4 года \pm 3.4 года, средний срок гестации на момент госпитализации – 31.3 недели \pm 8.1 недели (от 6 до 39 недель).

В тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии находились девять пациенток (13%), из них восемь дышали самостоятельно, одна находилась на ИВЛ, ЭКМО. Продолжительность госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии составила 31.5 \pm 4.4 дня, в госпитале – 15.4 \pm 5.9 дня.

Из особенностей течения заболевания в четвёртую волну необходимо отметить быстро прогрессирующее (иногда молниеносное) течение заболевания у беременных с нарастанием дыхательной недостаточности и суточной прогрессии объёма поражения лёгких по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки. Наиболее информативным для диагностики оказались МСКТ ОГК, УЗИ лёгких (в первом и начале второго триместра). Глюкокортикостероиды применялись не ранее пятого дня болезни, активно использовались тоцилизумаб, левилимаб, сарилумаб, олокизумаб (артлегия).

Новым методом лечения в конце 2021 г. стало использование ковид-глобулина – иммуноглобулина человека против COVID-19, состоящего из белков плазмы человека, из которых не менее 95% IgG, обладающего активностью антител к SARS-CoV-2, и моноклональных антител. Моноклональные антитела бамланивимаб + этесевимаб, казиривимаб + имдевимаб и сотровимаб применяются для лечения COVID-инфекции у взрослых и детей весом более 40 кг. Препарат следует назначать как можно раньше после выявления вируса SARS-CoV-2 в течение 10 дней с момента появления симптомов коронавирусной инфекции [7–9]. В Клиническом госпитале “Лапино” бамланивимаб и этесевимаб вводились в стационаре шести беременным на сроке от 3 до 6 дня заболевания, при наличии клинических проявлений и результатах КТ 0–1. У пяти пациенток не было развития пневмонии, у одной наблюдался регресс клинической симптоматики. Ни одной из пациенток не потребовалось досрочного родоразрешения.

Как и в третью волну, на сроках более 32 недель гестации в разгар болезни, при быстром нарастании явлений дыхательной недостаточности, ИЛ-6 >100 , плохо купирующейся лихорадке при-

нималось решение о незамедлительном родоразрешении. Из 69 госпитализированных в четвертую волну пациенток 39 (59.4%) выписаны с выздоровлением беременными, у 22 произошли своевременные или преждевременные роды, у трёх беременность прервалась самопроизвольно, у одной при поступлении диагностирована внематочная беременность.

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, уровень преждевременных родов среди беременных с COVID-19 составлял 11.6%, а частота кесарева сечения — 33.1% [10]. По нашим данным, доля преждевременных родов варьировалась от 13% в первую волну до 45% в четвертую. Частота кесарева сечения в КГ “Лапино” была наименьшей во вторую волну — 28.3%, максимальной в первую волну — 73.3%.

При невозможности адекватной оксигенации на фоне ИВЛ и высоком риске летального исхода возможно использование вено-венозной (ВВ) экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [11]. ВВ ЭКМО направлено на поддержание оксигенации, разгрузку малого круга кровообращения, что увеличивает необходимые временные лимиты для восстановления лёгочной ткани. Наиболее популярными доступами ВВ ЭКМО является канюляция дренажной канюлей правой бедренной вены, возвратной канюлей правой яремной вены. Оксигенированная кровь напрямую поступает в правые отделы сердца, снижая сопротивление лёгочного кровообращения и постнагрузку правого желудочка.

Показаниями к ВВ ЭКМО являются [12, 13]:

- РаО₂ / FiO₂ < 80 mm более 6 часов;
- РаО₂ / FiO₂ < 30 mm более 30 часов;
- рН < 7.25 с РаСО₂ > 60 mm Hg более 6 часов.

Приведу пример успешного применения ВВ ЭКМО у беременной пациентки с тяжёлым ОРДС, вызванным инфекцией COVID-19.

Пациентка С., 37 лет с диагнозом: беременность 21–22 недели, новая короновирусная инфекция крайне тяжёлого течения, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, объём поражения лёгких более 90%. Поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии Клинического госпиталя “Лапино”. Доставлена бригадой скорой медицинской помощи из другого лечебного учреждения на 16-й день болезни с положительным результатом ПЦР SARS-CoV-2. Находилась на стационарном лечении в течение 12 дней. На предыдущих этапах лечения проводились антибактериальная, антикоагулянтная и симптоматическая терапии. При поступлении состояние пациентки расценено как крайне тяжёлое. Во время транспортировки в госпиталь и в первые 12 часов госпитализации осуществлялась неинвазивная вентиляция лёгких через лицевую маску в режиме CPAP+PS с параметрами ПДКВ

9 mbar, Рподдержки 10 mbar, фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) 90%. Была достигнута сатурация гемоглобина (SpO₂) 95%, гемодинамика пациентки оставалась стабильной, остальные системы органов — без дисфункций. При поступлении по данным УЗИ и доплерометрии развитие плода соответствует сроку гестации.

Ввиду стремительного нарастания дыхательной недостаточности (тахипноэ до 40 дыханий в минуту, снижение сатурации до 80%) пациентка была переведена на инвазивную вентиляцию лёгких со следующими начальными параметрами вентиляции: Рупр. 28 mbar, с частотой 18/мин, ПДКВ 11 mbar, FiO₂ 100%, SpO₂ 96%. Были начаты продлённые седация пропофолом и дексметомидином, миорелаксация. По данным КТ органов грудной клетки объём поражения составлял более 90%. Продолжена антибактериальная терапия препаратами широкого спектра, антикоагулянтная и противовоспалительная терапия, симптоматическое лечение. На вторые сутки у пациентки развилась гемодинамическая нестабильность, что потребовало введения норадреналина в дозировке 0.05 мкг/кг/мин.

В течение первых трёх суток госпитализации имело место прогрессирование гипоксемии при следующих параметрах ИВЛ: Рупр. 29 mbar, дыхательный объём 280 мл, частота 18 дыханий в минуту, ПДКВ 11 mbar, FiO₂ 100%. Обращало на себя внимание значительное снижение динамической податливости лёгких и дыхательного объёма. Пронирование пациентки не приводило к улучшению оксигенации. Несмотря на проводимую респираторную поддержку и миорелаксацию, продолжалось прогрессирование критической гипоксемии. В экстренном порядке был собран мультидисциплинарный консилиум совместно со специалистами центра ЭКМО ГКБ № 52. Принято решение о начале процедуры вено-венозной ЭКМО. Установлены канюли 26 Fg в правую бедренную вену и 19 Fg в правую внутреннюю яремную вену. Стартовые параметры: поток крови 4.5 л/мин, скорость 7300 об/мин, поток свежего газа 7 л/мин, фракция кислорода 100%. Была достигнута SpO₂ 90%. ИВЛ в режиме ViPAP продолжалась с протективными параметрами: Рупр. 20 смH₂O, дыхательный объём 180 мл, частота 16/мин, ПДКВ 10 mbar, FiO₂ 70% (рис. 2).

Учитывая крайне тяжёлое состояние пациентки, после начала ЭКМО принято решение о прерывании беременности оперативным путём. В условиях палаты отделения реанимации произведена нижнесрединная лапаротомия, малое кесарево сечение на сроке 20–21 неделя гестации. За ножку извлечён живой недоношенный плод массой 420 граммов длиной 24 см, оценкой по шкале Апгар 1–3 балла. Ребёнок погиб на 12 сутки жизни в отделении реанимации и интенсивной тера-

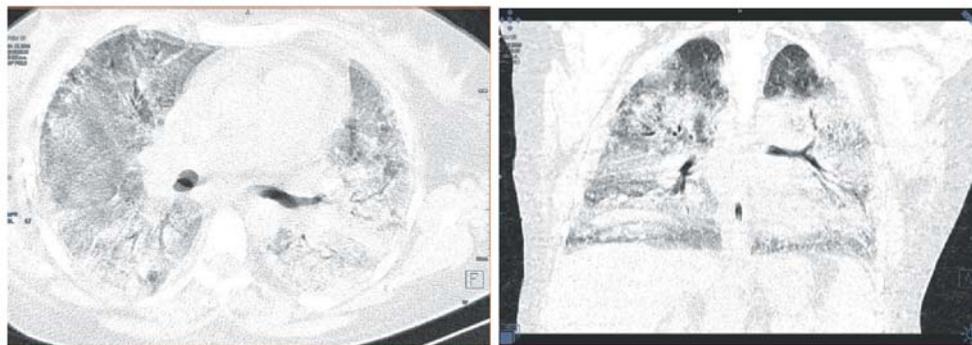


Рис. 2. КТ ОГК при поступлении пациентки. Субтотальное поражение лёгких, примерный объём выявленных изменений более 75%

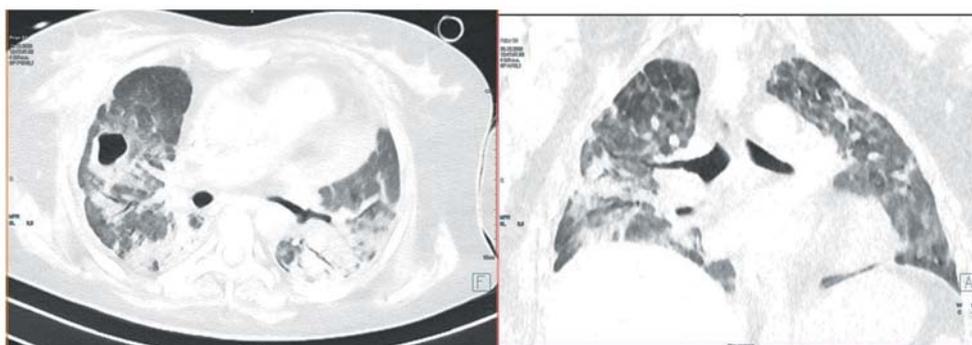


Рис. 3. КТ ОГК на 29-й день стационарного лечения. На фоне субтотального вирусного поражения лёгких отмечается появление в правом лёгком воздушных полостей. Примерный объём поражения лёгких – более 90%

пии новорождённых. После оперативного вмешательства пациентке выполнена чрескожно-дилатационная трахеостомия. ЭКМО продолжено со следующими параметрами: поток 4.3 л/мин, скорость 6500 об/мин.

Послеоперационный период протекал гладко. По данным контрольного УЗИ органов малого таза, свободной жидкости не выявлено, полость матки шелевидная. Через шесть часов после операции возобновлена инфузия гепарина до целе-

вых значений АЧТВ 60–70 сек. Утром следующего дня отключена седация, восстановлено ясное сознание. На 11 сутки ЭКМО у пациентки проявились гипофибриногемия и тромбоцитопения, на фоне чего развились геморрагический и анемический синдромы, что потребовало многочисленных трансфузий компонентов крови (табл. 1). Начиная с 14 суток лечения дальнейшее проведение ЭКМО осуществлялось без введения гепарина.

На 17-е сутки стационарного лечения, несмотря на проводимую терапию, отмечено прогрессирование геморрагического синдрома, проявившегося в развитии носовых кровотечений, кровотечения из трахеостомического отверстия, послеоперационного шва. По данным УЗИ органов брюшной полости свободной жидкости не выявлено. Произведена ревизия операционной раны в пределах подкожно-жировой клетчатки, наложены гемостатические швы. На 15-е сутки развился спонтанный правосторонний пневмоторакс, было произведено дренирование плевральной полости. Лёгкое расправилось, дренаж удалён на 26-е сутки. В связи с нарастанием общего отёчного синдрома с целью контроля волемического статуса в течение семи суток проводилась заме-

Таблица 1. Объём трансфузии

Компонент	Перелито суммарно, литров
Свежезамороженная плазма	11.84
Тромбоцитарная масса	4
Криопреципитат замороженный	1.35
Эритроцитная взвесь, обеднённая лейкоцитами	9.3
Суммарно	26.49

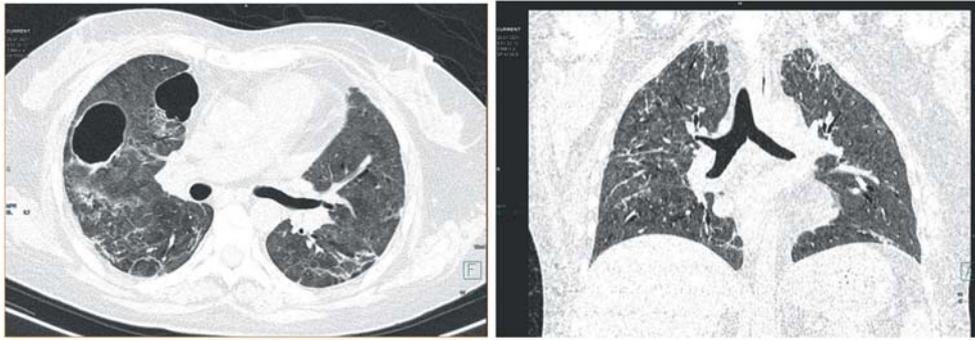


Рис. 4. КТ ОГК на 59-й день стационарного лечения. Умеренная положительная динамика в виде разрешения ретикулярных изменений в правом лёгком, улучшения пневматизации верхушки правого лёгкого. Общий объём изменений >75%. Пневматоцеле правого лёгкого

стителная почечная терапия в режиме гемодиализа. На протяжении всего периода ИВЛ пациентке регулярно выполнялась санационная фибробронхоскопия, имела место картина геморрагического трахеобронхита. Улучшение эндоскопической картины произошло на 46-е сутки.

На протяжении госпитализации в ОРИТ пациентке проводился микробиологический мониторинг с оценкой антибактериальной резистентности выявляемых микроорганизмов. Коррекция антибактериальной терапии проводилась согласно результатам исследований. В первые 10 суток респираторная поддержка осуществлялась в режиме ViPAP. К 22-м суткам было отмечено максимальное ухудшение эластических свойств лёгочной ткани: дыхательный объём снизился до 20–40 мл, комплайнс до 10 мл/см²H₂O. При переводе пациентки на вспомогательный режим вентиляции отмечалось увеличение дыхательного объёма и динамической податливости лёгких. С 20-х суток на фоне проводимой терапии отмечалось улучшение эластических свойств лёгочной ткани, восстановление оксигенирующей функции лёгких, что позволило снизить объёмы ЭКМО поддержки. На 42-е сутки лечения в стационаре (58 день болезни) ЭКМО-терапия была прекращена, продолжена ИВЛ в режиме CPAP. Через 5 дней пациентка успешно отлучена от ИВЛ. На 51-й день пациентка переведена в отделение терапии для дальнейшего лечения и наблюдения. После проведения комплекса реабилитационных мероприятий выписана домой в удовлетворительном состоянии без кислородной поддержки.

Первое КТ-исследование после начала ЭКМО-терапии было выполнено на 29-е сутки стационарного лечения (рис. 3). Обращало на себя внимание появление многочисленных межплевральных скоплений воздуха. На последующих исследованиях отмечалось улучшение КТ-картины лёгких без значимого уменьшения объёма воздушных полостей (рис. 4). После выписки из ста-

ционара продолжено комплексное восстановительное лечение, дальнейшая активизация пациентки. При выполнении контрольного КТ органов грудной клетки через 30 дней отмечается стойкая положительная динамика, лабораторные анализы в пределах нормативных значений.

Следует отметить, что у всех младенцев (151), рождённых от матерей с COVID-19, в Клиническом госпитале “Лапино” не выявлен вирус SARS-CoV-2. Наши наблюдения совпадают с опубликованными результатами зарубежных исследователей. Так, в США по данным исходов более 20000 родов 95% новорождённых от матерей, инфицированных SARS-CoV-2, родились в удовлетворительном состоянии. У некоторых новорождённых от инфицированных матерей развились лёгкие симптомы, не требующие респираторной поддержки, причём большинство этих случаев были связаны с передачей инфекции через дыхательные пути в послеродовой период [10].

Для своевременного лечения и профилактики осложнений при инфицировании SARS-CoV-2 важна оперативная диагностика Covid-19 и незамедлительное начало терапии: необходимо применение блокаторов рецепторов к ИЛ-6, направленных на снижение цитокинового шторма, эффективно применение моноклональных антител. С целью улучшения экскурсии лёгких, использования терапии, не применяемой во время беременности, необходимо раннее родоразрешение, применение цитостатических препаратов в послеродовом периоде.

Согласно Методическим рекомендациям МЗ РФ “Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорождённым при новой коронавирусной инфекции COVID-19” специфическая профилактика показана беременным групп риска тяжёлого течения COVID-19 с 22-х недель гестации, что поможет снизить частоту материнской заболеваемости и смертности в условиях пандемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (accessed on February 12, 2020).
2. Azkur A.K. *et al.* Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 2020.
3. Пресс-релиз FDA от 26 мая 2021 г. "Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19". <https://www.fda.gov>
4. Strobe J.D., PharmD C.H.C. and Figg W.D. TMPRSS2: Potential Biomarker for COVID-19 Outcomes // *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2020. № 60 (17).
5. Методические рекомендации МЗ РФ "Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорождённым при новой коронавирусной инфекции COVID-19" (версия 5 от 28.12.2021). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf
6. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#Consequence>
7. Tay M.Z. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nature reviews. Immunology*. 2020. № 20. P. 1–12.
8. Planas D., Saunders N., Maes P. *et al.* Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization // *Nature*. 2021. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-03827-2>
9. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-therapies-for-high-risk-nonhospitalized-patients/>
10. COVID-19: Pregnancy issues and antenatal care. [https://www.uptodate.com/Literature-review-current-through:Nov2021](https://www.uptodate.com/Literature-review/current-through:Nov2021).
11. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial Version 7). http://en.nhc.gov.cn/2020-03/29/c_78469.htm [Ref list].
12. Combes A., Hajage D., Capellier G. *et al.* Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2018. 378;21.
13. Xiaochun Ma, Menglin Liang, Min Ding, Weiming Liu, Huibo Ma, Xiaoming Zhou, Hongsheng Ren. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. August 2020. 26:e925364.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ НАУКИ,
ТЕХНОЛОГИЯ И ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОДУКТ

© 2022 г. А. А. Ишмухаметов

Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН –
Институт полиомиелита, Москва, Россия

E-mail: sue_polio@chumakovs.ru

Поступила в редакцию 28.01.2022 г.

После доработки 10.02.2022 г.

Принята к публикации 25.02.2022 г.

В статье рассмотрен опыт организации процесса создания инновационных иммунобиологических препаратов и вакцин – от лабораторных разработок до создания промышленных технологий и регистрации готовых форм эффективных и безопасных лекарственных препаратов, востребованных на отечественном и зарубежных рынках. Принципы их действия основаны на новейших мировых достижениях в области иммунобиологии и вакцинологии.

Ключевые слова: технология разработки вакцин, инфекционный агент, коронавирусная инфекция.

DOI: 10.31857/S0869587322080059

Вакцинопрофилактику рассматривают как один из основных методов обеспечения здоровья любого человека всех социальных групп в развитых и развивающихся странах. Общеизвестно, что вакцины снижают детскую смертность, увеличивают ожидаемую продолжительность жизни и способствуют сохранению активного долголетия. В последние десятилетия мировая и отечественная иммунология достигла значительного прогресса в профилактике инфекционных заболеваний путём национальных программ иммунизации. Всего в мире проводятся прививки от более 30 различных заболеваний, что позволило добиться существенного снижения детской и младенческой смертности, купировать или приблизиться к полной ликвидации эпидемических

угроз по многим заболеваниям. Вакцины, произведённые по классическим технологиям, достаточно успешно справляются с проблемами, которые ранее считались угрозой национальной эпидемической безопасности. В то же время по мере ухода этих угроз возникают иные сложности. Например, проблему представляет отрицательное отношение к вакцинации многочисленных групп населения и даже некоторых врачей. Предлогом для этого служат реально существующие у ряда вакцин побочные действия. Поэтому важно уделять особое внимание совершенствованию технологий производства вакцин с целью снижения их реактогенности и иных побочных эффектов.

Продолжается улучшение технологий производства вакцин, учёные отказываются от использования животных и эмбрионов в пользу культивирования вирусов на клеточных средах. Помимо ухода от этических проблем, это позволяет минимизировать число аллергических реакций за счёт снижения количества чужеродных белков в препарате, стандартизировать его состав. Исследования также продвигаются к использованию генно-инженерных композиций, содержащих не полный антиген, а его фрагменты, достаточные для индукции антител, но лишённые патогенных свойств вируса как такового, что существенно снижает частоту побочных эффектов. Разрабатываются РНК- и ДНК-вакцины, способные в пер-



ИШМУХАМЕТОВ Айдар Айратович – академик РАН, генеральный директор ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН.

спективе решить проблемы безопасности и эффективности производства препаратов против особо опасных и плохо культивируемых патогенов. Широкое распространение получают многокомпонентные вакцины, позволяющие проводить прививку сразу к нескольким возбудителям за один раз [1].

Вирусологи и инфекционисты начинают обращать внимание на негативные эффекты, в том числе отложенные, тех инфекций, которые ранее терпелись на фоне более тяжёлых заболеваний и не считались значительной угрозой, например, ротавирусов и ветряной оспы. Однако существенное повышение стандартов здравоохранения заставляет углублённо изучать эти инфекции и выявлять их реальное влияние на заболеваемость и смертность, в том числе детскую, а также отдалённые последствия перенесённых заболеваний и угрозу для взрослой популяции, не имеющей иммунитета к ним, расширять ассортимент наименований национальных календарей прививок. Известно, что для взрослых заболевание подобными инфекциями может представлять опасность совершенно другого уровня, чем в детстве. Поэтому необходимо создание и освоение производства новых вакцин в отношении возбудителей, которые ранее не считались заслуживающими серьёзного внимания, и включение их в национальные календари. За рубежом подобные работы ведутся активно и давно, в то время как в отечественной отрасли налицо дефицит внимания к этой проблеме. Отставание в сфере инновационных профилактических и терапевтических иммунобиологических препаратов может привести к формированию практически полной зависимости от иностранных производителей при использовании инновационных методик лечения и профилактике массовых и социально значимых заболеваний — от инфекционных до онкологических.

Поскольку число вновь открываемых вирусов возрастает, со временем вакцинация будет возможна только в виде комплексных вакцин сразу против нескольких инфекционных агентов. Синтез вирусного генома позволяет гарантировать его состав и генетическую гомогенность. Кроме того, существуют способы аттенуации (ослабления) вирусов, которые реализуются в том числе с использованием геномных модификаций.

За последние десятилетия технологии разработки вакцин претерпели значительные изменения в связи с более глубоким пониманием функционирования механизмов иммунной системы человека в борьбе с инфекционными агентами и злокачественными образованиями. Наряду с профилактическими вакцинами, у которых за счёт применения новых технологий существенно растут эффективность и безопасность, появились и

находят всё более широкое применение терапевтические вакцины. На основе знаний о механизмах взаимодействия иммунной системы с вирусами появляются препараты генной терапии, использующие вирусы в качестве векторов.

Иммунобиология начинает находить своё применение и в таких сферах, как онкология. Активно развивается направление, использующее уязвимость ряда раковых клеток к вирусу [2]. Технология лечения заключается в подборе минимально патогенного вирусного штамма (например, реовируса, ротавируса, модифицированного вируса оспы, вируса Коксаки) для использования его в качестве агента, вызывающего лизис (разрушение) опухоли. Научная работа ведётся в направлении поиска механизмов и выявления закономерностей уязвимости опухолей различной этиологии, подбора штаммов и методик применения онколитических вирусов, а также технологий их промышленной наработки. Первые исследования показали, что в ряде случаев выживаемость пациентов без прогрессирования опухоли (при приостановке лечения) повышается вдвое, а общая выживаемость у ряда пациентов может быть увеличена в 3–4 раза [3].

Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Центр Чумакова) является ведущим научным центром в области медицинской вирусологии, в том числе в изучении полиомиелита, клещевого энцефалита, вирусных геморрагических лихорадок, гриппа, энтеровирусных, арбовирусных и коронавирусных инфекций. Здесь проводятся фундаментальные и прикладные, в том числе клинические, исследования, разрабатываются научные основы создания профилактических и диагностических препаратов медицинского назначения, а также теоретически обосновываются стратегии профилактики инфекционных заболеваний, изучаются вопросы обеспечения биобезопасности окружающей среды. Интеллектуальный и технический потенциал центра позволяет проводить полный цикл работ — от создания концепции препарата и лабораторных исследований до технологии изготовления готовых лекарственных форм, организовывать и контролировать необходимый объём доклинических и клинических исследований, а также процесс регистрации лекарственных средств, в том числе на зарубежных рынках.

Основные направления фундаментальных исследований Центра Чумакова:

- изучение биологии вирусов-возбудителей инфекционных заболеваний высокой социальной значимости и их взаимодействия с хозяином на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях [4];



Рис. 1. Биотехнологическая платформа цельновирионных вакцин

- исследование механизмов изменчивости РНК-содержащих вирусов на основе анализа материалов от больных, животных и объектов окружающей среды, а также экспериментальных модельных исследований [5];

- экспериментальное изучение вирус-клеточного взаимодействия и молекулярных основ патогенеза и формирования иммунного ответа при вирусных заболеваниях [6];

- изучение факторов, определяющих эпидемиологическую и эпизоотологическую ситуацию по вирусным инфекциям с разным способом распространения, и разработка научно обоснованного сценария изменения ситуации в зависимости от внешних воздействий [7, 8];

- изучение структурно-функциональной организации паразитарных систем в природных очагах новых и возвращающихся инфекций, а также механизмов заноса возбудителей на территорию России и предотвращения их распространения [9].

Технологические решения задач прикладных исследований Центра Чумакова:

- разработка биотехнологических основ создания иммунобиологических препаратов, включая: выделение и идентификацию вирусов (физико-химическими, биологическими, иммунологическими, молекулярными и электронно-микроско-

пическими методами); изучение спектра клеточных культур, чувствительных к размножению вируса; аттестацию вакцинных штаммов вирусов; определение спектра лабораторных животных как биологической модели для изучения клинических и иммунологических проявлений инфекции; оптимизацию культивирования вирусов с целью получения высоко активного субстрата; фильтрацию вирусосодержащей жидкости; концентрирование вирусосодержащей жидкости (ультрафильтрация в тангенциальном потоке); очистку вирусосодержащего концентрата (гель-хроматография); инактивацию формалином или бетапропиолактоном;

- разработка методов контроля качества вакцины;

- доклинические исследования вакцины;

- эпидемиологический мониторинг известных и вновь возникающих инфекций.

Схема биотехнологической платформы цельновирионных вакцин отражена на рисунке 1. Вакцинные препараты, производимые в Центре Чумакова для профилактики вирусных заболеваний, представлены на рисунке 2. Основная продукция центра – противовирусные вакцины: против бешенства, клещевого энцефалита, жёлтой лихорадки, а также созданные за последние пять лет оральные полиомиелитные вакцины, вклю-



Рис. 2. Вакцинные препараты, производимые в ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН

чая моновалентный препарат “МоноВакПолио” (на основе аттенуированного полиовируса Сэбина 1, 2, 3 серотипа) и бивалентный препарат “БиВакПолио” (на основе полиовирусов Сэбина 1 и 3 серотипов). Кроме того, впервые в России прошла регистрацию и готова к промышленному производству полиомиелитная инактивированная вакцина из аттенуированных вирусов Сэбина трёх серотипов “ПолиоВакСин”.

В связи с пандемией инфекции COVID-19 разработана технология изготовления инактивированной цельновирионной вакцины “КовиВак” и освоено её крупносерийное производство [10]. К настоящему времени успешно прошла доклинические исследования не имеющая аналогов в мире бивалентная цельновирионная инактивированная вакцина “ГЛПС-Вак” для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом [11].

Перспективы технологических решений при производстве вакцин в Центре Чумакова:

- разработка инактивированной коронавирусной вакцины на основе новых штаммов: КовиВак-Дельта, КовиВак-Комби, Комбинированная ковидная и гриппозная вакцина;
- вакцина против полиомиелита на основе вирусоподобных частиц в растениях, для разработки технологии которой получены и модифицированы гены капсидных белков полиовируса, созданы генно-инженерные конструкции на основе различных векторов для экспрессии вирусоподобных частиц полиовируса в растениях, отработаны методы доставки конструкций в клетки-продуценты, основные методы выделения и детекции вирусоподобных частиц в растениях, методы выращивания растений в условиях аэропной установки для экспрессии вирусоподобных

частиц; в ближайшее время будет отработана экспрессия вирусных белков и вирусоподобных частиц в растениях в условиях фитотрона, а также проведён анализ эффективности их экспрессии при различных условиях;

- вакцина против COVID-19 на основе вирусоподобных частиц в клетках насекомых, для разработки технологии которой выделены гены капсидных белков из вакцинного штамма AYDAR-1, получены донорные плазмиды и рекомбинантные бакмиды для экспрессии капсидных белков, получены рекомбинантные бакуловirusы, несущие гены S и N, отработана технология культивирования клеток насекомых Sf9 в лабораторном масштабе, экспрессированы белки оболочки SARS-CoV-2 Spike и N; в ближайшее время будут получены рекомбинантные бакуловirusы, несущие гены M и E SARS-CoV-2, подобраны условия совместной экспрессии генов оболочки SARS-CoV-2 для получения вирусоподобных частиц, а также отработана технология очистки вирусоподобных частиц.

С учётом новых знаний специалисты-биотехнологи должны полагаться на разработку инновационных вакцин на основе последних достижений в вакцинологии с использованием передовых систем и подходов, объединяющих такие направления, как геномика, транскриптомика, протеомика и др. Нужно активно переходить от традиционных методов создания вакцин к современным, направленным на повышение стабильности вакцин, совершенствование их состава и способов доставки. Недостаток внимания к этой тенденции может привести (и уже приводит) к постепенному “вымыванию” отечественного ассортимента вакцин западными аналогами, произведёнными с применением более современ-

менных технологий, которые продвигаются в том числе и с опорой на мнение ВОЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мухеева И.В., Акимова Ю.И., Мухеева М.А.* Применение пятикомпонентной вакцины АаКДС-ИПВ/Ніb в рамках национального календаря профилактических прививок // Педиатрическая фармакология. 2019. № 3. С. 171–179.
2. *Чумаков П.М.* Обеспечат ли онколитические вирусы революцию в онкологии? // Вестник РАН. 2019. № 5. С. 475–484; *Chumakov P.M.* Could Oncolytic Viruses Provide a Breakthrough in Oncology? // Herald of the Russian Academy of Sciences. 2019. № 2. P. 171–178.
3. *Desjardins A., Gromeier M., Herndon J.E. et al.* Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus // N. Engl. J. Med. 2018. V. 379. P. 150–161.
4. *Postnikova Y., Treshchalina A., Boravleva E. et al.* Diversity and Reassortment Rate of Influenza A Viruses in Wild Ducks and Gulls // Viruses. 2021. № 13 (6). P. 1010.
5. *Treshchalina A., Postnikova Y., Boravleva E. et al.* Substitution Arg140Gly in Hemagglutinin Reduced the Virulence of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus H7N1 // Viruses. 2021. № 13 (8). P. 1584.
6. *Kozlovskaya L.I., Piniava A.N., Ignatyev G.M. et al.* Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies // Emerging microbes & infections. 2021. № 10 (1). P. 1790–1806.
7. *Иванова О.Е.* Полиомиелит в современных условиях: достижения и перспективы // Журнал инфектологии. 2018. № 10 (2). С. 17–29.
8. *Kholodilov I.S., Belova O.A., Morozkin E.S. et al.* Geographical and Tick-Dependent Distribution of Flavi-Like Alongshan and Yanggou Tick Viruses in Russia // Viruses. 2021. № 13 (3). P. 458.
9. *Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K. et al.* Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia // Emerg. Infect. Dis. 2019. № 12. P. 2325–2328.
10. *Piniava A., Ignatyev G., Kozlovskaya L. et al.* Immunogenicity and Safety of Inactivated Sabin-Strain Polio Vaccine “PoliovacSin”: Clinical Trials Phase I and II // Vaccines. 2021. № 9 (6). P. 565.
11. *Dzagurova T.K., Siniugina A.A., Ishmukhametov A.A. et al.* Pre-Clinical Studies of Inactivated Polyvalent HFRS Vaccine // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2020. № 10. P. 545372.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ОНКОЛОГИЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© 2022 г. А. Д. Каприн^{a,*}, Н. С. Сергеева^{a,**}, П. В. Шегай^{a,***}, Б. Я. Алексеев^{a,****}

^aНациональный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, Обнинск, Россия

*E-mail: kaprin@mail.ru

**E-mail: prognoz.01@mail.ru

***E-mail: dr.shegai@mail.ru

****E-mail: byalekseev@nmirc.ru

Поступила в редакцию 12.03.2022 г.

После доработки 21.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Пандемия COVID-19 послужила катализатором целого пласта научных исследований, в том числе в России, где с 2020 г. проводятся международные многоцентровые исследования по изучению влияния коронавирусной инфекции на течение онкологических заболеваний, а также на разработку и применение новых клинических методов в онкологии. В 2020–2022 гг. стали активно развиваться новые методы ядерной медицины, основанные на таргетном воздействии ионизирующего излучения радиофармпрепаратов, в частности, разработка новых отечественных радиофармпрепаратов для диагностики и терапии, методы внутриартериальной радиоэмболизации разработанными препаратами с ⁹⁰Y и ¹⁸⁸Re первичных и метастатических опухолей различной локализации. Внедрены в клиническую практику новые методы лучевой терапии, в том числе дистанционная лучевая терапия “быстрыми” нейтронами, позволяющая преодолеть резистентность опухоли к лучевому и лекарственному лечению. Кроме того, продолжается поиск и внедрение в клиническую практику новых подходов в области генной терапии и использовании онколитических вирусов. Находят своё применение в России платформы комплексного фармакогеномного анализа на основе мировых знаний и глубокого машинного обучения, позволяющие прецизионно подбирать наиболее эффективную терапию. Разрабатываются новые мультидисциплинарные технологии.

Ключевые слова: онкология, COVID-19, системная воспалительная реакция, клинические исследования, ядерная медицина.

DOI: 10.31857/S0869587322080060

Начавшаяся в 2019 г. пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 существенно повлияла на работу органов здравоохранения во всех странах без исключения, в частности в России. Правительства и профильные министерства

КАПРИН Андрей Дмитриевич – академик РАН, генеральный директор НМИЦ радиологии Минздрава России. СЕРГЕЕВА Наталья Сергеевна – доктор медицинских наук, заведующая отделением прогноза эффективности консервативного лечения филиала НМИЦ радиологии Минздрава России. ШЕГАЙ Пётр Викторович – кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по науке НМИЦ радиологии Минздрава России. АЛЕКСЕЕВ Борис Яковлевич – доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по науке НМИЦ радиологии Минздрава России.

были вынуждены срочно перестраивать работу медицинских организаций, исходя из стремительно меняющейся эпидемической обстановки. Потери населения от COVID-19 в мире по состоянию на 14.12.2021 г. оцениваются в среднем в 8–9 тыс. человек в день [1]. Изменение системы и порядка оказания медицинской помощи в той или иной мере коснулось всех отраслей медицины, в том числе онкологии.

Одновременно неуклонно растёт бремя онкологических заболеваний, приводя к огромным физическим, эмоциональным и финансовым последствиям для населения и систем здравоохранения во всём мире. По данным ВОЗ, ежедневно в мире от злокачественных новообразований умирают около 26 тыс. человек. Именно поэтому

работа онкологической службы и научные исследования в области разработки и внедрения современных методов диагностики и лечения онкологических заболеваний не должны останавливаться даже в такое сложное время.

Если обратиться к российским статистическим данным, то с ростом возможностей ранней диагностики, расширением скрининговых программ и программ диспансеризации за 2016–2019 гг. количество выявленных случаев злокачественных новообразований только увеличилось [2]. Однако в 2020 г. данная тенденция не сохранилась – в настоящий момент зафиксировано снижение числа выявленных онкологических заболеваний. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2020 г. в России снизился на 13.2% по сравнению с 2019 г. Подобная тенденция наблюдается, например, и в Республике Беларусь, где заболеваемость в 2020 г. снизилась на 20.18% по отношению к 2019 г. Очевидно, что этот тренд связан с пандемией новой коронавирусной инфекции, которая вызвала вынужденную приостановку программ скрининга, ранней диагностики и диспансеризации населения и, соответственно, привела к снижению выявляемости злокачественных новообразований.

Уже появились исследования, подтверждающие нецелесообразность приостановки программ раннего выявления онкологических заболеваний в период пандемии COVID-19. Так, известный британский онколог профессор К. Сикора полагает, что их задержка на каждые полгода из-за пандемии приведёт в последующие годы к увеличению доли запущенных форм рака и, как следствие, дополнительному росту смертности примерно на 50 тыс. больных в год [3]. Откладывание профилактических и скрининговых мероприятий, например, по раку молочной железы, раку шейки матки и опухолям желудочно-кишечного тракта всего лишь на неделю может приводить к снижению выявляемости 400 случаев этих заболеваний на ранних стадиях, когда высока вероятность проведения эффективного радикального лечения. Таким образом, онкологическое сообщество должно быть готово к увеличению доли распространённых (метастатических), а также устойчивых к традиционным терапевтическим подходам форм рака уже в ближайшие несколько лет. Кроме того, новая коронавирусная инфекция непосредственно влияет на здоровье и качество жизни онкологических пациентов. По данным исследований коллег из КНР, опубликованных в журнале “Lancet”, у онкологических пациентов наблюдался более высокий риск тяжёлых осложнений по сравнению с пациентами без этой патологии [4].

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, начиная с 2020 г., перед онкологиче-

ской службой встала проблема дефицита медицинских и научных кадров. Отток кадров из научно-исследовательских онкологических институтов и вузов, в том числе аспирантов и ординаторов, в практическое здравоохранение в связи с лучшими условиями оплаты труда (особенно в инфекционных отделениях) не всегда возможно остановить путём мотивации профессиональным и научным ростом. Проблемы научного менеджмента в условиях COVID-инфекции связаны и со сложностью формирования хорошо охарактеризованных и прослеженных выборок и баз данных онкологических больных из-за перерывов в курсах специализированного лечения в ходе научных исследований, а также с трудностями при оценке итогов научных исследований, обусловленными дополнительным влиянием коронавирусной инфекции на результаты лечения основного заболевания и качество жизни онкобольных и сокращением финансирования научных проектов, не связанных с изучением инфекции.

Пандемия COVID-19 стимулировала исследования в онкологии такого биологического явления, как *системное воспаление*. Известно, что неблагоприятное течение коронавирусной инфекции приводит к развитию системного воспалительного ответа (СВО), что выражается в массивном выбросе в кровотоки цитокинов (“цитокиновый шторм”) и белков острой фазы [5]. Сходные явления, выраженные в разной степени, могут наблюдаться и на этапах развития опухолевого заболевания. В онкологии активация СВО исходно регистрируется примерно у трети больных с операбельными опухолями и у половины больных с неоперабельными опухолями [6, 7]. Повышенный уровень СВО у онкологических больных до начала лечения коррелирует с распространённостью опухолевого процесса, более коротким периодом общей и безрецидивной выживаемости после хирургического, лекарственного и комбинированного лечения, со слабым ответом опухоли на химиотерапию [8–12].

Биологическими маркерами системного воспалительного ответа у онкологических больных чаще всего служат: уровень в плазме крови С-реактивного белка (СРБ), синтез которого в печени индуцируется провоспалительными цитокинами, поступающими в системный кровоток; индекс Glasgow Prognostic Score (GPS), учитывающий соотношение уровня СРБ и содержание альбумина в плазме крови; отношение нейтрофилов или тромбоцитов к лимфоцитам (NLR и PLR соответственно), что косвенно отражает соотношение воспалительных реакций и реакций специфического иммунитета; уровни в периферической крови провоспалительных медиаторов – интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИЛ-17, фактора некроза опухолей (ФНО) [13].



Рис. 1. Предполагаемый механизм парадоксального стимулирующего влияния противоопухолевого лекарственного лечения на опухолевую прогрессию (на основе данных экспериментальных исследований) [18, 20]

* Цитокины как молекулы межклеточной коммуникации; ** инфильтрация опухоли макрофагами; *** “цитокиновый шторм”; **** циркулирующие цитокины

Системный выброс провоспалительных цитокинов и активация СВО наблюдаются при различных видах противоопухолевой терапии, включая таргетную и иммунотерапию [14–16]. Предполагается, что это может быть связано с образованием продуктов деградации опухолевых клеток, перепрограммированием опухоль-ассоциированных макрофагов и фибробластов, непосредственной индукцией синтеза цитокинов в клетках опухоли под действием цитостатиков [17–20]. В экспериментальных исследованиях установлено, что последствия подобных реакций могут провоцировать метастазирование опухолей, и механизмы такого парадоксального эффекта противоопухолевого лекарственного лечения активно изучаются [18–20]. На основе данных экспериментальных исследований сформирована цепь событий, которая может связывать выброс цитокинов при противоопухолевой терапии с индукцией метастазирования (рис. 1).

В настоящее время в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России) проводится исследование СВО у больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию, алгоритмов его оценки и клинической значимости. В перспективе будут предложены схемы купирования системного воспалительного ответа для улучшения результатов лечения.

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России проводится пострегистрационное неинтервенционное когортное исследование эффективности и безопасности вакцинопрофилактики коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом Спутник V у пациентов с метастатическими солидными опухолями на фоне системного лекарственного лечения. Важно сравнение уровня вируснейтрализующих антител IgA, IgM, IgG к SARS-CoV-2 антигенам (N-белок, RBD и S1) у онкологических больных относительно здоровых лиц (медицинский персонал) в соответствии с гипотезой, что эффективность вакцины при применении на онкологических пациентах не ниже, чем в случае здоровых людей (разница частот составляет менее 20%). Кроме того, становится актуальным изучение нежелательных последствий вакцинации в когортах пациентов и в сравнении с данными регистрационных исследований при проведении различных режимов лекарственной терапии. Предполагается, что нежелательные явления не нарастают после второго введения вакцины по сравнению с первой вакцинацией. Однако уровень вируснейтрализующих антител IgG может оказаться на 30% ниже у пациентов на химиотерапии с высоким риском развития гематологической токсичности, что потребует третьего введения вакцины. Кроме того, неизученными остаются сроки ревакцинации при снижении защитного титра вируснейтрализующих антител

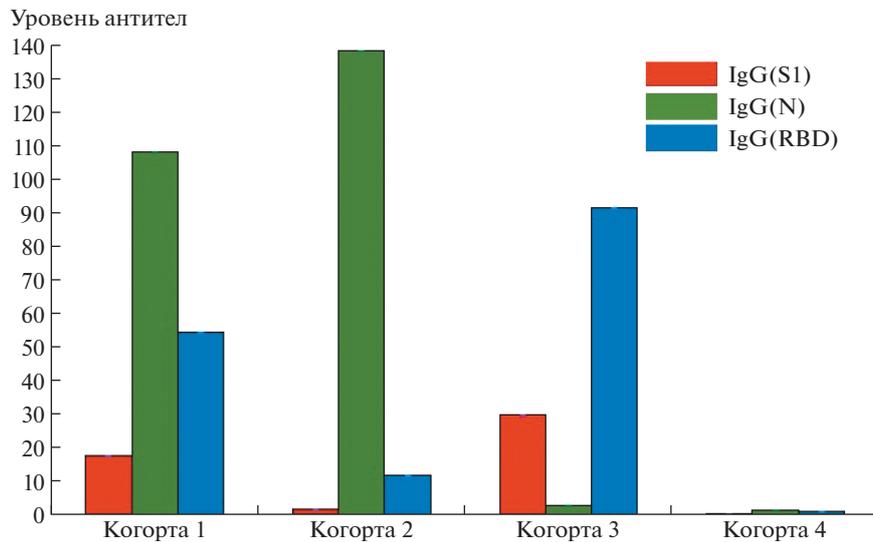


Рис. 2. Уровень вируснейтрализующих антител IgG к SARS-CoV-2 антигенам (S1, N-белок, RBD) относительно контрольных значений (Guava® SARS-CoV-2 Multi-Antigen Antibody Kit, Lumindex (США), проточный цитофлуориметр BD FACS Canto™ II, BD Biosciences)

IgG к RBD домену спайкового белка (S) SARS-CoV-2 ниже референтных значений.

На первом этапе в исследование были включены здоровые лица ($n = 22$), у которых изучали фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов, субпопуляционный состав и функциональную активность иммунокомпетентных клеток периферической крови (Т-лимфоциты, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, Т-регуляторные клетки, В-лимфоциты, NK- и NKT-клетки), уровень специфических антител к белкам вируса SARS-CoV-2: белок нуклеокапсида (N), рецептор-связывающий домен (RBD), субъединица S1 спайкового белка. Уровень антител определяли с использованием программного обеспечения BD FACSDiva v8.0.1 по соотношению медианы интенсивности флуоресценции MFI (Median fluorescence intensity) антигена в сравнении с контролем.

Субпопуляционный состав лимфоцитов и активность фагоцитирующих клеток во всех исследованных образцах находились в пределах референтных значений. При анализе уровня антител были выделены четыре когорты. В *первую когорту* включены вакцинированные после перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19 ($n = 7$); *вторая* состояла из невакцинированных, но перенёвших коронавирусную инфекцию ($n = 2$); *третья* — из вакцинированных, не болевших COVID-19 ($n = 4$); *четвёртая* — из невакцинированных и не болевших ($n = 9$) (рис. 2, 3).

Сравнительный анализ уровня вируснейтрализующих антител IgG к SARS-CoV-2 антигенам (S1, N-белок, RBD) в изучаемых когортах здоровых лиц показал, что у переболевших независимо

от вакцинации определяются IgG к белку нуклеокапсида N (когорты 1 и 2), в отличие от вакцинированных, но не перенёвших COVID-19 (когорты 3). У вакцинированных через три месяца выявлено высокое содержание IgG к SARS-CoV-2 антигенам RBD и S1 (когорты 1 и 3). У невакцинированных и не болевших уровень изучаемых антител IgG к SARS-CoV-2 не достигал контрольных значений (когорты 2 и 4). Показатели IgA и IgM к SARS-CoV-2 во всех когортах достоверно не отличались. Таким образом, вакцинопрофилактика коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом Спутник V приводит к формированию высокого уровня вируснейтрализующих антител IgG к SARS-CoV-2 антигенам (RBD и S1) у здоровых лиц с референтными значениями иммунологических показателей.

В НМИЦ онкологии Минздрава России проведено исследование, целью которого стало изучение показателей свёртывающей системы крови пациенток, больных раком молочной железы (РМЖ) и перенёвших COVID-19 различной степени тяжести. Больные РМЖ (50 человек) были разделены на группы: основная — 30 пациенток, перенёвших новую коронавирусную инфекцию; контрольная группа 1 — 20 больных без подтверждённой инфекции; а также контрольная группа 2 — 20 женщин без онкопатологии с COVID-19 в анамнезе. Онкологические больные получали курсы химиотерапии сообразно стадии процесса. Изучались следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, раствори-

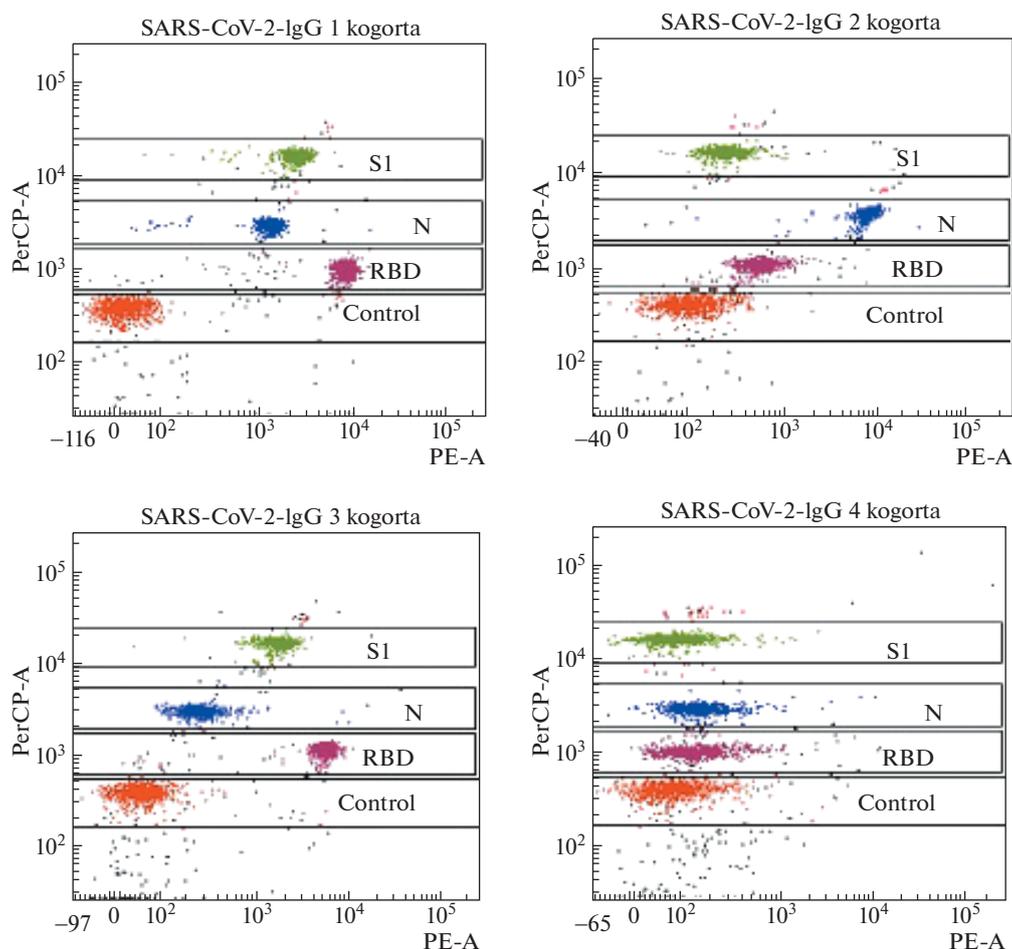


Рис. 3. Интенсивность флуоресценции (MFI) IgG к SARS-CoV-2 антигенам (S1, N-белок, RBD) относительно контрольных значений (Guava® SARS-CoV-2 Multi-Antigen Antibody Kit, Luminex (США), проточный цитофлуориметр BD FACS Canto™ II, BD Biosciences)

мые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), тромбиновое время (ТВ), антитромбин III, D-димер и плазминоген, продукты деградации фибрина. Кровь на исследование брали через 4–6 недель после перенесённой инфекции и получения двух отрицательных ПЦР тестов на COVID-19.

У больных основной группы после лечения получены различия показателей МНО в группе с бессимптомным течением ($Me = 1.24$) и в группе с лёгким течением ($Me = 0.97$): $U = 10$, $Z = 2.766$, $p = 0.0057$; в группе бессимптомного течения ($Me = 1.24$) и в группе со средне-тяжёлым течением ($Me = 0.98$): $U = 26.5$, $Z = 2.199$, $p = 0.027$; в показателях ТВ в группе бессимптомного течения ($Me = 14.5$) и в группе со средне-тяжёлым течением ($Me = 16.5$): $U = 18.5$, $Z = -2.725$, $p = 0.0064$. При сравнении групп больных, перенёвших COVID-19 до ($Me = 0.83$) и после лечения ($Me = 0.4$), получены различия в показателе D-димера у больных со средне-тяжёлым течением: $U = 6.5$, $Z = -2.2861$, $p = 0.022$ в сторону уменьшения по-

следнего после химиотерапии. Получены различия показателей АЧТВ в основной группе ($Me = 30.65$) и контрольной группе 1 ($Me = 27.85$): $U = 119$, $Z = 3.574$, $p = 0.00035$; показателей анти-тромбина в основной группе ($Me = 94$) и контрольной группе 1 ($Me = 106$): $U = 112$, $Z = 3.713$, $p = 0.00021$; показателей РФМК в основной группе ($Me = 17$) и контрольной группе 1 ($Me = 8$): $U = 180.5$, $Z = 2.356$, $p = 0.018$.

Авторы приходят к выводу, что определение уровня плазминогена может стать независимым фактором выявления тромботического риска у онкологических больных, переболевших COVID-19. Целесообразно при наличии перенесённой коронавирусной инфекции в анамнезе больного злокачественными новообразованиями учитывать её как дополнительный фактор риска венозных тромбозных осложнений для данных пациентов.

В последние годы в России наблюдается активное развитие технологий ядерной медицины,

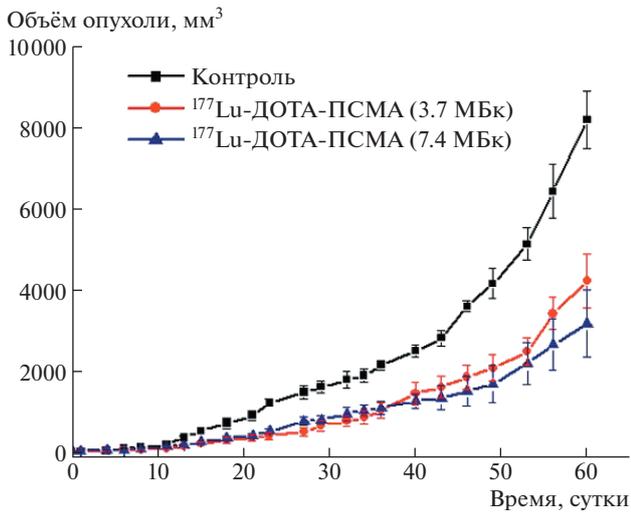


Рис. 4. Динамика изменения среднего объёма опухоли после однократного внутривенного введения РФЛП ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА (мышьи линии BALB/c nu/nu с перевитым РПЖ)

и 2021 г. не стал исключением. Увеличилось число как новых разработок, так и клинических исследований отечественных радиофармпрепаратов (РФП) для диагностики и терапии [21, 22]. ПСМА-направленная радиолигандная терапия (ПСМА-РЛТ) у больных с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) в мире ещё не зарегистрирована, но проходит клинические исследования 2 и 3 фазы в странах Европы, США и Канаде, в рамках которых успешно пролечено уже более 2 тыс. пациентов [23, 24]. В НМИЦ радиологии Минздрава России разработано три оригинальных отечественных таргетных радиофармпрепарата (РФЛП) для диагностики и терапии метастатического кастративно-резистентного рака предстательной железы: $^{99\text{mTc}}$ -НУНИС-ПСМА, ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА и ^{225}Ac -ДОТА-ПСМА, мишенями для которых выступает простат-специфичный мембранный антиген (рис. 4).

РФЛП ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА прошёл доклинические и вступил в клинические исследования для его последующей регистрации. Кроме того, в НМИЦ радиологии Минздрава России проведена первая в России лечебная процедура РФЛП ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА больным мКРРПЖ, и сейчас они лечатся в центре рутинно в рамках Приказов Минздрава России № 1218н от 12.11.2020 г. и № 780н от 31.07.2020 г. Радиофармпрепаратом ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА уже пролечено 29 пациентов. Его распределение в организме хорошо согласовалось с распределением диагностических препаратов с $^{18\text{F}}$ и $^{68\text{Ga}}$ на ПЭТ этих пациентов. Наблюдалась стабилизация или снижение уровня

ПСА у всех пациентов после проведения радиолигандной терапии, а также уменьшение размеров метастатических очагов [25] (рис. 5).

В Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова Минздрава России (РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России) в 2020–2021 гг. была разработана технология синтеза радиофармпрепарата ^{225}Ac -ПСМА для лечения пациентов с мКРРПЖ, резистентных к радиолигандной ПСМА-терапии радиофармпрепаратом с ^{177}Lu . В июне–ноябре 2021 г. в центре в рамках Приказа Минздрава России № 1218н от 12.11.2020 г. радиофармпрепаратом ^{225}Ac -ПСМА было пролечено три пациента: одному был проведён один курс радиотерапии, двум другим — три курса радиотерапии с интервалом в два месяца. Активность вводимого РФЛП составляла 8 МБк [26] (рис. 6).

Радионуклид ^{225}Ac (период полураспада 9.92 дня; энергия альфа-частиц 5.94 МэВ) является альфа-излучающим изотопом, физико-химические характеристики которого идеально подходят для целей ядерной медицины, а единственный его недостаток — редкость. В мире ^{225}Ac получают в небольших количествах лишь в трёх центрах: АО «ГНЦ НРФ — ФЭИ» (Обнинск, Россия), OakRidge National Laboratory (Штат Теннесси, США), Institute for Transuranium Elements (Карлсруе, Германия). В РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России, как и в НМИЦ радиологии Минздрава России, проводили исследования с отечественным ^{225}Ac . Введение в печёночную артерию радиоактивных микросфер — эндоваскулярная радиоэмболизация печени (SIRT, РЭ) — один из самых эффективных методов лечения нерезектабельного рака печени [27, 28]. В мире для РЭ разрешены к клиническому применению микросферы с радионуклидом $^{90\text{Y}}$ (Theraspheres, MDS Nordion, Канада; SIR-spheres, Sirtex Medical, Австралия) и микросферы с ^{166}Ho (Quirem-Spheres, Quirem Medical BV, Deventer, the Netherlands) [27–30]. В НМИЦ радиологии Минздрава России проводятся клинические испытания оригинального отечественного РФЛП гепаторен-МРНЦ на основе микросфер альбумина крови человека диаметром 20–40 мкм, меченных $^{188\text{Re}}$, для лечения нерезектабельного рака печени.

Учитывая описанные выше факты, в настоящее время онкологическая наука фокусирует своё внимание на поиске и развитии технологий раннего выявления онкологических заболеваний и эффективного лечения запущенных (метастатических) форм рака. В 2019–2021 гг. активное развитие получили:

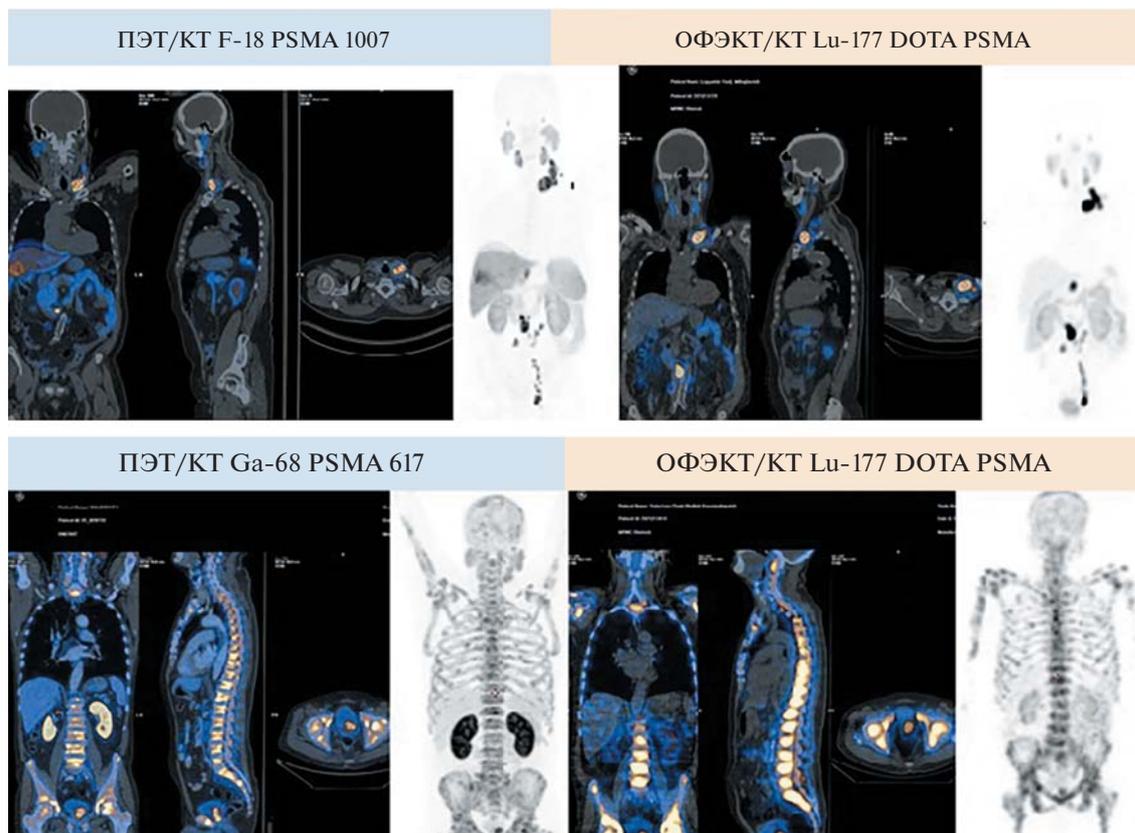


Рис. 5. Идентичность фармакокинетики диагностических РФЛП 18F-PSMA-1007 / РФЛП 68Ga-ПСМА-617 и терапевтического РФЛП 177Lu-DOTA-PSMA

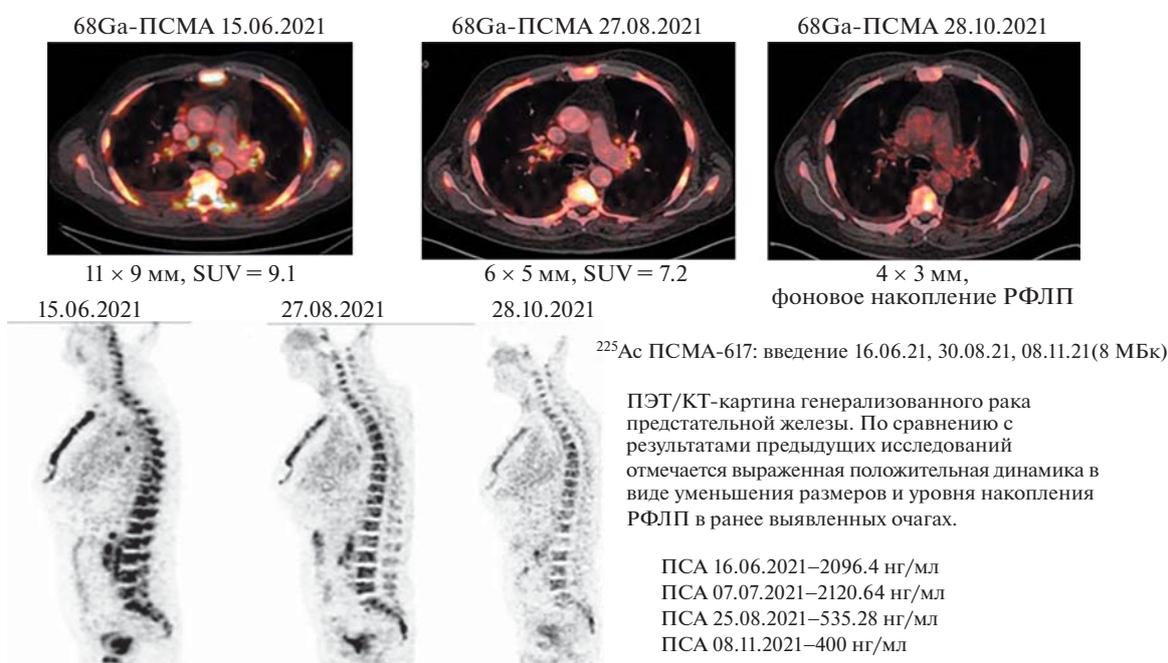


Рис. 6. Результаты РЛТ РФЛП 225Ac-ПСМА пациента с мКРПЖ

- методы ядерной медицины, основанные на таргетном воздействии ионизирующего излучения радиофармпрепаратов, в том числе разработка новых отечественных диагностических и лечебных радиофармпрепаратов;

- методы рентгенэндоваскулярной радиоэмболизации первичных и метастатических опухолей различной локализации;

- разработка и внедрение новых видов лучевой терапии, в том числе “быстрыми” нейтронами, позволяющими преодолеть резистентность к лучевому и лекарственному лечению;

- разработка и внедрение новых подходов (генная терапия, использование онкологических вирусов);

- разработка и внедрение платформ комплексного фармакогеномного анализа на основе мировых знаний и глубокого машинного обучения, позволяющих прецизионно подбирать наиболее эффективную терапию;

- разработка новых мультидисциплинарных хирургических техник;

- изучение фундаментальных механизмов возможного канцерогенного потенциала COVID 19.

Пандемия COVID-19 послужила катализатором целого ряда научных изысканий, в том числе в российских центрах, где проводятся международные многоцентровые исследования COVID-инфекции в онкологии. Кроме того, необходимость поиска новых решений в области диагностики и лечения COVID-19 привела учёных к более тесному междисциплинарному сотрудничеству и применению технологий off-label, а также гибкому маневрированию режимами лучевого, комбинированного и комплексного лечения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают особую благодарность за помощь в подготовке данной статьи члену-корреспонденту РАН О.И. Киту (НМИЦ онкологии Минздрава России), доктору медицинских наук академику НАН Казахстана Д.Р. Кайдаровой (КАЗНИИОР), доктору медицинских наук И.А. Балдуевой (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России), доктору медицинских наук А.М. Беляеву (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России), доктору медицинских наук Д.Н. Майстренко (РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова), доктору медицинских наук Н.В. Манукяну (Национальный центр онкологии им. В.А. Фанарджяна), доктору медицинских наук С.Л. Полякову (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова), доктору медицинских наук М.Н. Тилляшайхову (РСНПМЦОиР), доктору медицинских наук З.Х. Хуссейнову (РОЦ).

ЛИТЕРАТУРА

1. https://yandex.ru/covid19/stat?utm_source=main_graph&utm_source=main_notif&geoId=225
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021.
3. https://hmong.ru/wiki/Karol_Sikora
4. *Liang W, Guan W, Chen R. et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China // *Lancet Oncol.* 2020. V. 21 (3). P. 335–337.
5. *Jiang Y, Rubin L., Peng T. et al.* Cytokine storm in COVID-19: from viral infection to immune responses, diagnosis and therapy // *Int. J. Biol. Sci.* 2022. V. 18 (2). P. 459–472.
6. *Dolan R.D., Lim J., McSorley S.T. et al.* The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* 2017a. V. 7 (1). P. 16717.
7. *Dolan R.D., McSorley S.T., Horgan P.G. et al.* The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: Systematic review and meta-analysis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2017b. V. 116. P. 134–146.
8. *Lin S., Gan Z., Han K. et al.* Interleukin-6 as a prognostic marker for breast cancer: a meta-analysis // *Tumori.* 2015. V. 101 (5). P. 535–541.
9. *Dolan R.D., Laird B.J.A., Horgan P.G., McMillan D.C.* The prognostic value of the systemic inflammatory response in randomised clinical trials in cancer: A systematic review // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018. V. 132. P. 130–137.
10. *Guo W., Lu X., Liu Q. et al.* Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals // *Cancer Med.* 2019. V. 8 (9). P. 4135–4148.
11. *Sanghera C., Teh J.J., Pinato D.J.* The systemic inflammatory response as a source of biomarkers and therapeutic targets in hepatocellular carcinoma // *Liver Int.* 2019. V. 39 (11). P. 2008–2023.
12. *Yuk H.D., Ku J.H.* Role of systemic inflammatory response markers in urothelial carcinoma // *Front. Oncol.* 2020. V. 10. P. 1473.
13. *Guner A., Kim H.I.* Biomarkers for evaluating the inflammation status in patients with cancer // *J. Gastric Cancer.* 2019. V. 19 (3). P. 254–277.
14. *Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M. et al.* Cytokine release syndrome // *J. Immunother. Cancer.* 2018. V. 6 (1). P. 56.
15. *Findakly D., Luther R.D. 3rd, Wang J.* Tumor lysis syndrome in solid tumors: A comprehensive literature review, new insights, and novel strategies to improve outcomes // *Cureus.* 2020. V. 12 (5). P. e8355.
16. *Ceschi A., Nosedà R., Palin K., Verhamme K.* Immune checkpoint inhibitor-related cytokine release syndrome: Analysis of WHO Global Pharmacovigilance Database // *Front. Pharmacol.* 2020. V. 11. P. 557.
17. *Ran S.* The role of TLR4 in chemotherapy-driven metastasis // *Cancer Res.* 2015. V. 75 (12). P. 2405–2410.

18. Middleton J.D., Stover D.G., Hai T. Chemotherapy-exacerbated breast cancer metastasis: A paradox explainable by dysregulated adaptive-response // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19 (11). P. 3333.
19. Gartung A., Yang J., Sukhatme V.P. et al. Suppression of chemotherapy-induced cytokine/lipid mediator surge and ovarian cancer by a dual COX-2/sEH inhibitor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019. V. 116 (5). P. 1698–1703.
20. Karagiannis G.S., Condeelis J.S., Oktay M.H. Chemotherapy-induced metastasis: Molecular mechanisms, clinical manifestations, therapeutic interventions // *Cancer Res.* 2019. V. 79 (18). P. 4567–4576.
21. Информация с сайта ГК “Росатом”. <https://rg.ru/2021/04/11/rost-rossijskogo-gynka-iadernoj-mediciny-udvoitsia-k-koncu-goda.html>
22. Постановление Правительства РФ от 22.10.2021 г. № 1779 «О создании инновационного научно-технологического центра “Парк атомных и медицинских технологий”».
23. Kratochwil C., Fendler W.P., Eiber M. et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ^{177}Lu -labelled PSMA-ligands (^{177}Lu -PSMA-RLT) // *Eur. J. Nuc. Med. Mol. Im.* 2019. V. 46. P. 2536–2544.
24. Ларенков А.А., Кодина Г.Е. Радионуклидная диагностика рака предстательной железы: позитронно-эмиссионная томография с ^{68}Ga -PSMA-ингибиторами и их фармаразработка // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2017. № 6. С. 58–74.
25. Крылов В.В., Петриев В.М., Кочетова Т.Ю. и др. Первый в России опыт применения отечественного препарата ^{177}Lu -ДОТА-ПСМА при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы // *Материалы V Международной научно-практической конференции “Радиофарма-2021”.* 2021. С. 50–51.
26. Антуганов Д.О., Антуганова Ю.О., Надпорожский М.А., Снигирёва Н.А. Особенности контроля качества $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ -ПСМА // *Материалы V Международной научно-практической конференции “Радиофарма-2021”.* 2021. С. 39.
27. Каприн А.Д., Иванов С.А., Кучеров В.В. и др. Радиоэмболизация печени: новая глава в отечественной онкологии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019. № 5. С. 7–12.
28. Kima S.P., Cohalanb C., Kopeck N. et al. A guide to ^{90}Y radioembolization and its dosimetry // *Physica Medica.* 2019. V. 68. P. 132–145.
29. Alsultan A.A., Braat A.J.A.T., Smits M.L.J. et al. Status and Future Direction of Hepatic Radioembolisation // *Clinical Oncology.* 2021. V. 33. P. 106–116.
30. Reinders M.T.M., Smits M.L.J., van Roekel C. et al. Holmium-166 Microsphere Radioembolization of Hepatic Malignancies // *Semin. Nucl. Med.* 2019. V. 49. P. 237–243.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ВИРУСЫ РАСТЕНИЙ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

© 2022 г. О. В. Карпова^{a,*}, Н. А. Никитин^{a,**}

^aМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: okar@genebee.msu.ru

**E-mail: nikitin@mail.bio.msu.ru

Поступила в редакцию 26.01.2022 г.

После доработки 10.02.2022 г.

Принята к публикации 05.03.2022 г.

В условиях пандемии актуальной задачей является разработка новых вакцинных платформ, которые позволят бороться с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, и быстро реагировать на вновь возникающих возбудителей. В решение этого вопроса значительный вклад могут внести вирусы растений. Фитовирусы, обладая свойствами любых вирусных частиц (самосборка, иммуногенность, наноразмеры), абсолютно безопасны для человека, поскольку растения и млекопитающие не имеют общих инфекционных агентов. В результате термической перестройки вируса табачной мозаики получены сферические частицы белковой природы, которые обладают уникальными иммуномулирующими и адсорбционными свойствами и могут играть роль универсальной платформы-адьюванта для создания вакцин. На основе этих частиц предложена схема получения вакцинных препаратов. Эту технологию можно сравнить с детским конструктором. Основа – сферические частицы, на поверхности которых располагаются “кубики” – антигены. “Кубики” можно убрать, добавить или заменить, и это не займёт много времени и ресурсов. На базе сферических частиц в качестве платформы-адьюванта создан поливалентный вакцинный кандидат против COVID-19.

Ключевые слова: вирусы растений, вирус табачной мозаики, платформа-адьювант, сферические частицы, вакцины, вакцина против SARS-CoV-2.

DOI: 10.31857/S0869587322080072

В настоящий момент совершенно очевидно, что вакцинация – основной способ борьбы с пан-



КАРПОВА Ольга Вячеславовна – доктор биологических наук, заведующая кафедрой вирусологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. НИКИТИН Николай Александрович – доктор биологических наук, профессор кафедры вирусологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

демией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В нашей стране созданы эффективные вакцины, не уступающие, а, может быть, в чём-то и превосходящие зарубежные. При их разработке были использованы ранее полученные и опробованные платформы, которые позволили в рекордные сроки выпустить в гражданский оборот безопасные вакцинные препараты.

Пандемия продолжится, более того, вирусологи уверены, что мы столкнёмся и с другими зоонозными инфекциями, не один раз вирусы преодолеют межвидовой барьер, и человеческая популяция будет бороться с новым инфицирующими агентами. В связи с этим, безусловно, актуальна разработка новых платформ и панелей платформ для создания вакцин, которые позволят быстро реагировать на вызовы и бороться с вновь возникающими инфекциями [1]. В создание вакцинных платформ значительный вклад могут внести вирусы растений. Напомним, что в

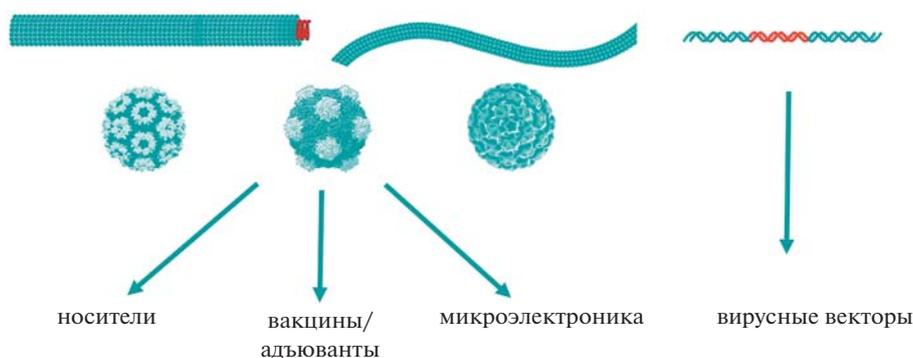


Рис. 1. Основные направления прикладных исследований вирусов растений в области биотехнологии и медицины. Представлены схематические изображения вируса табачной мозаики, Х-вируса картофеля, вируса мозаики кофейного куста (PDB: 1JS9), вируса мозаики коровьего горошка (PDB: 1NY7), вируса томатного кустарника (PDB: 2TBV)

нашей стране около 40 лет назад академик И.Г. Атабеков создал школу молекулярной биологии вирусов растений. Она получила международное признание, были получены блестящие научные результаты, посвященные фундаментальному изучению вирусов растений. Также успешно развивались прикладные работы, связанные с борьбой с вирусными инфекциями, наносящими значительный урон сельскому хозяйству.

За последние 10–15 лет ситуация в сфере фитовирусологии кардинально изменилась. Результаты исследований в области молекулярной биологии вирусов растений приобрели большое значение не только для фундаментальной науки и сельского хозяйства, но и для создания новых биотехнологий. Вирусы растений, обладая свойствами всех вирусных частиц (самосборка, имму-

ногенность, наноразмеры), абсолютно безопасны для человека, поскольку растения и млекопитающие не имеют общих инфекционных агентов [2]. Получение очищенных препаратов фитовирусов – процесс крайне малозатратный, так как не требует сложного оборудования, стерильности, культуральных сред и т.д. Кроме того, методики выделения вирусов растений из растительного материала давно и хорошо отработаны, что позволяет получать полностью очищенные препараты, не содержащие никаких примесей. В связи с этим вирусы растений изучаются и применяются в совершенно разных областях биотехнологии. Их используют в качестве носителей для функционально-активных молекул, они становятся базой для вакцин и могут рассматриваться как адьюванты, на их основе делаются микроэлектронные устройства, их используют как вирусные векторы для экспрессии целевых белков в растениях (рис. 1) [3].

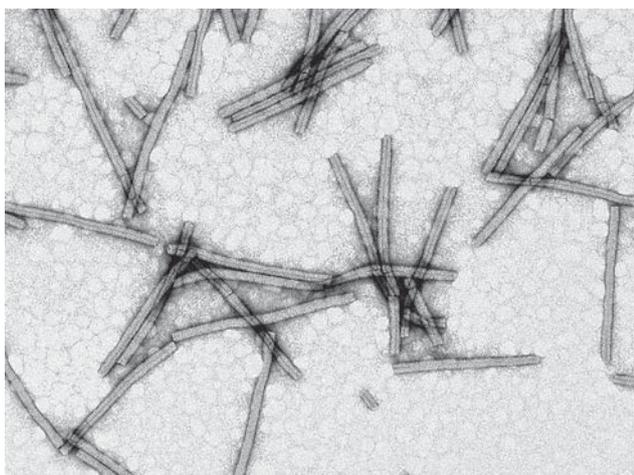


Рис. 2. Микрофотография вируса табачной мозаики. Изображение получено на кафедре вирусологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова на просвечивающем электронном микроскопе Jem-1011 (Jeol, Япония)

Следует отметить, что благодаря научной школе И.Г. Атабекова мы находимся на передовой линии всех этих разработок, и те исследования, которые проводятся в нашей стране являются пионерскими. Конечно же, всё это время одним из объектов исследований был вирус табачной мозаики (ВТМ) – излюбленный объект фитовирусологов, первый вирус, который был обнаружен Д.И. Ивановским в 1892 г. На рисунке 2 представлено классическое изображение ВТМ, полученное с использованием метода просвечивающей электронной микроскопии. Нами было показано, что если ВТМ нагреть в течение нескольких минут при 94°C, то палочковидный вирион со спиральной структурой диаметром 18 нм и длиной 300 нм превращается в сферические частицы (СЧ), размеры которых можно регулировать в зависимости от исходной концентрации вирусного препарата от 50 до 1000 нм и больше [4]. На рисунке 3 показаны СЧ, сформированные при нагревании до 94°C в течение 10 с вируса табачной

мозаики с начальной концентрацией 1 мг/мл, полученные методом сканирующей электронной микроскопии. В ходе термической перестройки вириона в сферическую частицу геном ВТМ освобождается от белковой оболочки и остаётся в растворе. Поэтому СЧ состоят только из белка оболочки вируса. Анализ ультратонких срезов сферических частиц позволил установить, что они однородны и не имеют полостей внутри [5]. Их плотность составляет 1.43 мг/мл, что значительно отличается от плотности вирионов ВТМ (1.31 мг/мл) [6]. То есть во время термической перестройки белок оболочки ВТМ претерпевает серьёзные конформационные изменения, что приводит к образованию более плотных, чем вирионы ВТМ, сферических частиц. СЧ обладают целым рядом удивительных свойств. Одно из самых важных — способность служить эффективным адьювантом (иммуностимулятором) [7].

Адьюванты активно используются в современной медицинской практике для усиления иммунного ответа организма при вакцинации против инфекционных агентов человека и животных. Адьювантную активность проявляют различные классы соединений, среди них: бактерии, минеральные соли, эмульсии, микрочастицы, небольшие молекулы, сапонины, липосомы. Однако только для некоторых из них удалось получить разрешение на использование в медицинской практике [8]. Основными проблемами адьювантов, используемых на данный момент в производстве вакцин, являются их низкая эффективность, способность негативно влиять на жизнедеятельность организма, затруднение при выведении адьювантных препаратов из организма после вакцинации. В связи с этим создание нового эффективного, биодegradуемого и дешёвого адьюванта — крайне актуальная задача современной молекулярной медицины, вакцинологии и вирусологии. Вирусы растений могут стать многообещающими иммуностимуляторами с такими свойствами. Некоторые особенности структурной организации и размеры фитовирусов позволяют им эффективно стимулировать иммунную систему млекопитающих [9].

Нами впервые проведено сравнительное исследование адьювантных свойств вирусов растений различных форм и размеров, содержащих разный генетический материал. В эксперименте использовались вирус табачной мозаики (палочковидный) и X-вирус картофеля (нитевидный). Оба вируса содержат геном в виде РНК. Их иммуностимулирующие свойства сравнивали с вирусом с икосаэдрическим типом симметрии — вирусом мягкой мозаики фасоли с РНК-геномом и вирусом мозаики цветной капусты, генетический материал которого представлен в виде ДНК [10]. В этих же экспериментах участвовали и сферические частицы, полученные из ВТМ. В качестве

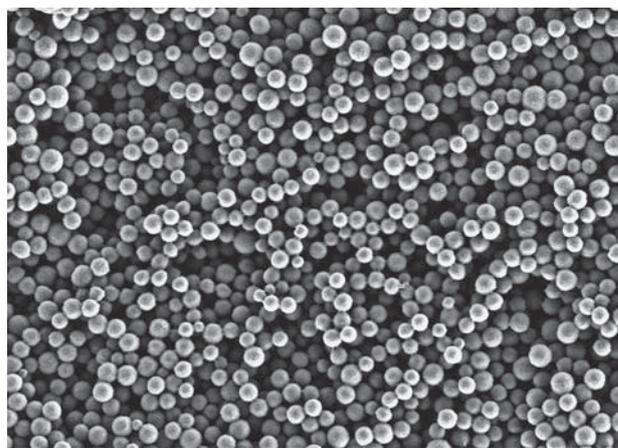


Рис. 3. Сферические частицы, полученные при термической перестройке ВТМ

Изображение получено на кафедре вирусологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова с использованием сканирующего электронного микроскопа Merlin (Carl Zeiss, Германия)

модельных антигенов использовались овальбумин и лизоцим. Выяснилось, что по крайней мере два вируса из четырёх и СЧ могут работать как эффективные адьюванты, то есть активно стимулируют выработку иммуноглобулинов G (IgG) к целевым белкам по сравнению с титрами IgG у лабораторных животных, иммунизированных только модельными антигенами [10]. Следует отметить, что СЧ в сравнительных экспериментах значительно превосходили по своим иммуностимулирующим свойствам соединения алюминия, которые сейчас активно используются в существующих вакцинах, а также были сравнимы с таким адьювантом, как адьювант Фройнда, который разрешено использовать только в лабораторных условиях [7, 11]. Полученные результаты позволяют утверждать, что вирусы растений и их структурно модифицированные вирионы (сферические частицы) обладают значительными иммуностимулирующими свойствами и потенциально могут стать безопасными, эффективными и дешёвыми адьювантами.

Кроме высоких иммуностимулирующих показателей, сферические частицы обладают ещё рядом особенностей, которые позволяют рассматривать их как многообещающую платформу для создания вакцинных препаратов. СЧ крайне стабильны, их можно повторно нагревать до температуры 94–98°C, замораживать в диапазоне –18––70°C, хранить при 4°C и даже при комнатной температуре в течение более шести месяцев, с ними ничего не происходит: форма, размеры и агрегационное состояние не изменяются. СЧ полностью биобезопасны. В большой серии экспериментов было продемонстрировано отсутствие их токсичности (острой, хронической, репродук-

тивной и иммуннотоксичности) на различных видах лабораторных животных [12, 13]. Выше упоминалось, что растения и млекопитающие не имеют общих патогенов, но сферические частицы не содержат и нуклеиновой кислоты – генома вируса, они состоят только из белка оболочки и поэтому не представляют никакой опасности для млекопитающих, прежде всего для человека [4]. В отличие от вирионов ВТМ СЧ биodeградируемы. Показано, что при обработке препарата СЧ в присутствии структурно не модифицированных вирионов ВТМ протеиназой К в поле зрения при анализе просвечивающей электронной микроскопией остаются только частицы ВТМ, а сферические частицы полностью гидролизуются [14].

Важнейшая особенность сферических частиц – их уникальные адсорбционные свойства. На их поверхности за счёт гидрофобных связей и электростатического взаимодействия могут адсорбироваться белки любого размера и аминокислотного состава. В ряде работ с помощью метода иммунофлуоресцентной микроскопии мы продемонстрировали возможность посадки на поверхность СЧ белка оболочки X-вируса картофеля, полиэпитопа гемагглютинина и эпитопа М2 белка вируса гриппа, тетраэпитопа А гликопротеина Е1 вируса краснухи, а также рекомбинантного антигена вируса оспы сливы. Все адсорбированные белки сохраняли свою антигенную специфичность и были доступны для взаимодействия с соответствующими антителами в составе комплексов со сферическими частицами [7]. Помимо индивидуальных белков на поверхности СЧ могут быть адсорбированы целые вирионы небольших простых икосаэдрических вирусов (диаметром 26–50 нм) – инфекционных агентов человека, сельскохозяйственных животных и растений [15]. Более того, именно на эти целевые белки или полноразмерные вирионы вырабатывается эффективный иммунный ответ при использовании комплексов “СЧ – целевой белок (вирион)” в качестве вакцинных кандидатов.

После проведения первых экспериментов по оценке иммуногенности таких комплексов на лабораторных животных стало очевидно, что образование комплекса с СЧ не только не препятствует выработке антител к целевому антигену, но и повышает эффективность иммунного ответа по сравнению с иммунизацией тем же антигеном без СЧ. То есть сферические частицы не только выступают платформой для презентации целевых белков-антигенов, но и обладают свойствами эффективного адьюванта. Это означает, что СЧ способны усиливать выработку антител на белки-антигены вне зависимости от их структуры, размера и происхождения. Важно отметить, что во всех исследованиях с использованием значительного количества разнообразных антигенов иммунный ответ на них в составе комплекса с СЧ был выше

по сравнению с иммунным ответом на соответствующие индивидуальные антигены. Мы предполагаем, что постепенная диссоциация антигенов с поверхности СЧ, вероятно выполняющих роль депо целевых белков, может усилить стимуляцию иммунного ответа [15].

Кроме того, проведена работа по сравнению количества антител, вырабатывающихся на антиген и СЧ при иммунизации композициями “СЧ–антиген”. Оказалось, что иммунный ответ на целевой антиген в 6–40 раз выше в зависимости от вида антигена, то есть сферические частицы активируют иммунный ответ именно на антиген, находящийся в композиции с ними, а не на собственный белок [10, 11]. Ввиду того, что СЧ являются адьювантом белковой природы, способность индуцировать выработку более высокого титра антител на целевой антиген, а не на адьювант – важное свойство, которое обуславливает особую привлекательность их использования в качестве универсальной платформы-адьюванта.

На основании свойств сферических частиц нами была создана схема получения вакцинного кандидата (рис. 4). Предложенный подход полностью универсален. Используя эту технологию, можно создать вакцину против практически любого патогена человека вирусной или бактериальной природы. Схема получения вакцинного кандидата достаточно проста. Специально выращенные листья табака обыкновенного (*Nicotiana tabacum*) механически заражают ВТМ, после инкубации в течение приблизительно трёх недель листья собирают и замораживают. Из заражённого растительного материала методом дифференциального центрифугирования выделяют очищенный препарат вируса табачной мозаики. Для получения СЧ исходный препарат вируса с заданной концентрацией инкубируют в термостате при 94°C в течение 5 мин. В результате образуются сферические частицы контролируемого размера. Параллельно с помощью генно-инженерных подходов создаётся генетическая конструкция рекомбинантного белка – целевого антигена. Экспрессия генетической конструкции может происходить в клетках любой природы. На рисунке 4 представлена экспрессия антигенов в бактериальных клетках кишечной палочки (*Escherichia coli*). При инкубации антигены за счёт уникальных адсорбционных свойств сферических частиц располагаются на их поверхности. В итоге мы получаем практически готовый вакцинный кандидат. Кроме того, нами была показана возможность одновременной посадки на поверхность СЧ трёх и более антигенов, что свидетельствует о перспективе создания поливалентных вакцин на основе сферических частиц [7, 16]. Предложенную технологию можно сравнить с детским конструктором. Есть основа – сферические частицы, на поверхности которых распола-

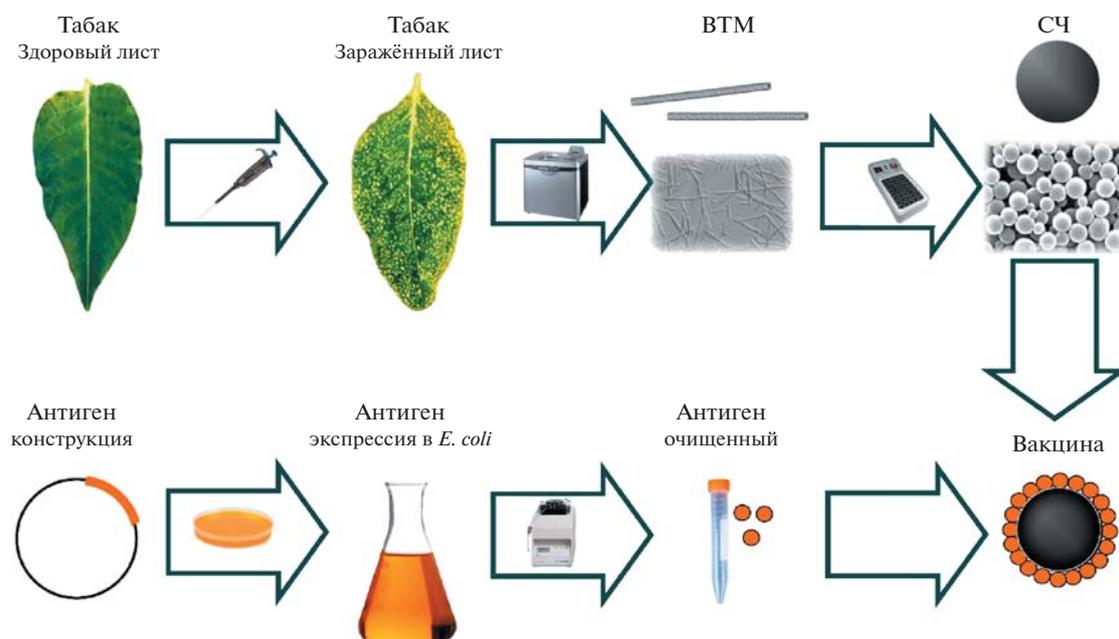


Рис. 4. Схема получения вакцинного кандидата на основе структурно модифицированного вируса табачной мозаики

гаются “кубики”-антигены. Их можно убрать, добавить или заменить, не затрачивая много времени и ресурсов.

На основе структурно модифицированного вируса табачной мозаики (СЧ) мы создали несколько прототипов вакцинных кандидатов против различных инфекций как вирусной, так и бактериальной природы (см. табл.), а также образцы кандидатных вакцин против ротавирусной инфекции человека, сибирской язвы, птичьего гриппа и др. Вакцинный кандидат против вируса краснухи на основе сферических частиц для женщин репродуктивного возраста, детей и людей с иммунодефицитом уже успешно прошёл доклинические испытания. С помощью метода иммуноэлектронной микроскопии, используя поликлональную сыворотку, полученную против вирионов краснухи, и частицы золота, конъюгированные со вторичными антителами в качестве маркера, мы увидели архитектуру комплекса “СЧ – антиген краснухи”. Оказалось, что в этом случае практически имитируется вирион вируса краснухи. Антиген регулярно покрывает поверхность СЧ так же, как поверхностный гликопротеид Е (основной антиген вируса краснухи) располагается на поверхности вириона [11]. Только вакцинный кандидат на основе СЧ абсолютно безопасен и неактогенен по сравнению с аттенуированной вакциной, содержащей частицы вируса краснухи, кроме того, цена аттенуированной вакцины несравнимо выше.

В условиях пандемии, имея определённый опыт создания вакцинных кандидатов, мы начали работать над созданием вакцины против

COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. На основе сферических частиц в качестве платформы-адъюванта создан поливалентный вакцинный препарат: три рекомбинантных антигена, включающие RBD-домен и консервативные эпитопы из S1 и S2 доменов S-белка, одновременно адсорбированы на СЧ. Одним из этих антигенов является консервативная аминокислотная последовательность, общая для ряда бета-коронавирусов. Такой подход, возможно, позволит заранее получать вакцинный препарат для борьбы с теми коронавирусами, которые в будущем могут перейти межвидовой барьер. Методом иммунофлуоресцентной микроскопии продемон-

Таблица 1. Образцы кандидатных вакцин, созданные на основе структурно модифицированного вируса табачной мозаики (СЧ)

Инфекция	Антиген	Ссылка
Краснуха	Эпитоп А4	[11]
Грипп птиц	Белки HA и M2e	[16]
Ротавирусная инфекция	Эпитоп RV14 белка VP6	[17]
Хантавирусная инфекция	Инактивированный вирус Пуумала	[18]
COVID-19	Антигены Co1, CoF и PE	[19]
Сибирская язва	Белок PA	[20]
Бешенство	Инактивированный вирус бешенства	[21]

стрировано, что на поверхности сферических частиц адсорбируются все три антигена [19]. Все антигены на поверхности СЧ легко заменить на другие, отличные по аминокислотному составу. Также можно изменить количество антигенов на поверхности СЧ. Такие корректировки могут быть внесены в вакцинный препарат в короткие сроки в зависимости от эпидемической ситуации: появления новых штаммов SARS-CoV-2 или в случае перехода межвидового барьера другими бетакоронавирусами.

В настоящее время показана высокая иммуногенность таких комплексов и вируснейтрализующая активность сывороток животных, иммунизированных вакцинным кандидатом. Эксперименты проводились на мышах и хомяках, на этих же животных получены предварительные результаты по биобезопасности препарата [19]. Сейчас ведётся подготовка к исследованию вакцины на приматах. Всемирная организация здравоохранения внесла вакцинный кандидат против SARS-CoV-2 на основе вирусов растений в список перспективных [22].

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 20-04-60006 и № 20-016-00063).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Trovato M., Sartorius R., D'Apice L. et al.* Viral Emerging Diseases: Challenges in Developing Vaccination Strategies // *Frontiers in Immunology*. 2020. V. 11. № 2130. P. 1–20.
2. *Никитин Н.А., Трифонова Е.А., Карпова О.В., Атабеков И.Г.* Биобезопасность вирусов растений для человека и животных // *Вестник Московского университета. Серия 16 "Биология"*. 2016. № 3. С. 20–26.
3. *Venkataraman S., Hefferson K.* Application of Plant Viruses in Biotechnology, Medicine, and Human Health // *Viruses*. 2021. V. 13. № 1697. P. 1–21.
4. *Atabekov J., Nikitin N., Arkhipenko M. et al.* Thermal transition of native TMV and RNA-free viral proteins into spherical nanoparticles // *Journal of General Virology*. 2011. V. 92. № 2. P. 453–456.
5. *Трифопова Е.А., Никитин Н.А., Курпичников М.П. и др.* Способ получения и характеристика сферических частиц – новых биогенных платформ // *Вестник Московского университета. Серия 16 "Биология"*. 2015. № 4. С. 46–50.
6. *Dobrov E., Nikitin N., Trifonova E. et al.* β -structure of the coat protein subunits in spherical particles generated by tobacco mosaic virus thermal denaturation // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2014. V. 32. № 5. P. 701–708.
7. *Karpova O., Nikitin N., Chirkov S. et al.* Immunogenic compositions assembled from tobacco mosaic virus-generated spherical particle platforms and foreign antigens // *Journal of General Virology*. 2012. V. 93. № 2. P. 400–407.
8. *Pulendran B., Arunachalam P.S., O'Hagan D.T.* Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021. V. 20. P. 454–475.
9. *Lebel M.-È., Chartrand K., Leclerc D., Lamarre A.* Plant Viruses as Nanoparticle-Based Vaccines and Adjuvants // *Vaccines*. 2015. V. 3. № 3. P. 620–637.
10. *Evtushenko E.A., Ryabchevskaya E.M., Nikitin N.A. et al.* Plant virus particles with various shapes as potential adjuvants // *Scientific Reports*. 2020. V. 10. № 10365. P. 1–10.
11. *Trifonova E.A., Zenin V.A., Nikitin N.A. et al.* Study of rubella candidate vaccine based on a structurally modified plant virus // *Antiviral Research*. 2017. V. 144. P. 27–33.
12. *Nikitin N.A., Zenin V.A., Trifonova E.A. et al.* Assessment of structurally modified plant virus as a novel adjuvant in toxicity studies // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2018. V. 97. P. 127–133.
13. *Nikitin N.A., Zenin V.A., Trifonova E.A. et al.* Data in support of toxicity studies of structurally modified plant virus to safety assessment // *Data in Brief*. V. 21. P. 1504–1507.
14. *Никитин Н.А., Малинин А.С., Рахнянская А.А. и др.* Использование поликатионного спейсера для нековалентной иммобилизации альбумина на термически модифицированных вирусных частицах // *Высокомолекулярные соединения. Серия А*. 2011. № 11. С. 1885–1891.
15. *Trifonova E., Nikitin N., Gmyl A. et al.* Complexes assembled from TMV-derived spherical particles and entire virions of heterogeneous nature // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2014. № 8. P. 1193–1201.
16. *Кондакова О.А., Трифонова Е.А., Архипенко М.В. и др.* Разработка вакцины против птичьего гриппа на основе структурно модифицированных вирусов растений // *Сельскохозяйственная биология*. 2017. № 4. С. 731–738.
17. *Рябчевская Е.М., Евтушенко Е.А., Архипенко М.В. и др.* Новый подход к разработке кандидатной вакцины против ротавируса на основе двух вирусов растений // *Сельскохозяйственная биология*. 2020. № 5. С. 1004–1017.
18. *Kurashova S.S., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K. et al.* Various Adjuvants Effect on Immunogenicity of Puumala Virus Vaccine // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020. V. 10. № 545371. P. 1–10.
19. *Kovalenko A.O., Ryabchevskaya E.M., Evtushenko E.A. et al.* Vaccine candidate against COVID-19 based on structurally modified plant virus as an adjuvant // *Frontiers in Microbiology*. 2022 (In print).
20. *Ryabchevskaya E.M., Evtushenko E.A., Granovskiy D.L. et al.* Two approaches for the stabilization of Bacillus anthracis recombinant protective antigen // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2020. № 2. P. 560–565.
21. *Nikitin N.A., Matveeva I.N., Trifonova E.A. et al.* Spherical particles derived from TMV virions enhance the protective properties of the rabies vaccine // *Data in Brief*. 2018. V. 21. P. 742–745.
22. World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (дата обращения 25.01.2022).

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

МЕХАНИЗМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА
КОРОНАВИРУСОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ
ДЛЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

© 2022 г. С. К. Ююкина^{a,b,*}, Д. О. Жарков^{a,b,**}

^a Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

^b Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

*E-mail: s.iuiukina@g.nsu.ru

**E-mail: dzharkov@niboch.nsc.ru

Поступила в редакцию 11.02.2022 г.

После доработки 25.02.2022 г.

Принята к публикации 14.03.2022 г.

Пандемия COVID-19 вызвала необходимость создания противовирусных препаратов, активных против коронавируса SARS-CoV-2. Одна из широко используемых стратегий борьбы с вирусными инфекциями состоит в использовании модифицированных нуклеозидных аналогов, ингибирующих репликацию вирусов путём включения в растущую цепь ДНК или РНК, что позволяет останавливать её синтез. Сложность применения такого метода лечения в случае с SARS-CoV-2 связана с тем, что коронавирусы обладают эффективным механизмом поддержания стабильности генома. Центральным его элементом служит белок nsr14, который отличается экзонуклеазной активностью, благодаря чему с 3'-конца растущей цепи РНК удаляются неправильно включённые и неканонические нуклеотиды. В качестве потенциальных мишеней для антикоронавирусной терапии рассматриваются ингибиторы экзонуклеазы nsr14 и нуклеозидные аналоги, устойчивые к её действию.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, нуклеозидные ингибиторы, репликация, стабильность генома, РНК-зависимая РНК-полимераза, корректирующая экзонуклеаза.

DOI: 10.31857/S0869587322080175

За всю историю своего существования человечество неоднократно сталкивалось с опасными вирусами, вызывающими серьёзные заболева-

ния. Продолжающаяся пандемия COVID-19, вызванная распространением коронавируса SARS-CoV-2, повлекла за собой глобальный кризис в области здравоохранения. Несмотря на успехи иммунопрофилактики, количество заболевших продолжает расти. Поэтому возникла острая необходимость в создании противовирусных препаратов, облегчающих течение коронавирусной инфекции и предотвращающих развитие осложнений.

Согласно последней версии классификации Международного комитета по таксономии вирусов [1], коронавирусы относятся к подсемейству Orthocoronavirinae семейства Coronaviridae порядка Nidovirales. Это подсемейство состоит из четырёх родов – альфа-, бета-, гамма- и дельтакоронавирусы; представители первых двух родов в основном поражают млекопитающих, а вирусы последних двух родов – птиц. Высокопатогенные бетакоронавирусы SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV вызывают у человека тяжёлые респираторные синдромы, в то время как остальные че-



ЮЮКИНА София Константиновна — инженер лаборатории геномной и белковой инженерии ИХБФМ СО РАН. ЖАРКОВ Дмитрий Олегович — член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией геномной и белковой инженерии ИХБФМ СО РАН.



Рис. 1. Схема организации генома SARS-CoV-2

тыре встречающихся в человеческой популяции коронавируса (альфакоронавирусы HCoV-NL63 и HCoV-229E и бетакоронавирусы HCoV-OC43 и HCoV-NKU1) обычно вызывают лишь относительно лёгкие заболевания верхних дыхательных путей, хотя у младенцев, детей младшего возраста и пожилых людей инфекция может протекать гораздо тяжелее [2].

Исследования геномных последовательностей показывают, что все коронавирусы человека изначально имели в качестве природных хозяев диких млекопитающих: SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV, HCoV-NL63 и HCoV-229E, вероятнее всего, перешли к человеку от летучих мышей, а HCoV-OC43 и HCoV-NKU1 — от грызунов [2, 3]. Помимо вирусов человека, к важным и сравнительно хорошо изученным представителям коронавирусов относятся вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней и некоторые другие вирусы, поражающие сельскохозяйственных животных и птиц, вирус энтерита/инфекционного перитонита кошек и вирус мышинного гепатита (MHV), который часто используется как безопасная лабораторная модель биологии коронавирусов. В отличие от видоспецифичного взаимодействия вируса с поверхностными рецепторами заражаемых клеток и с иммунной системой организма, процессы реализации генетической информации внутри клетки у всех коронавирусов практически идентичны, и современное состояние знаний о репликации коронавирусов основано в основном на изучении MHV, SARS-CoV и SARS-CoV-2.

ОРГАНИЗАЦИЯ И РЕПЛИКАЦИЯ ГЕНОМА КОРОНАВИРУСОВ

Геном коронавирусов представляет собой одноцепочечную полицистронную (+)-РНК длиной 26–32 т. п. н., кодирующую 14 перекрывающихся открытых рамок считывания [4, 5]. Геномная РНК содержит кэп на 5'-конце, поли(А)-хвост на 3'-конце и короткие 5'- и 3'-нетранслируемые области, образующие шпильки с регуляторными функциями. Две большие рамки считывания — ORF1a и ORF1b, занимающие вместе приблизительно две трети генома, транслируются с образованием двух полипротеинов: pp1a и образующегося при сдвиге рамки считывания на один нуклеотид pp1ab [6]. Они в свою очередь расщепляются на 16 неструктурных белков (nsp) кодируемыми

ORF1a протеазами: химотрипсин-подобной протеазой nsp5 и папаин-подобной протеазой nsp3. Помимо протеазной активности, неструктурные белки также участвуют в модификации внутренней среды клетки-хозяина, закрепляют комплексы репликации вируса на субклеточных структурах и управляют процессами репликации, транскрипции и процессинга РНК. Оставшаяся треть генома содержит гены вирусных структурных белков шипов, оболочки, мембраны и нуклеокапсида, а также включает в себя несколько ORF, кодирующих дополнительные белки (рис. 1).

Как и у других вирусов с (+)-одноцепочечной РНК, репликация генома коронавирусов начинается с синтеза (–)-цепи РНК, которая далее копируется с образованием новых молекул (+)-РНК. Главную роль в репликации играет вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза (RDRP) — белок nsp12 [7, 8]. Репликация вируса происходит в цитоплазме инфицированных клеток и начинается, когда комплекс RDRP с рядом других неструктурных белков (репликативно-транскрипционный комплекс, RTC) связывается с 3'-концом (+)-РНК. Этот процесс стимулируется вторичными структурами 3'-нетранслируемой области РНК [9]. RTC связывается с модифицированными мембранами, происходящими из эндоплазматического ретикула клетки-хозяина, образуя при этом фабрики вирусной репликации [10]. Закрепление RTC на мембранах обеспечивается трансмембранным доменом nsp3 вместе с трансмембранными белками nsp4 и nsp6. Помимо RDRP, в состав центральной части RTC входят РНК-геликаза nsp13, факторы процессивности nsp7 и nsp8 и белки nsp10 и nsp14 [9, 11–13]. Белок nsp13 может раскручивать двуцепочечную РНК в направлении 5' → 3', в результате чего образуется одноцепочечная матрица для синтеза РНК. Активность nsp13 увеличивается за счёт прямого белок-белкового взаимодействия с nsp12, что позволяет предположить, что эффективность синтеза вирусной РНК повышается, когда эти два белка взаимодействуют в функциональном RTC.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ НУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ

Действие многих терапевтических аналогов пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов и азотистых оснований базируется на их способности

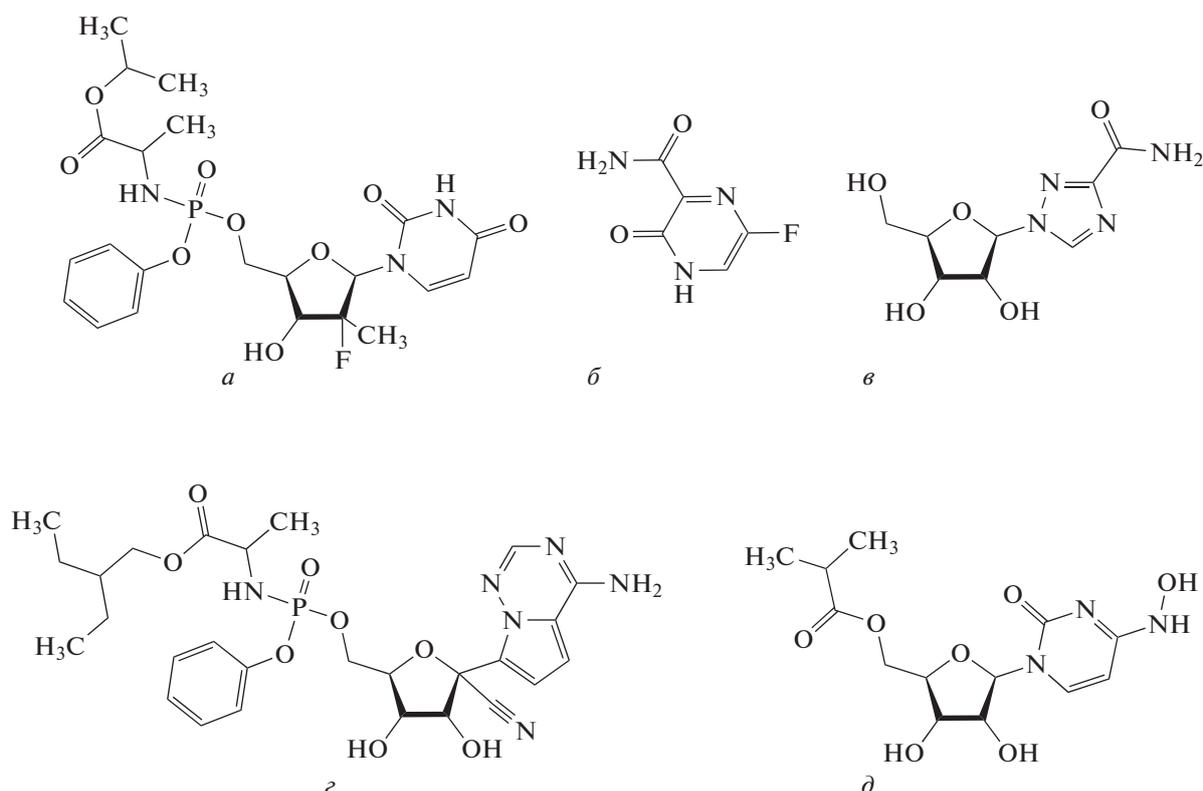


Рис. 2. Структура некоторых нуклеозидных ингибиторов RDRP: софосбувир (а), фавипиравир (б), рибавирин (в), ремдесивир (г) и молнупиравир (д)

метаболизироваться в клетке до рибо- и дезоксирибонуклеозидтрифосфатных производных и включаться в ДНК и РНК. Соединения этого класса широко применяются в качестве противоопухолевых и иммуносупрессорных лекарств, а также противовирусных агентов. Включаясь в геномную ДНК или РНК, эти модифицированные нуклеотиды искажают её структуру или вызывают обрыв синтезируемой цепи. Они также зачастую ингибируют репликативные полимеразы, конкурируя с каноническими dNTP и NTP за активный центр фермента. Например, аналог dG ацикловир применяется для борьбы с инфекциями, вызываемыми герпесвирусами – простым и генитальным герпесом, опоясывающим лишаём, тяжёлыми формами ветряной оспы. Попадая в заражённую клетку, ацикловир фосфорилируется вирусной тимидинкиназой, а затем превращается в трифосфат под действием клеточных нуклеотидкиназ. После включения остатка ацикловира в растущую цепь ДНК вирусная ДНК-полимераза связывает следующий dNTP, но не может синтезировать фосфодиэфирную связь из-за отсутствия 3'-ОН-группы в ацикловири, и происходит обрыв растущей цепи. Более того, вирусная ДНК-полимераза обладает очень высоким сродством к такому модифицированному 3'-концу и образует с ним своего рода тупиковый комплекс,

из которого высвобождается очень медленно. Большое число нуклеозидных ингибиторов РНК-зависимой ДНК-полимеразы (ревертазы) – азидотимидин, ламивудин, адефовир, энтекавир и т.д. – разработано для терапии, направленной на вирус иммунодефицита человека и вирус гепатита В.

Для вирусов, которые содержат РНК-геном и реплицируют его с помощью RDRP, существует не так много нуклеозидных ингибиторов (рис. 2). Софосбувир, употребляемый в терапии гепатита С, представляет собой аналог уридина. Фавипиравир, проявляющий комбинированные матричные свойства А и G, одобрен в некоторых странах для лечения гриппа и COVID-19 (в России – только при COVID-19). Рибавирин также действует на многие РНК-вирусы, ингибируя RDRP и одновременно подавляя активность ферментов, кэпирующих 5'-конец вирусной РНК.

Два известных нуклеозидных ингибитора, активные в отношении коронавируса, отличаются от упомянутых выше соединений по механизму действия. Ремдесивир, аналог аденозина, разрабатывался как противовирусное средство широкого спектра действия, успешно применялся в экспериментальной терапии геморрагических лихорадок Эбола и Марбург, а в 2020 г. получил одобрение для терапии COVID-19. После актива-

ции в клетках ремдесивир включается в растущую цепь РНК, но синтез сразу после этого не обрывается. После остатка ремдесивира RDRP включает ещё три нуклеотида, смещаясь на один шаг по матрице после каждого включения. После этого нитрильная группа при С1' молекулы ремдесивира входит в столкновение с остатком Ser861 RDRP, и реакция останавливается [14–16]. Нуклеозидный аналог молнупиравир, одобренный для терапии COVID-19 в конце 2021 г., вообще не вызывает обрыва цепи и после активации включается в вирусную РНК с высокой эффективностью [17, 18]. Однако, поскольку в качестве азотистого основания в молекуле молнупиравира содержится N^4 -гидроксицитозин, в разных таутомерных формах легко образующий пары с А и G, в геноме вируса очень быстро накапливается множество инактивирующих мутаций. Летальным уровнем мутагенеза также частично обусловлена противовирусная активность фавипиравира [19].

КОРРЕКЦИЯ ОШИБОК РЕПЛИКАЦИИ – МЕХАНИЗМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА

Репликация вирусов с РНК-геномами обычно сопровождается высоким уровнем ошибок RDRP, что приводит к их существованию в виде популяций геномных мутантов, или квазивидов [20, 21]. Низкая репликативная точность позволяет вирусам с РНК-геномами адаптироваться к различным условиям среды за счёт давления отбора, однако она также увеличивает вероятность летальных мутаций. Это приводит к необходимости баланса между квазивидовым разнообразием и репликативной стабильностью [22, 23]. У коронавируса, которые обладают самым длинным геномом из всех РНК-содержащих вирусов, точность репликации гораздо более критична.

Концепция экзонуклеолитической коррекции ошибочно включённых нуклеотидов (proofreading) как общего свойства любых репликативных комплексов была окончательно сформулирована в 1980-х годах на основании биохимических и генетических данных для ряда ДНК-полимераз бактерий и бактериофагов [24, 25]. Многие полипептиды, выполняющие функцию ДНК-полимераз, обладают также 3' → 5'-экзонуклеазной активностью, более специфичной для неспаренных 3'-концевых нуклеотидов, и внесение инактивирующих аминокислотных замен в соответствующие области белка приводит к резкому повышению общего уровня мутагенеза. Наиболее изучены в этом плане до сих пор остаются фрагмент Кленова ДНК-полимеразы I *E. coli* и ДНК-полимеразы бактериофагов T7 и RB69, для которых показано существование отдельного 3' → 5'-экзонуклеазного домена в структуре полимеразы и

подробно исследована кинетика включения соответствующих и не соответствующих матрице dNMP, переноса конца праймера с неверно включённым dNMP в экзонуклеазный центр и гидролиза его фосфоэфирной связи. В целом коррекция ошибок полимеразы с участием специфичной 3' → 5'-экзонуклеазной активности оказывается на 5–6 порядков эффективнее, чем пирофосфоролиз того же ошибочно включённого нуклеотида.

Расширение списка изученных ДНК-полимераз и систем репликации показало, что во многих случаях корректирующая активность принадлежит не самой ДНК-полимеразе (точнее, не тому полипептиду, в котором локализована полимеразная активность), а отдельному полипептиду. В каких-то случаях, например для ϵ -субъединицы ДНК-полимеразы III *E. coli* (DnaQ или MutD), он может входить в состав прочного репликативного комплекса. В других репликативных системах корректирующие экзонуклеазы существуют как отдельные ферменты или факультативные субъединицы репликативного комплекса и часто выполняют в клетке дополнительные функции. Так, у человека корректирующие функции могут выполнять 3' → 5'-экзонуклеазы TREX1 и TREX2 [26] и экзо/эндонуклеаза APEX1 [27, 28]. При этом в одной системе репликации ДНК-полимеразы с корректирующей активностью могут сосуществовать с отдельными 3' → 5'-экзонуклеазами, что наблюдается, в частности, у млекопитающих, поскольку ДНК-полимеразы δ и ϵ сами обладают способностью корректировать ошибки [29]. Помимо неправильно включённых канонических нуклеотидов, корректирующие экзонуклеазные активности удаляют из ДНК и многие 3'-концевые остатки нуклеозидных ингибиторов [30–34]; также недавно обнаружено участие в этом процессе экзонуклеаз репарации ДНК CtIP и MRE11 из пути негомлогичного воссоединения концов двуцепочечных разрывов [35].

В отличие от систем репликации бактериофагов, бактерий и эукариот, о возможности коррекции ошибок у вирусов, поражающих клетки высших эукариот, включая человека, известно очень мало. У ряда ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы, герпесвирусы, ортопоксвирусы) ДНК-полимеразы обладают собственной корректирующей активностью [36–39], но об участии отдельных 3' → 5'-экзонуклеаз в их репликации сведений нет. Относительно вирусов с РНК-геномом преобладало мнение, что системы коррекции по ходу репликации у них отсутствуют, а сама репликация должна балансировать в довольно узком диапазоне точности между порождением высокого генетического квазивидового разнообразия, важного для адаптации к изменяющейся среде обитания, и летальным мутагенезом [20, 21, 40]. Крайне высокие темпы мутаций зафиксированы для РНК-содержащих вирусов с принципиально

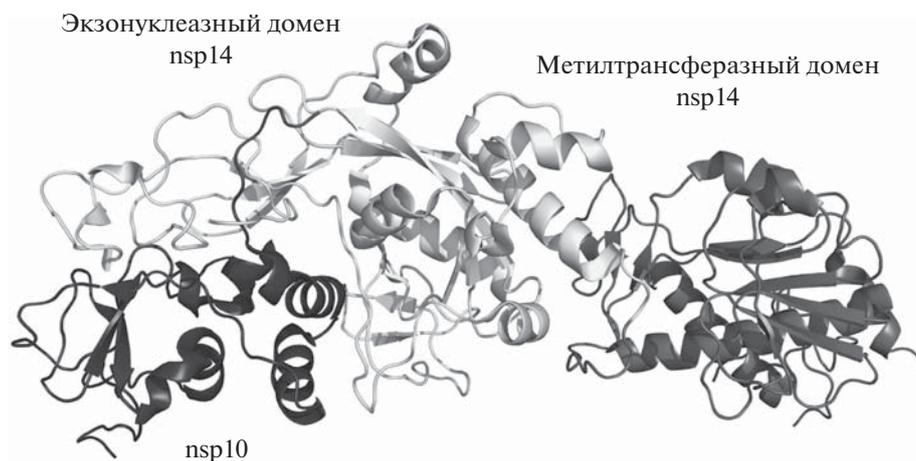


Рис. 3. Структура комплекса nsp14/nsp10 SARS-CoV (номер 5C8U в базе данных Protein Data Bank [63])

разными жизненными циклами – ВИЧ, полиовируса и вируса гриппа [41–45]. Для коронавирусов, однако, наблюдаемый уровень мутагенеза оказывается гораздо ниже, чем у других вирусов с РНК-геномом [46].

ЭКЗОНУКЛЕАЗА NSP14 КОРОНАВИРУСОВ

Хотя точность включения нуклеотидов RDRP коронавирусов выше, чем полимеразы других РНК-содержащих вирусов [47], она не может обеспечить наблюдаемый низкий уровень мутагенеза. В 2006 г. было обнаружено, что у SARS-CoV неструктурный белок nsp14 (в литературе также можно встретить название ExoN), входящий в состав RTC, представляет собой 3' → 5'-экзонуклеазу, принадлежащую к тому же суперсемейству DnaQ, что и ε-субъединица ДНК-полимеразы III и белки TREX человека, и необходимую для репликации вируса [48]. Активность nsp14 зависит от присутствия ионов двухвалентных металлов и гидролизует с 3'-конца одноцепочечную РНК и неспаренные нуклеотиды двуцепочечной РНК [48, 49]. У MHV инактивация экзонуклеазной функции nsp14 снижает жизнеспособность вируса в клеточной культуре и патогенность у мышей [50–52] и вызывает резкое повышение частоты мутаций при репликации [53, 54]. Аналогичные последствия наблюдаются в модели вируса трансмиссивного гастроэнтерита свиней [55]. Экзонуклеазная активность nsp14 стимулируется малым вирусным неструктурным белком nsp10 [49, 56, 57], однако *in vitro* nsp14 способен функционировать и в виде изолированного рекомбинантно-го белка, произведённого в *E. coli* [48].

Помимо своей экзонуклеазной функции, белок nsp14 обладает активностью гуанин-*N7*-метилтрансферазы и инициирует процесс экпирования вирусных мРНК [58, 59]. Интересно, что, несмотр-

я на физическое разделение центров двух активностей, наличие экзонуклеазного домена (даже каталитически неактивного) необходимо для проявления метилтрансферазной функции [58, 60]. Предполагается, что метилтрансферазная функция и экпирование важны для предотвращения клеточного интерферонового ответа на появление коронавирусных РНК, однако данные о необходимости для этого экзонуклеазной активности в настоящее время противоречивы [55, 61, 62].

Установленная в 2015 г. методом рентгеноструктурного анализа пространственная структура комплекса nsp14/nsp10 SARS-CoV [63] (рис. 3) выявила некоторые уникальные особенности экзонуклеазной функции nsp14. Хотя общая структура экзонуклеазного домена сходна со структурами других экзонуклеаз семейства DnaQ, включая каталитический мотив DEEDh, белок nsp14 дополнительно несёт два цинковых пальца типа Cys₃His и Cys₂His₂, важных для его активности. Экзонуклеазный и метилтрансферазный домен соединены линкером, не имеющим выраженной вторичной структуры. Белок nsp10 связан с экзонуклеазным доменом nsp14 и не образует контактов с метилтрансферазным доменом. В 2018 г. была опубликована ещё одна структура этого же комплекса [64] со значительно отличающимся взаимным расположением экзонуклеазного и метилтрансферазного доменов, что свидетельствует о значительной гибкости междоменного линкера и конформационном полиморфизме nsp14. В отсутствие nsp10 каталитический экзонуклеазный центр частично дезорганизован, что объясняет уменьшение активности изолированного белка nsp14.

В 2021 г. были опубликованы и депонированы несколько структур гетеродимера nsp14/nsp10 SARS-CoV-2, установленных методами рентгеноструктурного анализа и криоэлектронной микро-

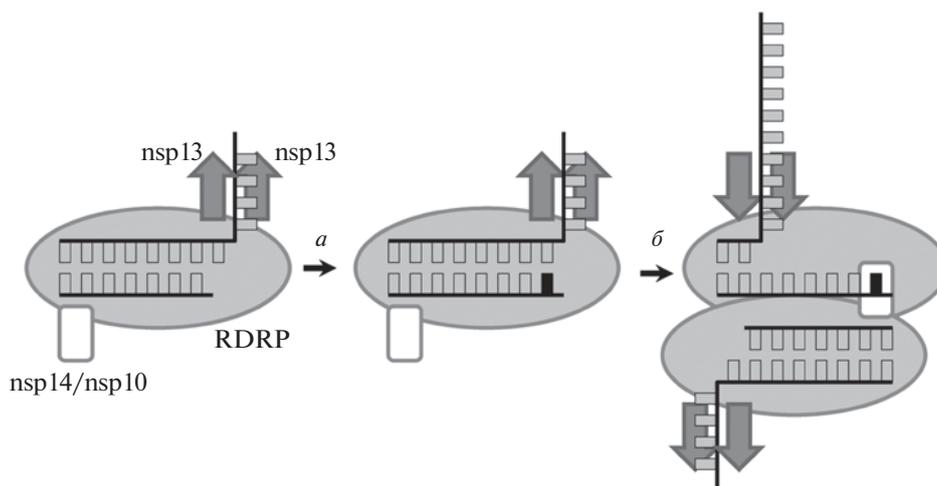


Рис. 4. Схема реализации корректирующей активности nsp14/nsp10 в димере RTC (по [69]). При включении неверного нуклеотида (а) происходит смена полярности движения геликазы nsp13, возвращение RDRP на 6 позиций назад и попадание 3'-концевого нуклеотида в активный центр nsp14 на другом комплексе RTC (б)

скопии [65–67]. В частности, впервые была получена структура nsp14/nsp10 в комплексе с субстратной РНК, что позволило проанализировать структурные аспекты механизма реакции гидролиза фосфодиэфирной связи [66]. Фермент выворачивает неспаренный 3'-концевой рибонуклеотид в свой активный центр и внедряет на его место остаток Phe146, образующий стэкинг-взаимодействие с предпоследним азотистым основанием РНК-праймера. В отличие от многих РНКаз, гидролиз фосфодиэфирной связи ферментом nsp14 протекает без вовлечения гидроксильной группы в положении 2'. Активный центр содержит два хорошо координированных двухвалентных катиона, один из которых активирует молекулу воды для нуклеофильной атаки на атом фосфора, а другой стабилизирует уходящую группу O3'.

КОРРЕКТИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ NSP14 В СОСТАВЕ РЕПЛИКАТИВНО-ТРАНСКРИПЦИОННОГО КОМПЛЕКСА

Структура связанного с РНК RTC SARS-CoV-2, установленная в 2021 г. методом криоэлектронной микроскопии [68, 69], даёт самую подробную на сегодняшний день картину репликации коронавируса. Наиболее полный из исследованных комплексов содержит матричную и праймерную цепи РНК и имеет стехиометрию белковых субъединиц 1 молекула nsp12 (RDRP) : 1 nsp7 : 2 nsp8 (факторы процессивности) : 2 nsp13 (РНК-геликаза) : 1 nsp14 : 1 nsp10 : 1 nsp9 (белок, связывающий одноцепочечную РНК). При этом полный комплекс существует в виде димера, образованного за счёт взаимодействия нескольких субъединиц между собой. Удаление nsp14/nsp10 ведёт к переходу RTC в мономерное состояние, органи-

зация которого совместима с реакциями полимеризации РНК и экпирования.

В полном RTC активный центр экзонуклеазного домена nsp14 находится на значительном расстоянии от конца РНК-праймера (~80 Å), что делает невозможным взаимодействие между ними внутри одного мономера RTC. Авторы работы [69] предложили модель (рис. 4), в которой для проявления экзонуклеазной активности необходима димерная организация RTC и “возврат” RDRP примерно на 6 нуклеотидов назад, для которого необходима геликазная активность nsp13. При этом конец РНК-праймера в составе одного мономера RTC оказывается в пределах досягаемости экзонуклеазной субъединицы в составе другого мономера, что делает возможным гидролиз одного или нескольких 3'-концевых нуклеотидов. Такой механизм мог бы объяснить необходимость nsp14 для устойчивости коронавируса к ремдесивиру, который вызывает терминацию синтеза цепи не сразу после включения, а уже после достройки нескольких звеньев РНК [70, 71]. С другой стороны, описанная выше структура изолированного комплекса nsp14/nsp10/РНК имеет совершенно другой характер взаимодействий с РНК, а димерная организация RTC *in vivo* пока не подтверждена. Возможно, что, помимо исследованных комплексов, RTC может существовать и в других архитектурах с более удобным доступом nsp14 к РНК-праймеру.

КОРРЕКТИРУЮЩАЯ ЭКЗОНУКЛЕАЗА КОРОНАВИРУСОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Важность nsp14 для избежания мутагенеза при репликации коронавируса поставила вопрос о

том, насколько этот белок может вносить вклад в защиту вируса от нуклеозидных ингибиторов. MHV и SARS-CoV, лишённые экзонуклеазной активности nsp14, гиперчувствительны к 5-фторурацилу, азациитидину и рибавирину, причём чувствительность к 5-фторурацилу сопровождается в таких штаммах летальным уровнем мутагенеза [47, 57, 72]. Нарушение взаимодействия между nsp14 и вспомогательным белком nsp10 вызывает сходные последствия [57]. Долговременное пассирование экзонуклеазно-дефицитных вирусов вызывает появление компенсаторных мутаций в RDRP, увеличивающих её точность и снижающих чувствительность к нуклеотидным ингибиторам, однако спектр таких мутаций очень ограничен [73, 74]. Дефицит корректирующей активности nsp14 также вызывает гиперчувствительность к ремдесивиру [70]. Эти наблюдения подчёркивают потенциальную ценность ингибиторов коронавирусной экзорибонуклеазы и нуклеозидных терминаторов синтеза РНК, устойчивых к отщеплению этим ферментом. В настоящее время единственным, во многом случайно реализованным примером такого подхода служит молнупиравир [75, 76], однако его использование осложнено заметной мутагенностью этого соединения для клеток человека.

В литературе описано несколько недавних попыток *in silico* и *in vitro* скрининга низкомолекулярных соединений ненуклеозидного характера, ингибирующих экзонуклеазную или метилтрансферазную функцию белка nsp14 [77–81]. Однако отсутствуют сообщения о поиске новых нуклеозидных ингибиторов, не удаляемых экзонуклеазой. Знания о механизме действия фермента nsp14, опирающиеся на структурные данные, могут дать основу для рационального дизайна таких соединений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование поддержано грантом РФФИ № 20-04-60433.

ЛИТЕРАТУРА

1. Walker P.J., Siddell S.G., Lefkowitz E.J. et al. Changes to virus taxonomy and to the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2021) // Arch. Virol. 2021. V. 166. № 9. P. 2633–2648.
2. Su S., Wong G., Shi W. et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses // Trends Microbiol. 2016. V. 24. № 6. P. 490–502.
3. Miranda C., Silva V., Igrejas G., Poeta P. Genomic evolution of the human and animal coronavirus diseases // Mol. Biol. Rep. 2021. V. 48. № 9. P. 6645–6653.
4. Brian D.A., Baric R.S. Coronavirus genome structure and replication // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2005. V. 287. P. 1–30.
5. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis // Methods Mol. Biol. 2015. V. 1282. P. 1–23.
6. Dos Ramos F., Carrasco M., Doyle T., Brierley I. Programmed –1 ribosomal frameshifting in the SARS coronavirus // Biochem. Soc. Trans. 2004. V. 32. № 6. P. 1081–1083.
7. Hillen H.S. Structure and function of SARS-CoV-2 polymerase // Curr. Opin. Virol. 2021. V. 48. P. 82–90.
8. Jiang Y., Yin W., Xu H.E. RNA-dependent RNA polymerase: Structure, mechanism, and drug discovery for COVID-19 // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2021. V. 538. P. 47–53.
9. Sola I., Almazán F., Zúñiga S., Enjuanes L. Continuous and discontinuous RNA synthesis in coronaviruses // Annu. Rev. Virol. 2015. V. 2. P. 265–288.
10. Snijder E.J., Limpens R.W.A.L., de Wilde A.H. et al. A unifying structural and functional model of the coronavirus replication organelle: Tracking down RNA synthesis // PLoS Biol. 2020. V. 18. № 6. e3000715.
11. von Brunn A., Teepe C., Simpson J.C. et al. Analysis of intraviral protein-protein interactions of the SARS coronavirus ORFome // PLoS ONE. 2007. V. 2. № 5. e459.
12. Pan J.A., Peng X., Gao Y. et al. Genome-wide analysis of protein-protein interactions and involvement of viral proteins in SARS-CoV replication // PLoS ONE. 2008. V. 3. № 10. e3299.
13. Subissi L., Posthuma C.C., Collet A. et al. One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities // Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A. 2014. V. 111. № 37. P. E3900–E3909.
14. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Feng J.Y. et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus // J. Biol. Chem. 2020. V. 295. № 15. P. 4773–4779.
15. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Woolner E. et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency // J. Biol. Chem. 2020. V. 295. № 20. P. 6785–6797.
16. Kokic G., Hillen H.S., Tegunov D. et al. Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir // Nat. Commun. 2021. V. 12. 279.
17. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Schinazi R.F., Götte M. Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template // J. Biol. Chem. 2021. V. 297. № 1. 100770.
18. Kabinger F., Stiller C., Schmitzová J. et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis // Nat. Struct. Mol. Biol. 2021. V. 28. № 9. P. 740–746.

19. Shannon A., Selisko B., Le N.-T.-T. et al. Rapid incorporation of Favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis // *Nat. Commun.* 2020. V. 11. 4682.
20. Domingo E., Holland J.J. RNA virus mutations and fitness for survival // *Annu. Rev. Microbiol.* 1997. V. 51. P. 151–178.
21. Bordería A.V., Rozen-Gagnon K., Vignuzzi M. Fidelity variants and RNA quasispecies // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2016. V. 392. P. 303–322.
22. Denison M.R., Graham R.L., Donaldson E.F. et al. Coronaviruses: An RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity // *RNA Biol.* 2011. V. 8. № 2. P. 270–279.
23. Smith E.C., Denison M.R. Implications of altered replication fidelity on the evolution and pathogenesis of coronaviruses // *Curr. Opin. Virol.* 2012. V. 2. № 5. P. 519–524.
24. Johnson K.A. Conformational coupling in DNA polymerase fidelity // *Annu. Rev. Biochem.* 1993. V. 62. P. 685–713.
25. Kunkel T.A., Bebenek K. DNA replication fidelity // *Annu. Rev. Biochem.* 2000. V. 69. P. 497–529.
26. Mazur D.J., Perrino F.W. Identification and expression of the TREX1 and TREX2 cDNA sequences encoding mammalian 3' → 5' exonucleases // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. № 28. P. 19655–19660.
27. Chou K.-M., Cheng Y.-C. An exonucleolytic activity of human apurinic/apyrimidinic endonuclease on 3'-mismatched DNA // *Nature.* 2002. V. 415. № 6872. P. 655–659.
28. Chou K.-M., Cheng Y.-C. The exonuclease activity of human apurinic/apyrimidinic endonuclease (APE1): Biochemical properties and inhibition by the natural dinucleotide Gp₄G // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 20. P. 18289–18296.
29. Albertson T.M., Ogawa M., Bugni J.M. et al. DNA polymerase ϵ and δ proofreading suppress discrete mutator and cancer phenotypes in mice // *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 2009. V. 106. № 40. P. 17101–17104.
30. Chou K.-M., Kukhanova M., Cheng Y.-C. A novel action of human apurinic/apyrimidinic endonuclease: Excision of L-configuration deoxyribonucleoside analogs from the 3' termini of DNA // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 40. P. 31009–31015.
31. Hanes J.W., Johnson K.A. Exonuclease removal of dideoxycytidine (zalcitabine) by the human mitochondrial DNA polymerase // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008. V. 52. № 1. P. 253–258.
32. Lam W., Park S.-Y., Leung C.-H., Cheng Y.-C. Apurinic/apyrimidinic endonuclease-1 protein level is associated with the cytotoxicity of L-configuration deoxycytidine analogs (trifluoromethyl and β -L-2',3'-dideoxy-2',3'-dideoxy-5-fluorocytidine) but not D-configuration deoxycytidine analogs (gemcitabine and β -D-arabinofuranosylcytosine) // *Mol. Pharmacol.* 2006. V. 69. № 5. P. 1607–1614.
33. Chen H., Beardsley G.P., Coen D.M. Mechanism of ganciclovir-induced chain termination revealed by resistant viral polymerase mutants with reduced exonuclease activity // *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 2014. V. 111. № 49. P. 17462–17467.
34. Tsuda M., Terada K., Ooka M. et al. The dominant role of proofreading exonuclease activity of replicative polymerase ϵ in cellular tolerance to cytarabine (Ara-C) // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 20. P. 33457–33474.
35. Mohiuddin M., Rahman M.M., Sale J.E., Pearson C.E. CtIP-BRCA1 complex and MRE11 maintain replication forks in the presence of chain terminating nucleoside analogs // *Nucleic Acids Res.* 2019. V. 47. № 6. P. 2966–2980.
36. King A.J., Teertstra W.R., van der Vliet P.C. et al. Processive proofreading by the adenovirus DNA polymerase. Association with the priming protein reduces exonucleolytic degradation // *Nucleic Acids Res.* 1997. V. 25. № 9. P. 1745–1752.
37. Gammon D.B., Evans D.H. The 3'-to-5' exonuclease activity of vaccinia virus DNA polymerase is essential and plays a role in promoting virus genetic recombination // *J. Virol.* 2009. V. 83. № 9. P. 4236–4250.
38. Tian W., Hwang Y.T., Lu Q., Hwang C.B.C. Finger domain mutation affects enzyme activity, DNA replication efficiency, and fidelity of an exonuclease-deficient DNA polymerase of herpes simplex virus type 1 // *J. Virol.* 2009. V. 83. № 14. P. 7194–7201.
39. Lawler J.L., Coen D.M. HSV-1 DNA polymerase 3'-5' exonuclease-deficient mutant D368A exhibits severely reduced viral DNA synthesis and polymerase expression // *J. Gen. Virol.* 2018. V. 99. № 10. P. 1432–1437.
40. Tsukiyama-Kohara K., Kohara M. Hepatitis C virus: Viral quasispecies and genotypes // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 1. 23.
41. Jorba J., Campagnoli R., De L., Kew O. Calibration of multiple poliovirus molecular clocks covering an extended evolutionary range // *J. Virol.* 2008. V. 82. № 9. P. 4429–4440.
42. Abram M.E., Ferris A.L., Shao W. et al. Nature, position, and frequency of mutations made in a single cycle of HIV-1 replication // *J. Virol.* 2010. V. 84. № 19. P. 9864–9878.
43. Dapp M.J., Heineman R.H., Mansky L.M. Interrelationship between HIV-1 fitness and mutation rate // *J. Mol. Biol.* 2013. V. 425. № 1. P. 41–53.
44. Cheung P.P.-H., Rogozin I.B., Choy K.-T. et al. Comparative mutational analyses of influenza A viruses // *RNA.* 2015. V. 21. № 1. P. 36–47.
45. Pauly M.D., Procario M.C., Lauring A.S. A novel twelve class fluctuation test reveals higher than expected mutation rates for influenza A viruses // *Elife.* 2017. V. 6. e26437.
46. Smith E.C., Sexton N.R., Denison M.R. Thinking outside the triangle: Replication fidelity of the largest RNA viruses // *Annu. Rev. Virol.* 2014. V. 1. P. 111–132.
47. Sexton N.R., Smith E.C., Blanc H. et al. Homology-based identification of a mutation in the coronavirus

- RNA-dependent RNA polymerase that confers resistance to multiple mutagens // *J. Virol.* 2016. V. 90. № 16. P. 7415–7428.
48. *Minskaia E., Hertzog T., Gorbalenya A.E. et al.* Discovery of an RNA virus 3' → 5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis // *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 2006. V. 103. № 13. P. 5108–5113.
 49. *Bouvet M., Imbert I., Subissi L. et al.* RNA 3'-end mismatch excision by the severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein nsp10/nsp14 exoribonuclease complex // *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 2012. V. 109. № 24. P. 9372–9377.
 50. *Sawicki S.G., Sawicki D.L., Younker D. et al.* Functional and genetic analysis of coronavirus replicase-transcriptase proteins // *PLoS Pathog.* 2005. V. 1. № 4. e39.
 51. *Sperry S.M., Kazi L., Graham R.L. et al.* Single-amino-acid substitutions in open reading frame (ORF) 1b-nsp14 and ORF 2a proteins of the coronavirus mouse hepatitis virus are attenuating in mice // *J. Virol.* 2005. V. 79. № 6. P. 3391–3400.
 52. *Eckerle L.D., Brockway S.M., Sperry S.M. et al.* Effects of mutagenesis of murine hepatitis virus nsp1 and nsp14 on replication in culture // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2006. V. 581. P. 55–60.
 53. *Eckerle L.D., Lu X., Sperry S.M. et al.* High fidelity of murine hepatitis virus replication is decreased in nsp14 exoribonuclease mutants // *J. Virol.* 2007. V. 81. № 22. P. 12135–12144.
 54. *Eckerle L.D., Becker M.M., Halpin R.A. et al.* Infidelity of SARS-CoV Nsp14-exonuclease mutant virus replication is revealed by complete genome sequencing // *PLoS Pathog.* 2010. V. 6. № 5. e1000896.
 55. *Becares M., Pascual-Iglesias A., Nogales A. et al.* Mutagenesis of coronavirus nsp14 reveals its potential role in modulation of the innate immune response // *J. Virol.* 2016. V. 90. № 11. P. 5399–5414.
 56. *Bouvet M., Lugari A., Posthuma C.C. et al.* Coronavirus Nsp10, a critical co-factor for activation of multiple replicative enzymes // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. № 37. P. 25783–25796.
 57. *Smith E.C., Case J.B., Blanc H. et al.* Mutations in coronavirus nonstructural protein 10 decrease virus replication fidelity // *J. Virol.* 2015. V. 89. № 12. P. 6418–6426.
 58. *Chen Y., Cai H., Pan J.A. et al.* Functional screen reveals SARS coronavirus nonstructural protein nsp14 as a novel cap N7 methyltransferase // *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 2009. V. 106. № 9. P. 3484–3489.
 59. *Bouvet M., Debarnot C., Imbert I. et al.* In vitro reconstitution of SARS-coronavirus mRNA cap methylation // *PLoS Pathog.* 2010. V. 6. № 4. e1000863.
 60. *Chen Y., Tao J., Sun Y. et al.* Structure-function analysis of severe acute respiratory syndrome coronavirus RNA cap guanine-N7-methyltransferase // *J. Virol.* 2013. V. 87. № 11. P. 6296–6305.
 61. *Case J.B., Ashbrook A.W., Dermody T.S., Denison M.R.* Mutagenesis of *S*-adenosyl-L-methionine-binding residues in coronavirus nsp14 N7-methyltransferase demonstrates differing requirements for genome translation and resistance to innate immunity // *J. Virol.* 2016. V. 90. № 16. P. 7248–7256.
 62. *Case J.B., Li Y., Elliott R. et al.* Murine hepatitis virus nsp14 exoribonuclease activity is required for resistance to innate immunity // *J. Virol.* 2018. V. 92. № 1. e01531-17.
 63. *Ma Y., Wu L., Shaw N. et al.* Structural basis and functional analysis of the SARS coronavirus nsp14–nsp10 complex // *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 2015. V. 112. № 30. P. 9436–9441.
 64. *Ferron F., Subissi L., Silveira De Morais A.T. et al.* Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA // *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 2018. V. 115. № 2. P. E162–E171.
 65. *Lin S., Chen H., Chen Z. et al.* Crystal structure of SARS-CoV-2 nsp10 bound to nsp14-ExoN domain reveals an exoribonuclease with both structural and functional integrity // *Nucleic Acids Res.* 2021. V. 49. № 9. P. 5382–5392.
 66. *Liu C., Shi W., Becker S.T. et al.* Structural basis of mismatch recognition by a SARS-CoV-2 proofreading enzyme // *Science.* 2021. V. 373. № 6559. P. 1142–1146.
 67. *Moeller N.H., Shi K., Demir Ö. et al.* Structure and dynamics of SARS-CoV-2 proofreading exoribonuclease ExoN // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2022. V. 119. № 9. e2106379119.
 68. *Yan L., Ge J., Zheng L. et al.* Cryo-EM structure of an extended SARS-CoV-2 replication and transcription complex reveals an intermediate state in cap synthesis // *Cell.* 2021. V. 184. № 1. P. 184–193.e10.
 69. *Yan L., Yang Y., Li M. et al.* Coupling of N7-methyltransferase and 3'-5' exoribonuclease with SARS-CoV-2 polymerase reveals mechanisms for capping and proofreading // *Cell.* 2021. V. 184. № 13. P. 3474–3485.e11.
 70. *Agostini M.L., Andres E.L., Sims A.C. et al.* Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease // *MBio.* 2018. V. 9. № 2. e00221-18.
 71. *Shannon A., Le N.T.-T., Selisko B. et al.* Remdesivir and SARS-CoV-2: Structural requirements at both nsp12 RdRp and nsp14 Exonuclease active-sites // *Antiviral Res.* 2020. V. 178. 104793.
 72. *Smith E.C., Blanc H., Surdel M. C. et al.* Coronaviruses lacking exoribonuclease activity are susceptible to lethal mutagenesis: Evidence for proofreading and potential therapeutics // *PLoS Pathog.* 2013. V. 9. № 8. e1003565.
 73. *Graepel K.W., Lu X., Case J.B. et al.* Proofreading-deficient coronaviruses adapt for increased fitness over long-term passage without reversion of exoribonuclease-inactivating mutations // *MBio.* 2017. V. 8. № 6. e01503-17.
 74. *Graepel K.W., Agostini M.L., Lu X. et al.* Fitness barriers limit reversion of a proofreading-deficient coronavirus // *J. Virol.* 2019. V. 93. № 20. e00711-19.

75. *Agostini M.L., Pruijssers A.J., Chappell J.D. et al.* Small-molecule antiviral β -D- N^4 -hydroxycytidine inhibits a proofreading-intact coronavirus with a high genetic barrier to resistance // *J. Virol.* 2019. V. 93. № 24. e01348-19.
76. *Sheahan T.P., Sims A.C., Zhou S. et al.* An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice // *Sci. Transl. Med.* 2020. V. 12. № 541. eabb5883.
77. *Canal B., McClure A.W., Curran J.F. et al.* Identifying SARS-CoV-2 antiviral compounds by screening for small molecule inhibitors of nsp14/nsp10 exoribonuclease // *Biochem. J.* 2021. V. 478. № 13. P. 2445–2464.
78. *Khater S., Kumar P., Dasgupta N. et al.* Combining SARS-CoV-2 proofreading exonuclease and RNA-dependent RNA polymerase inhibitors as a strategy to combat COVID-19: A high-throughput *in silico* screening // *Front. Microbiol.* 2021. V. 12. 647693.
79. *Narayanan N., Nair D.T.* Ritonavir may inhibit exoribonuclease activity of nsp14 from the SARS-CoV-2 virus and potentiate the activity of chain terminating drugs // *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. V. 168. P. 272–278.
80. *Kozielski F., Sele C., Talibov V.O. et al.* Identification of fragments binding to SARS-CoV-2 nsp10 reveals ligand-binding sites in conserved interfaces between nsp10 and nsp14/nsp16 // *RSC Chem. Biol.* 2022. V. 3. № 1. P. 44–55.
81. *Rona G., Zeke A., Miwatani-Minter B., Vries M.D. et al.* The NSP14/NSP10 RNA repair complex as a pan-coronavirus therapeutic target // *Cell Death Differ.* 2022. V. 29. № 2. P. 285–292.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

АГЕНТНЫЙ ПОДХОД К МОДЕЛИРОВАНИЮ
ЭПИДЕМИИ COVID-19 В РОССИИ

© 2022 г. Г. Н. Рыкованов^{a,*}, С. Н. Лебедев^{a,**}, О. В. Зацепин^{a,***}, Г. Д. Каминский^{b,****},
Э. В. Карамов^{b,c,*****}, А. А. Романюха^{d,*****}, А. М. Фейгин^{e,*****},
Б. Н. Четверушкин^{f,*****}

^a Российский федеральный ядерный центр “Всероссийский научно-исследовательский институт технической физики им. академика Е.И. Забабахина”, Снежинск, Россия

^b Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

^c Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

^d Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН, Москва, Россия

^e Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород, Россия

^f Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН, Москва, Россия

*E-mail: g.n.rykovanov@vniitf.ru

**E-mail: s.n.lebedev@vniitf.ru

***E-mail: o.v.zatsepin@vniitf.ru

****E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com

*****E-mail: Karamov2004@yandex.ru

*****E-mail: eburg101@mail.ru

*****E-mail: feigin@appl.sci-nnov.ru

*****E-mail: office@keldysh.ru

Поступила в редакцию 08.02.2022 г.

После доработки 20.02.2022 г.

Принята к публикации 10.03.2022 г.

Пандемия COVID-19 создала чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения в России и мире в целом. Волнообразное распространение новой коронавирусной инфекции, вызванное вновь появляющимися вариантами коронавируса, привело к высокому уровню заболеваемости во всех субъектах РФ. Сейчас крайне актуальным становится получение возможности управления процессом развития эпидемии и оценки влияния на этот процесс тех или иных регулирующих мер. Это поможет государственным органам в обоснованном принятии решений для управления нагрузкой на медицинские учреждения. Получение таких оценок без использования современных математических моделей возможно далеко не во всех случаях.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, математическое моделирование, прогноз развития эпидемии COVID-19.

DOI: 10.31857/S0869587322080138

РЫКОВАНОВ Георгий Николаевич — академик РАН, научный руководитель РФЯЦ–ВНИИТФ им. академика Е.И. Забабахина. ЛЕБЕДЕВ Сергей Наркисович — член-корреспондент РАН, начальник отдела разностных методов РФЯЦ–ВНИИТФ им. академика Е.И. Забабахина. ЗАЦЕПИН Олег Владимирович — кандидат физико-математических наук, начальник отдела методов Монте-Карло РФЯЦ–ВНИИТФ им. академика Е.И. Забабахина. КАМИНСКИЙ Григорий Дмитриевич — доктор медицинских наук, руководитель научного отдела инфекционной патологии НИИЦ ФПИ. КАРАМОВ Эдуард Владимирович — доктор биологических наук, заведующий отделом общей вирусологии НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. РОМАНЮХА Алексей Алексеевич — доктор физико-математических наук, заместитель директора ИВМ им. Г.И. Марчука РАН. ФЕЙГИН Александр Маркович — доктор физико-математических наук, заведующий отделом физики атмосферы и микроволновой диагностики ИПФ РАН. ЧЕТВЕРУШКИН Борис Николаевич — академик РАН, научный руководитель ИПМ им. М.В. Келдыша РАН.

Консорциум учёных (РФЯЦ-ВНИИТФ им. академика Е.И. Забабахина, ИПФ РАН, ИПМ им. М.В. Келдыша РАН, ИВМ им. Г.И. Марчука РАН, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, НМИЦ ФПИ) работает над созданием новых математических моделей и комплекса программ для моделирования развития эпидемий вирусных инфекций. Это позволит получать прогноз эффективности регулирующих мер для обоснованного принятия решений государственными органами с целью управления нагрузкой на медицинские учреждения. В мультидисциплинарный коллектив входят физики, математики, медики, вирусологи, эпидемиологи. Работы ведутся в рамках проекта Минобрнауки России “Моделирование эпидемий вирусных инфекций” подпрограммы “Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства” государственной программы “Научно-технологическое развитие Российской Федерации”. Актуальность работы обусловлена отсутствием применимых на практике и адаптированных к российским условиям систем прогнозирования распространения вирусных инфекций и реакции эпидемического процесса на различные меры контроля.

Развитие эпидемии — по сути, цепная реакция. Цепные реакции в химии, ядерной физике достаточно хорошо изучены и описываются уравнениями, близкими к уравнениям, характеризующим развитие эпидемии. Однако между этими процессами есть существенное различие. Если рассматривать цепные ядерные реакции, возникающие при работе систем, которыми традиционно занимается федеральный ядерный центр, то здесь всё строго детерминировано. Сечения взаимодействия нейтронов и геометрия системы хорошо известны. Это позволяет точно описывать количественные характеристики и эффективность мер регулирования работы ядерной системы. Для вирусной инфекции таких данных нет. Как правило, характеристики инфекции и параметры протекания заболевания известны с некоторой степенью неопределённости и могут меняться в процессе развития эпидемии. Для новых инфекций, с которыми человечество встречается впервые, исследование и определение характеристик заболевания требуют времени. Далеко не для всех инфекций известно иммунное состояние популяции, кроме того, эффективность борьбы с инфекцией зависит от поведения индивидуумов. Поэтому долгосрочное точное описание развития эпидемии вряд ли возможно.

Может возникнуть вопрос: а нужно ли в этом случае математическое моделирование эпидемий? Действительно, в двух предельных случаях — низкой и высокой летальности заболевания — польза от математического моделирования невелика. В первом случае эпидемия заканчивается с

набором требуемого значения коллективного иммунитета, во втором методы борьбы хорошо отработаны — строгая локализация возможных очагов инфекции. Таким способом примерно за 70 дней была ликвидирована вспышка COVID-19 в десятиллионном Ухане (КНР, провинция Хубэй) [1]. Другим примером успешной борьбы с особо опасным заболеванием может служить ликвидация в Москве в 1960 г. вспышки чёрной оспы [2], когда инфекцию удалось остановить в течение 19 дней с момента её идентификации. При этом в кратчайшие сроки была проведена массовая вакцинация почти 10 млн жителей Москвы и Московской области.

Роль математического моделирования возрастает, если предполагается управлять процессом развития эпидемии. Для этого нужен инструмент, позволяющий прогнозировать эффективность планируемых ограничительных мероприятий и нагрузки на систему здравоохранения. Именно это, а не точность описания фактических данных по заболеваемости, — главная задача математического моделирования.

Прогнозирование необходимо для определения эффективности воздействия, в частности, выявления и изоляции источников инфекции, лечения, вакцинации и профилактики. При этом математическая модель должна показывать результаты, близкие к статистическим данным в течение всего периода заболевания, чтобы давать наиболее достоверный прогноз для того или иного сценария введения регулирующих мер. Моделирование должно учитывать не только сам факт возможного инфицирования восприимчивой части населения, но и потерю здоровья неинфицированной частью популяции, обусловленную протекающей эпидемией. Кроме последствий самого инфекционного заболевания, необходимо учитывать потери населения как за счёт обострений хронических болезней, вызванных нарушениями психологического благополучия в обществе (тревожность, депрессия), так и несвоевременным оказанием медицинской помощи из-за перегрузки системы здравоохранения.

Традиционно для описания эпидемий применяются модели, вытекающие из SIR модели, предложенной А. МакКендриком и У. Кермаком в 1927 г. [3]. Решение задачи, полученное с помощью этих моделей, можно сопоставить с решением уравнений кинетики для гомогенной среды, например, гомогенного ядерного реактора. Для выработки эффективных мер противодействия вирусным инфекциям такого подхода недостаточно. Имея большой опыт в численных методах решения уравнения переноса нейтронов, авторы попробовали применить эти методы для описания развития эпидемии. Один из них — метод Монте-Карло [4] — может быть достаточно про-

сто адаптирован для моделирования вирусной инфекции. С использованием этого подхода была разработана агентная модель распространения вирусной инфекции [5–7]. Отметим, что в настоящее время агентные модели широко применяются для анализа различных аспектов распространения COVID-19 и прогнозирования развития пандемии [8–12].

Агентную модель можно рассматривать как некоторый аналог метода решения уравнения переноса нейтронов для гетерогенной среды в многогрупповом приближении. Популяция разбита на характерные группы по типу ежедневного поведения – работники предприятий, офисов, сферы жизнеобеспечения, школьники, дошкольники, студенты и пенсионеры. Каждая группа имеет свой дневной жизненный цикл – последовательность мест пребывания и интервал времени, в который они там находятся. Модель относится к классу “индивидуум-ориентированных” моделей [13, 14] и позволяет учесть сложную демографическую структуру, особенности распространения и протекания заболеваний, медицинские статистические данные и систему контактов жителей городов.

Модель города основана на:

- описании специфического для города распределения жителей по социальному статусу (социальным группам, возрасту, полу) и по посещению общественных мест (ячеек) – центров заражения, включая дома (квартиры), детские сады, школы, рабочие места, места отдыха, транспорт и др.;
- разбивке общества на набор социальных групп, объединённых посещением ячеек, образующих идентифицируемые кластеры, через которые возможно заражение;
- описании набора случайных траекторий, приписанных каждому индивидууму (агенту) в соответствии с заданным сценарием дня; сценариев посещения ячеек может быть несколько, что позволяет строить различные режимы противодействия распространению эпидемии (режим самоизоляции, карантин, полная изоляция для определённой группы населения);
- описании таких характеристик эпидемии, как степень заразности, радиус заражения, вероятностные характеристики перехода из одного состояния индивидуума в другое, фазы заболевания, временные распределения нахождения в той или иной фазе;
- статистическом характере изменения популяции при развитии эпидемии, что позволяет оценивать не только актуальные параметры популяции во времени, но и статистические характеристики: вероятности разных сценариев развития эпидемии, среднее по ансамблю популяций количество больных в зависимости от времени,

среднестатистический разброс и другие параметры, позволяющие проводить статистический анализ.

Городская среда приближённо описывается в виде ячеек, в которых возможен контакт, приводящий к заражению агента: квартира, три вида транспорта (метро, автобус, маршрутное такси), место работы или учёбы, общественные места, три вида магазинов (гипермаркет, супермаркет, магазин у дома). Характеристики ячеек (в первую очередь площадь, приходящаяся на одного человека), установленные по статистическим данным для Москвы, оказались близкими и для других крупных городов России. Вероятность заражения в ячейке является функцией от площади ячейки, количества инфицированных и суммарного количества человек в ячейке.

Для каждого агента определён бюджет времени на одни сутки – время, в течение которого агент взаимодействует с другими агентами в заданном множестве ячеек. Каждая ячейка описывает квартиру (дом), место работы или учёбы, транспорт, магазины и торговые центры. Группы жителей отличаются способами взаимодействия, которые характеризуются различными алгоритмами перехода из одной ячейки в другую. Например, динамика поведения работников предприятий и офисов описывается алгоритмом “дом–транспорт–работа–транспорт–магазин–дом”. Динамике поведения пенсионеров соответствует алгоритм “дом–транспорт–магазин–транспорт–дом”. Школьники и дошкольники не пользуются ячейками “транспорт” и “магазин”.

Схема протекания заболевания COVID-19 в модели приведена на рисунке 1. Длительность фаз заболевания неоднократно изменялась по мере накопления фактических данных. Одним из параметров моделирования выступает процент скрытых больных. Этот параметр явным образом никак из исследователей не определён, данные о нём кардинально различаются. Так, в начале наших работ в марте–апреле 2020 г. доля скрытых больных варьировалась от 1%, по данным Минобороны РФ [15], до 25–40%, по данным Роспотребнадзора [16]. При таком различии говорить о точности предсказаний нагрузки на систему здравоохранения и развития эпидемии просто не имеет смысла. Этот параметр оценивался по данным тестирования на коронавирус в Нью-Йорке и Москве, проведённого в мае 2020 г., и впоследствии корректировался за счёт переобработки статистических данных. Длительность фаз заболевания COVID-19 была взята из результатов медицинских исследований. В модели принято, что в среднем латентный период (когда человек инфицирован, но не заразен) длится 3 дня, субклинический (когда заразен, но не проявляет симптомов болезни) составляет 2 дня, для скрытых

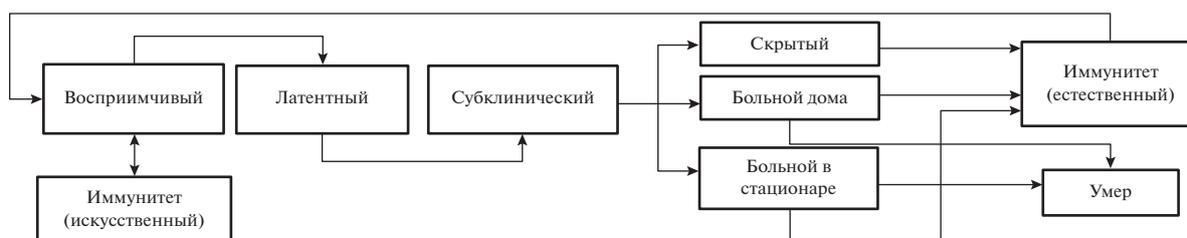


Рис. 1. Фазы заболевания COVID-19

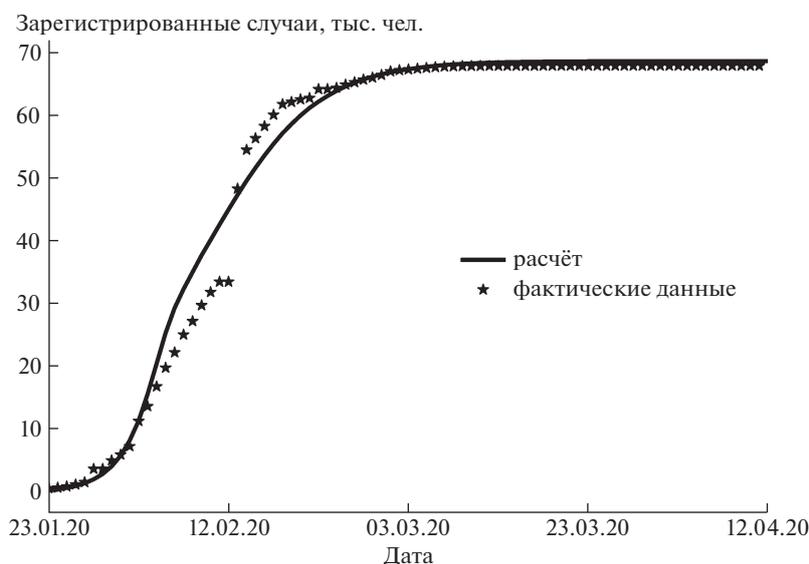


Рис. 2. Моделирование эпидемии COVID-19 2020 г. в Ухане

больных период, когда он может заразить кого-либо, составляет 4 дня, для амбулаторных больных, представляющих опасность для своей семьи, срок изоляции – 10 дней, госпитализированные больные находятся в стационаре в среднем 14 дней. Длительность иммунитета к одному и тому же штамму при перенесённом заболевании – 180 дней. При смене штамма средняя продолжительность иммунитета снижается до 120 дней. При вакцинации для всех штаммов продолжительность иммунитета – 180 дней.

Для получения достоверного прогноза развития эпидемической ситуации математическая модель должна показывать результаты, близкие к статистическим данным. Любая приближённая модель требует калибровки на фактических данных. Такая калибровка была проведена на двух мегаполисах – Ухане и Нью-Йорке, близких по структуре населения к Москве. Данные по заболеваемости для этих городов были взяты с сайта Университета им. Дж. Хопкинса [1].

Большая часть жителей Уханя была изолирована в местах проживания, выявленные больные помещались в стационары, а жители с подозрени-

ем на заболевание изолировались в так называемых центрах здоровья. При этом действия властей были одинаковыми для всех групп населения, для моделирования такая городская популяция однородна. В этом случае влияние скрытых больных на развитие эпидемии мало, и моделирование в значительной степени опирается на длительность фаз заболевания. Развитие эпидемии в Ухане удалось описать в широком диапазоне изменения доли скрытых больных – от 50 до 90%. На рисунке 2 приведены результаты моделирования. В фактических данных по заболеваемости есть скачок, что говорит как о возможности наличия погрешности в приводимой оперативной информации по заболеваемости и смертности, в том числе и в других странах, так и о возможном изменении подхода к регистрации числа заболевших.

Развитие эпидемии в Нью-Йорке весной 2020 г., где вводились ограниченные карантинные меры, удалось описать только в предположении доли скрытых больных в интервале 70–90%. Это значение существенно превышало оценку Роспотребнадзора – 25–40%, что вызывало сомнения в кор-

Таблица 1. Данные о доле скрытых больных при тестировании в Нью-Йорке 30 апреля – 10 мая 2020 г.

Район	Положительные тесты на антитела, %	Инфицированных на 100 тыс. человек	Зарегистрировано случаев на 100 тыс. человек	Доля скрытых носителей, %
Бронкс	27.6	27600	2624	90.5
Статен-Айленд	19.2	19200	2407	87.5
Квинс	18.4	18400	2093	88.6
Бруклин	19.2	19200	1654	91.4
Манхэттен	17.3	17300	1111	93.6
В среднем	20	20000	1943	90.3

ректности модели. В середине мая 2020 г. появились фактические данные по наличию антител у жителей Нью-Йорка на выборке в 15 тыс. человек (табл. 1). Сопоставление с фактическим значением заболеваемости позволило оценить долю скрытых больных на уровне 90%. С учётом возможных погрешностей фактических данных для дальнейшего моделирования было выбрано среднее значение доли скрытых больных в 80%. На рисунке 3 показано сравнение расчётного моделирования развития начальной стадии эпидемии в Нью-Йорке с фактическими данными.

Для чего могут быть полезны результаты математического моделирования? Агентная модель позволяет выделять вероятности заражения по различным каналам и изменение этой вероятности с течением времени. Проведённое моделирование показало, что основными каналами зара-

жения в начале эпидемии являются транспорт (35% от общего числа) и места работы (25–30%). Примерно через два месяца эпидемии вероятность заражения на работе уменьшается, а вероятность заражения дома увеличивается до уровня заражения на работе (~22%). Это означает, что и сами вводимые ограничения, то есть меры регулирования эпидемии, могут зависеть от времени.

Результаты моделирования позволяют дать количественную оценку влияния используемых мер как в совокупности, так и по различным каналам. При введении ограничений на посещение общественных мест для различных групп населения темпы развития эпидемии меняются (табл. 2). Так, ограничения для пенсионеров изменяют нагрузку на систему здравоохранения примерно на 10%. В то же время перевод работающего населения, кроме работников сферы жизнеобеспечения

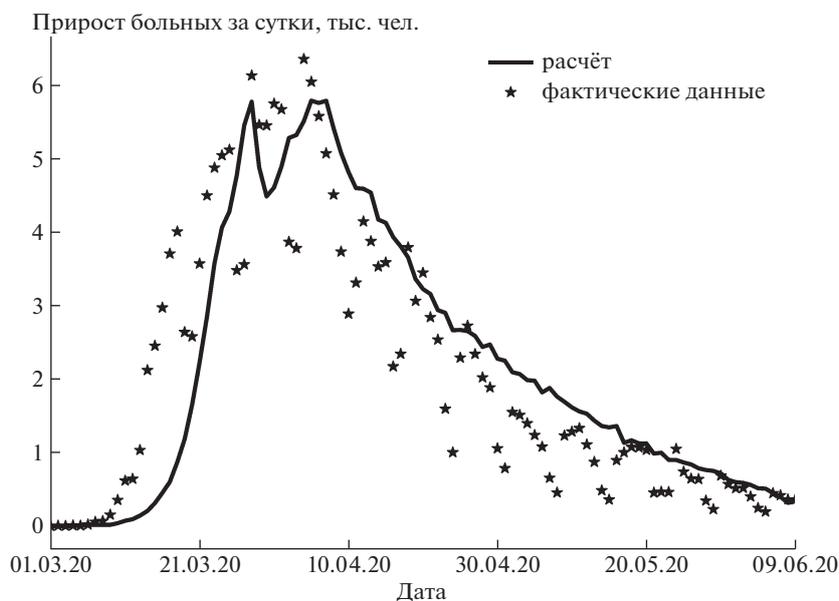
**Рис. 3.** Моделирование эпидемии COVID-19 весной 2020 г. в Нью-Йорке

Таблица 2. Влияние на нагрузку медицинской системы введения карантина для отдельных категорий населения

Категория населения	Пенсионеры	Пенсионеры и школьники	Пенсионеры, школьники, студенты	Работающие (кроме сферы жизнеобеспечения)
Коэффициент уменьшения нагрузки на медицинскую систему	1.1	1.2	1.4	3

Таблица 3. Влияние на нагрузку медицинской системы закрытия отдельных видов общественных мест

Ограничения (закрыты)	Магазины	Транспорт
Коэффициент уменьшения нагрузки на медицинскую систему	1.2	2

города, на удалённый режим снижает максимальное значение количества больных в стационаре почти в 3 раза. Моделирование ограничений при посещении общественных мест (табл. 3) показало слабое влияние закрытия магазинов на снижение заболеваемости (20%), зато подтвердило существенную роль общественного транспорта в распространении инфекции. Такая гипотетическая мера, как повсеместное закрытие общественного транспорта, привела бы к снижению нагрузки на медицинские учреждения в 2 раза.

Модель допускает более подробное описание городской инфраструктуры. Можно ввести “особые точки” с высокой вероятностью заражения, например, поликлиники, и оценить их роль в распространении инфекции. Как уже сказано выше, основная задача математического моделирования эпидемии – количественная оценка функции отклика системы на внешнее воздействие (ограничения). Тем не менее степень доверия к результатам всё же зависит от точности моделирования развития эпидемии. Проиллюстрируем точность описания развития эпидемии на двух примерах.

Первый – замена доминирующего штамма альфа (В.1.1.7) на штамм дельта (В.1.617.2, АУ.1, АУ.2). По данным технического брифинга агентства Public Health при Министерстве здравоохранения Великобритании № 17 от 25.06.2021 г., по результатам секвенирования замещение штамма альфа на штамм дельта в Великобритании произошло примерно за 70 дней. После введения в модель возможности одновременного присутствия в популяции двух различных штаммов было показано, что в расчётах замещение преобладающего в Москве штамма (В1) происходит приблизительно за тот же период (рис. 4). Впоследствии длительность замещения первоначального штамма на штамм дельта в Москве была подтверждена исследованиями [17]. Контагиозность штамма дельта принималась в соответствии с информацией, предоставленной вирусологами НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи и НМИЦ ФПИ, и была в 2 раза

больше по сравнению с первоначальным штаммом.

Второй пример – длительность прогноза. Из-за того, что модель приближённо описывает гетерогенную структуру Москвы, а поведение людей в процессе протекания эпидемии меняется и может отличаться от заложенного в модели образа жизни, константы модели для описания фактических данных периодически приходится перекалибровывать. На рисунке 4 можно видеть, что прогноз, рассчитанный после калибровки на 1 августа 2021 г., с достаточной степенью точности описывает фактические данные в течение трёх месяцев. Введение карантина с конца октября 2021 г. в это время ещё не ожидалось, поэтому при получении прогноза в расчёте не учитывалось. В октябре 2021 г. Президент РФ В.В. Путин объявил о введении ограничительных мер в связи с усложнившейся эпидемической обстановкой. Возникла необходимость получения прогноза, в котором такие меры были бы учтены. В расчётах принимался во внимание не только карантин в период с 28 октября по 7 ноября 2021 г., но и предполагалось, что такой же карантин будет действовать в предстоящие новогодние (31.12.2021 г.–09.01.2022 г.) и майские (30.04.2022 г.–08.05.2022 г.) праздники.

На рисунке 5 показан прогноз заболеваемости в Москве при фактических данных по темпам вакцинации на 17.11.2021 г. На этом же графике приведён расчёт с увеличенным до 50 тыс. чел./день темпом вакцинации, который свидетельствует о подавлении развития эпидемии. Появление нового штамма может кардинально изменить картину заболеваемости, как это уже происходило при возникновении штамма дельта.

Прежде чем переходить к моделированию развития эпидемии в стране, было необходимо обобщить модель для мегаполиса на регион, рассмотрев влияние маятниковой трудовой миграции. В качестве примера была проанализирована маятниковая миграция для Московской области. Аг-

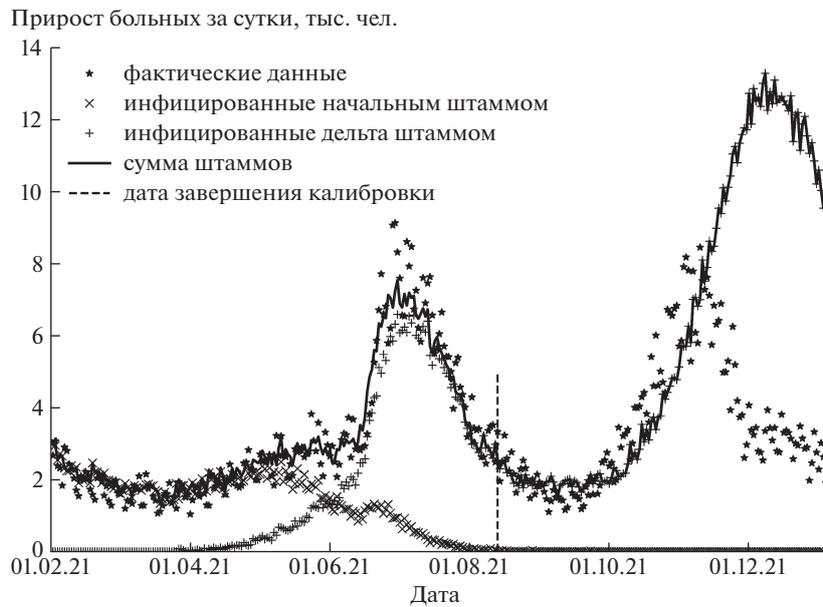


Рис. 4. Смена штаммов вируса SARS-CoV-2 в Москве. Расчёт прогноза от 1 августа 2021 г.

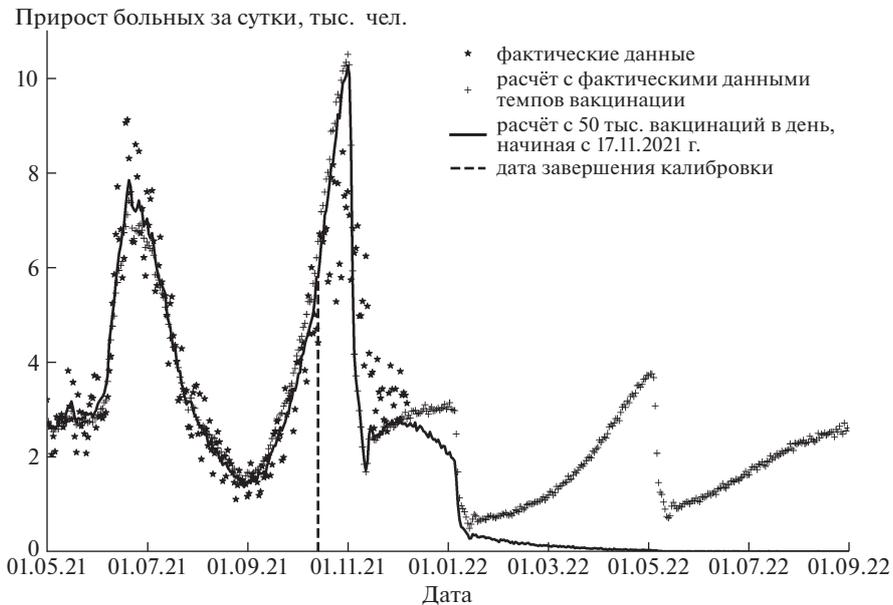


Рис. 5. Расчёт прогноза от 25 октября 2021 г. с учётом карантинных мер 28 октября – 7 ноября 2021 г. в Москве

ломерация Москвы и Московской области насчитывает, по данным исследования НИУ ВШЭ [18], около 16.7 млн человек. При этом ежедневная трудовая миграция насчитывает 1.3 млн. При моделировании учитывались города с населением больше 100 тыс. жителей, в которых суммарно проживает 3.7 млн человек. Фактические данные описываются с достаточной степенью точности. Максимумы заболеваемости коррелируют с полу-

ченными в Москве данными, отставание пиков составляет не более 2–3 дней.

Построена модель для получения числовых оценок распространения инфекции по всей территории России. Основная идея данной модели – представить страну в виде набора населённых пунктов с локальными эпидемиями, связанных между собой транспортными потоками. Модель страны представляет собой совокупность набора

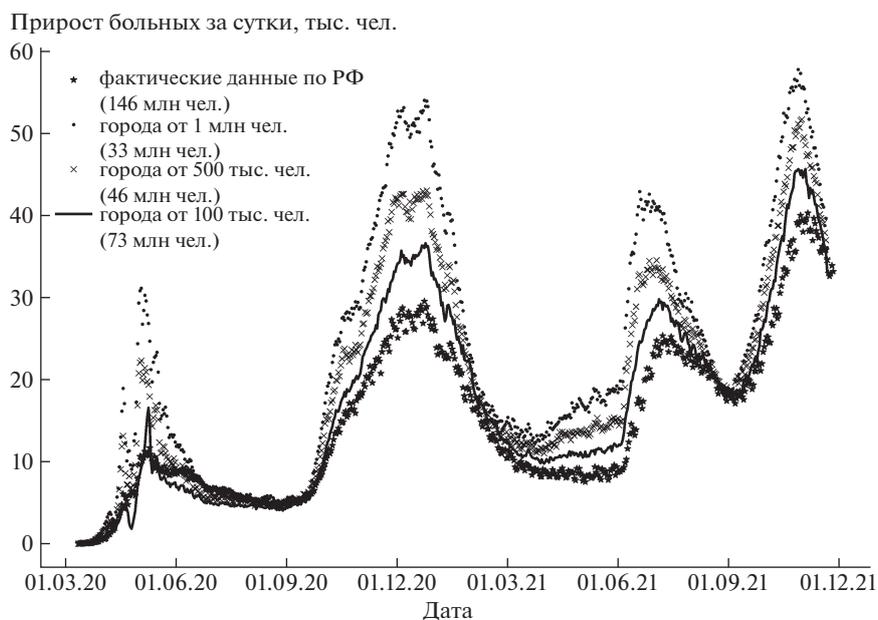


Рис. 6. Расчёт развития эпидемии в РФ при описании страны с различной степенью детализации

моделей городов и матрицы потоков жителей, определённой для каждых суток. Каждая модель города из набора описывает некоторый населённый пункт Российской Федерации и имеет свои независимые параметры. Для моделирования развития эпидемии в РФ модель была дополнена транспортными связями, реализованы три схемы сообщений.

В первой схеме учитывалось авиа- и железнодорожное сообщение между крупными транспортными узлами. Пассажиропоток моделировался с учётом реального расписания рейсов. Величина пассажиропотока и заполняемость рейсов брались в соответствии с ежегодными отчётами РЖД и группы компаний «Аэрофлот». Учитывались сезонные колебания пассажиропотока. Например, минимальное число пассажиров, перевозимых авиатранспортом, согласно статистике, наблюдается с середины января по середину марта, а максимум перевозок приходится на июль – первую половину сентября [19]. Вторая схема включает перевозки, обеспечивающие взаимодействие региональных центров с ближайшими соседями. К ним относятся перевозки пассажирским, железнодорожным, автотранспортом и малой авиацией. Третья схема охватывает пригородное сообщение между населёнными пунктами агломерации и её центром. В основном это личный транспорт, пригородное автобусное сообщение и пригородные электропоезда.

Применение схем по отдельности или в сочетании позволяет проводить моделирование развития эпидемической ситуации в стране при различных уровнях детализации. На рисунке 6 пред-

ставлены первые результаты моделирования развития эпидемии в России. Во всех расчётах учитывались реальные ограничения карантинного характера, введённые в разных субъектах страны. Первый расчёт охватывает города с населением свыше 1 млн человек. Он учитывает только крупные транспортные потоки. Во втором расчёте добавлены крупные региональные центры с населением более 500 тыс. человек. Охват населения при этом увеличился с 33 до 46 млн человек. Наконец, в третьем расчёте были учтены города с численностью не менее 100 тыс. человек, в которых суммарно проживает 73 млн человек. Результаты моделирования, приведённые на рисунке 6, нормированы на численность всего населения страны – 146 млн человек. Пока результаты не в полной мере описывают фактические данные, но приближаются к ним по мере повышения точности описания городской структуры регионов и страны.

В заключение отметим, что в рамках проекта Минобрнауки России разрабатываются модель и комплекс программ для прогнозирования различных сценариев развития эпидемий вирусных инфекций в масштабе страны. Более корректное описание развития эпидемий требует учёта влияния ограничительных мер на комплексное состояние общества в экономической и социальной сферах. Необходимо научиться прогнозировать потери населения как за счёт обострений хронических заболеваний, так и по причине несвоевременного оказания медицинской помощи. Прогнозирование реалистичной изменчивости настроений общества в ходе эпидемии на основе

методов искусственного интеллекта, более точное описание общества за счёт развития баз данных в области вирусологии, социологии, медицины, авиационного, железнодорожного и автотранспортного сообщения могут улучшить прогностические возможности моделирования.

Указом Президента РФ от 12.10.2020 г. образована Межведомственная комиссия Совета безопасности РФ по вопросам создания национальной системы защиты от новых инфекций. Прогнозирование темпов развития эпидемий и эффективности принимаемых мер противодействия должны быть составной частью национальной системы защиты от новых инфекций. Разрабатываемые модель и расчётный комплекс могут стать прообразом системы прогнозирования развития эпидемий в России.

ИСТОЧНИК ФИНИНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения № 075-11-2020-011 от 19.10.2020 г. (ИГК 0000000007520РНТ0002).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарны сотрудникам РФЯЦ–ВНИИТФ им. академика Е.И. Забабахина А.А. Брагину, В.В. Власову, А.М. Дерябину, А.Л. Карманову, С.И. Самарину, А.В. Соколову, Н.А. Соломину, Н.А. Теплых, М.С. Уракову, К.Е. Хатунцеву, сотрудникам ИПФ РАН Д.Н. Мухину, Е.М. Лоскутову и ИПМ им. М.В. Келдыша РАН В.П. Осипову за обсуждение работы и предоставленные материалы.

ЛИТЕРАТУРА

1. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19> (дата обращения 05.05.2020).
2. Бароян О.В., Серенко А.Ф. Вспышка оспы в Москве в 1959–1960 гг. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1961. № 4. С. 72–79.
3. Kermack W.O., McKendrick A.G. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics // Proceedings of the Royal Statistical Society. 1927. V. 115. P. 700–721.
4. Зацепин О.В., Кандиев Я.З., Кашаева Е.А. и др. Расчёты методом Монте-Карло по программе ПРИЗМА нейтронно-физических характеристик активной зоны ВВЭР-1000 // ВАНТ. Серия “Физика ядерных реакторов”. 2011. № 4. С. 64–73.
5. Адарченко В.А., Бабань С.А., Брагин А.А. и др. Моделирование развития эпидемии коронавируса по дифференциальным и статистическим моделям. Снежинск: РФЯЦ–ВНИИТФ, 2020.
6. Зацепин О.В., Брагин А.А., Власов В.В. и др. Агентная модель развития эпидемии COVID-19 // Забабахинские научные чтения: сборник тезисов докладов XV Международной конференции 27.09.2021–01.10.2021. Снежинск: РФЯЦ–ВНИИТФ, 2021.
7. Дерябин А.М., Брагин А.А., Власов В.В. и др. Учёт перемещения населения в агентной модели развития эпидемии вирусной инфекции // Забабахинские научные чтения: сборник тезисов докладов XV Международной конференции 27.09.2021–01.10.2021. Снежинск: РФЯЦ–ВНИИТФ, 2021.
8. Kerr C.C., Stuart R.M., Mistry D. et al. Covasim: an agent-based model of COVID-19 dynamics and interventions // PLOS Computational Biology. 2021. V. 17 (7). e1009149.
9. Li J., Giabbanelli P. Returning to a normal life via COVID-19 vaccines in the United States: A large-scale agent-based simulation study // JMIR Medical Informatics. 2021. № 9 (4). e27419.
10. Hinch R., Probert W.J., Nurtay A. et al. Open ABM-Covid19 – An agent-based model for non-pharmaceutical interventions against COVID-19 including contact tracing // PLoS computational biology. 2021. V. 17 (7). e1009146.
11. Howick S., McLafferty D., Anderson G.H. et al. Evaluating intervention strategies in controlling coronavirus disease 2019 (COVID-19) spread in care homes: An agent-based model // Infection Control & Hospital Epidemiology. 2021. V. 42 (9). P. 1060–1070.
12. Lorig F., Johansson E., Davidsson P. Agent-based social simulation of the covid-19 pandemic: A systematic review // JASSS: Journal of Artificial Societies and Social Simulation. 2021. V. 24 (3). <http://jasss.soc.surrey.ac.uk/24/3/5.html> (дата обращения 18.07.2021).
13. Grimm V., Railsback S.F. Individual-based Modeling and Ecology. Princeton, Oxford: Princeton University Press, 2005.
14. Корнилина М.А., Перминов В.Д. Индивидуум-ориентированная модель распространения эпидемии в городских условиях // Математическое моделирование. 2007. № 5. С. 116–127.
15. Серговецев А.А., Азаров И.И., Паценко М.Б. и др. Диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. Материалы по коронавирусной инфекции. <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2020/04/covid-190406.pdf>
16. Газета “Известия”. Видеозапись: “Доклад главы Роспотребнадзора Анны Поповой на совещании с Путиным”. <https://iz.ru/1005598/video/doklad-glavy-rosпотребнадзора-anny-popovoi-na-soveshchanii-s-putinym> (дата обращения 28.04.2020).
17. Обзор динамики вариантов COVID-19 в разных странах. <https://covariants.org/per-country> (дата обращения 06.07.2021).
18. Махрова А., Бочкарёв А. Маятниковая миграция в Московском регионе: новые данные. <http://demoscope.ru/weekly/2017/0727/tema01.php> (дата обращения 06.09.2021).
19. Финансовые результаты ПАО “Аэрофлот” за 9 месяцев 2021 г. по МСФО. <https://www.aviastat.ru/reports/116-finansovye-rezultaty-pao-aeroflot-za-9-mesyacev-2021-goda-po-msfo> (дата обращения 10.11.2021).

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

PDSTP – ПЕРВОЕ В СВОЁМ КЛАССЕ СРЕДСТВО
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© 2022 г. В. А. Макаров^{а,*}, В. О. Попов^{а,**}

^аФИЦ “Фундаментальные основы биотехнологии” РАН, Москва, Россия

*E-mail: makarov@inbi.ras.ru

**E-mail: vpopov@inbi.ras.ru

Поступила в редакцию 15.02.2022 г.

После доработки 25.02.2022 г.

Принята к публикации 12.03.2022 г.

В статье приведены результаты комплексного исследования, посвящённого разработке и созданию оригинальной малой молекулы PDSTP, обладающей способностью препятствовать связыванию коронавируса SARS-CoV-2 с клеткой хозяина. Молекула PDSTP была сконструирована таким образом, чтобы электростатически взаимодействовать с гепарансульфат протеогликанами на поверхности клеток, а коронавирусы, в частности SARS-CoV-2, используют именно этот механизм как первый этап взаимодействия с клеткой. Путём блокировки данного процесса удаётся добиться остановки жизненного цикла вируса и, как следствие, его гибели. Кандидат в лекарственное средство PDSTP, обладая уникальным механизмом действия, имеет очень низкую токсичность, высокий профиль безопасности и показывает хорошую эффективность в экспериментах на животных.

Ключевые слова: коронавирус, SARS-CoV-2, гепарансульфат протеогликан, разработка лекарственных средств, PDSTP.

DOI: 10.31857/S0869587322080114

Несмотря на многочисленные исследования в области вирусологии, проблемы вирусных респираторных инфекций, особенно ассоциированных с различными коронавирусами, приобрели в последнее время большую значимость в связи с эпидемиями SARS и MERS и пандемией, вызванной

вирусом SARS-CoV-2. Коронавирусные инфекции представляют особую опасность в связи с тем, что они вызывают тяжёлые вирусные пневмонии, сопряжённые со значительным поражением лёгких, зачастую не совместимым с жизнью.

Коронавирус человека впервые был выделен в 1965 г. Позднее коронавирусы привлекли внимание исследователей, когда в Китае в 2002–2003 гг. была зафиксирована вспышка атипичной пневмонии, или тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS). Заболевание вызвал вирус SARS-CoV. Болезнь распространилась на другие страны: всего заболели 8273 человека, 775 умерли (летальность составила 9.6%). Вирус MERS-CoV стал возбудителем ближневосточного респираторного синдрома (MERS), первые случаи которого были зарегистрированы в 2012 г. В 2015 г. в Южной Корее произошла вспышка ближневосточного респираторного синдрома, в ходе которой заболели 183 человека, а умерли 33. В декабре 2019 г. в Китае началась вспышка пневмонии, вызванная вирусом SARS-Cov-2, которая в 2020 г. переросла в пандемию, охватившую весь мир. Значительное число людей погибло от вызванной



МАКАРОВ Вадим Альбертович – доктор фармацевтических наук, заведующий лабораторией биомедицинской химии ФИЦ Биотехнологии РАН. ПОПОВ Владимир Олегович – академик РАН, научный руководитель ФИЦ Биотехнологии РАН.

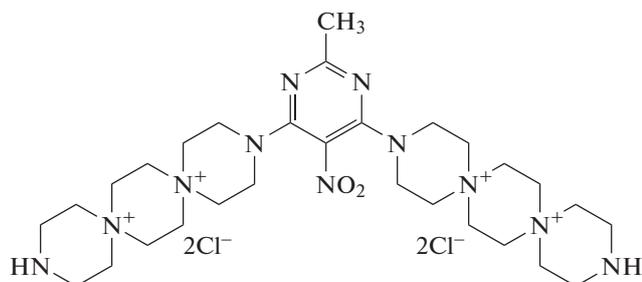


Рис. 1. Строение молекулы PDSTP

этим коронавирусом пневмонии. Очевидно, что пандемии респираторных вирусных инфекций, связанных с коронавирусами, преследовали человечество в прошлом, и нет никаких оснований полагать, что этого не произойдёт в будущем.

Биология коронавирусов неизбежно гарантирует появление новых пандемических штаммов, время возникновения, изменчивость генома и антигенные свойства которых предсказать невозможно. То есть эпидемии и пандемии новых респираторных коронавирусных инфекций всегда будут начинаться в отсутствие средств их специфической иммунной профилактики и терапии. Последнее предопределяет необходимость заблаговременного поиска и разработки патогенетических средств и способов профилактики/терапии респираторных вирусных инфекций, исходя из особенностей биологии коронавирусов. Кроме того, известно, что иммунитет после перенесённой болезни, вызванной коронавирусами, непродолжительный, и, как правило, не защищает от повторного инфицирования, что обуславливает необходимость создания лекарственных средств широкого противовирусного спектра действия, непосредственно защищающих организм от вирусного поражения.

Крайне важны вопросы участия гликанов в вирусной адгезии к клеткам хозяина и их репликации. Эти знания могут быть использованы для дизайна и разработки противовирусного препарата широкого спектра действия в отношении как известных, так и ещё не выявленных вирусов. Подобные лекарственные препараты способны стать резервными средствами для патогенетической терапии будущих коронавирусных инфекций. Следует отметить, что целый ряд патогенных для человека вирусов [1], в том числе вирусы герпеса 1 и 2 типа [2], вирус папилломы человека [3], цитомегаловирус [4], некоторые разновидности ВИЧ, респираторный синцитиальный вирус, а также коронавирусы [5–7], используют общий гепарансульфат-зависимый механизм присоединения к клеточной стенке хозяина. В силу этого блокаторы коммуникации вирусов с клетками организма играют важную роль в терапии вызванных ими заболеваний.

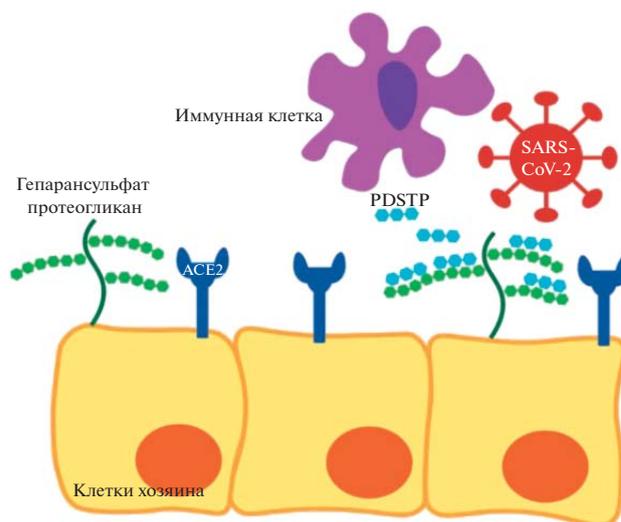


Рис. 2. Механизм действия PDSTP

Механизм воздействия на процесс инвазии вируса в клетку хозяина, основанный на блокировании адсорбции вируса к клетке-мишени за счёт специфического блокирования гепарансульфатных протеогликанов, — одно из наиболее перспективных направлений в поиске новых противовирусных соединений. Задача нашего исследования состояла в поиске нового средства для лечения коронавирусной инфекции, в том числе вызванной вирусом SARS-CoV-2. В результате была зафиксирована высокая противовирусная активность ди(диспиротрипиреразино)-пиримидинов. Производное ди(диспиротрипиреразино)-пиримидина PDSTP, созданное в результате работ по мишень-направленному поиску новых лекарственных препаратов, обладает способностью специфически блокировать гепарансульфатные протеогликанов, находящиеся на клеточной стенке, и таким образом предотвращать специфическую адсорбцию вирусов к клеткам хозяина (рис. 1). Этот процесс можно описать как блокирование адгезии вируса к клетке хозяина. При этом кандидат в лекарственный препарат PDSTP взаимодействует именно с протеогликанами клетки хозяина, что обеспечивает широту и универсальность его противовирусного действия [8].

Механизм действия PDSTP [9], по-видимому, объясняется специфическим свойством этого соединения связываться с гепарансульфатными протеогликанами, что приводит к драматическому уменьшению числа репликаций вируса. Присоединение исследуемого вещества антагонизируется гепарином, что обеспечивает нормальное взаимодействие клетки с гепарином и, как следствие, отсутствие значимой токсичности PDSTP (рис. 2). Мишень PDSTP представлена двумя сульфатными группами, расположенными в со-

седних сахаридных остатках. Например, для GlcA2S-GlcNS6S, GlcA2S-GlcNS3S, IdoA2S-GlcNAc6S, IdoA2S-GlcNH23SS6S, IdoA2S-GlcNS6S и IdoA2SGlcNS3S показано хорошее электростатическое взаимодействие между отрицательным зарядом на сульфатной группе и положительно заряженными атомами азотади(диспиротрипирезино)-пиримидинов. Аналогичное взаимодействие может происходить и с карбонильной группой октасакарида Δ UA-GlcNSIdoUA2S-GlcNAcUA2S-GlcNS-IdoUA2S-GlcNH23S, представляющего собой необходимый участок гепарансульфатов для проникновения коронавируса в клетку хозяина. Таким образом, PDSTP блокирует ключевые функциональные группы гепарансульфатных протеогликанов, предотвращая репликацию вируса и обеспечивая высокую противовирусную активность. Лекарственных препаратов с подобным механизмом действия в настоящее время не существует.

Для оценки эффективности PDSTP мы воспроизвели модель инфекционного процесса SARS-CoV-2 на сирийских хомяках. Вирус титровали в культуре клеток Vero (B) по количеству бляшкообразующих единиц и вводили животным интраназально в количестве 26 мкл на хомяка в дозе 4×10^4 ТЦИД₅₀. Формировали несколько групп животных одного помёта: I группа – интактные животные (позитивный контроль); II группа – заражённые SARS-CoV-2 (негативный контроль); III группа – животные, получавшие PDSTP в дозе 15 мг/кг ежедневно внутривентриально в течение 5 дней после заражения с 3 по 7 сутки инфекционного процесса на фоне его манифестных признаков (группа лечения).

Во время наблюдения за заражёнными животными мы оценивали проявления симптоматики заболевания (чихание, выделения из носа), частота которых достоверно не различалась. Животные теряли в массе. Их выводили из опыта на 7 сутки эксперимента. При вскрытии извлекали лёгкие и селезёнку, проводили их взвешивание и рассчитывали удельную массу в процентах от массы тела. Правое лёгкое помещали в чашки Петри с физиологическим раствором и подвергали диафаноскопии для подсчёта количества уплотнений ткани и очагов гиперемии с кровоизлияниями в паренхиме.

Установлено, что применение препарата PDSTP препятствует потере массы тела животных, показатели которых достоверно отличались от группы инфицированного контроля. В лёгких заражённых особей развивалась вирусная пневмония с множественными очагами неравномерного уплотнения с нечёткими границами различной величины, но обычно не очень крупными и имевшими тенденцию к слиянию, особенно в нижних отделах лёгких. Пятна на поверхности лёгких раз-

личного цвета: от светло-серых и серо-розовых до светло-красных и бурых. Участки лёгких с изменённым цветом на разрезе имели зернистую поверхность и слегка выбухали над окружающей тканью. В группе негативного контроля практически не обнаружены участки нормальной ткани лёгкого светло-розового цвета. Лёгкие выглядели уплотнёнными, туго-эластичными, отёчными. Поверхность разреза пёстрая, неравномерного кровенаполнения. Из уплотнённых участков при разрезе жидкость практически не выдавливалась. Согласно гравиметрическим показателям органов PDSTP существенно влиял на формирование вирусной пневмонии, демонстрируя значительные отличия животных, получавших лечение, от негативного контроля.

У заражённых животных снижалась удельная масса селезёнки, по-видимому, отражая формирующееся иммунодефицитное состояние. Лечебное применение кандидата в лекарственное средство PDSTP позволяло сохранить показатели органа на уровне интактных значений. Также отмечено, что PDSTP снижал количество уплотнений в тканях лёгких и количество очагов гиперемии и кровоизлияний. В группе животных, получивших лечение PDSTP, этот эффект заметен при визуальном наблюдении и подтверждается результатами подсчёта. В этой группе в ткани лёгкого представлены единичные очаги уплотнения с достаточно чёткими границами различной величины, но обычно не очень крупные и без слияния. Участки лёгких с изменённым цветом на разрезе имели зернистую поверхность и не выбухали над окружающей тканью. Большая часть поверхности имела нормальный вид светло-розового и светло-красного цвета. Лёгкие выглядели несколько уплотнёнными, рыхло-эластичными, незначительно отёчными. Поверхность разреза равномерного цвета и кровенаполнения. При разрезе жидкость практически не выдавливалась.

Исследования безопасности кандидата в лекарственное средство PDSTP показали, что оно малотоксично и безопасно для животных как при однократном, так и при многократном применении. Нами проведён дизайн, синтез и исследование противовирусная активность PDSTP, обладающего уникальным и универсальным механизмом противовирусного действия по отношению к SARS-CoV-2. Механизм его действия обеспечивает низкую вероятность развития резистентности вирусов, высокую активность PDSTP к мутировавшим штаммам и высокий уровень безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Schmidtke M., Karger A., Meerbach A. et al.* Binding of a N,N'-bisheteryl derivative of dispirotripiperazine to heparan sulfate residues on the cell surface specifically

- prevents infection of viruses from different families // *Virology*. 2003. V. 311. P. 134–143.
2. *Schmidtke M., Riabova O., Dahse H.-M. et al.* Synthesis, Cytotoxicity and Antiviral Activity of N,N'-bis-5-nitropyrimidyl Derivatives of Dispirotripiperazine // *Antiviral Research*. 2002. V. 55. P. 117–127.
 3. *Selinka H., Florin L., Patel H.D. et al.* Inhibition of transfer to secondary receptors by heparan sulfate-binding drug or antibody induces noninfectious uptake of human papillomavirus // *Journal of Virology*. 2007. V. 81. P. 10970–10980.
 4. *Paeschke R., Woskobojnik I., Makarov V. et al.* DSTP-27 prevents entry of human cytomegalovirus // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014. V. 58. P. 1963–1971.
 5. *Milewska A., Zarebski M., Nowak P. et al.* Human coronavirus NL63 utilizes heparan sulfate proteoglycans for attachment to target cells // *Journal of Virology*. 2014. V. 88. P. 13221–13230.
 6. *Milewska A., Nowak P., Owczarek K. et al.* Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell // *Journal of Virology*. 2018. V. 92. P. e01933-17.
 7. *Szczepanski A., Owczarek K., Bzowska M. et al.* Canine Respiratory Coronavirus, Bovine Coronavirus, and Human Coronavirus OC43: Receptors and Attachment Factors // *Viruses*. 2019. V. 11. P. 328.
 8. *Cagno V., Tseligka E.D., Jones S.T., Tapparel C.* Heparan Sulfate Proteoglycans and Viral Attachment: True Receptors or Adaptation Bias // *Viruses*. 2019. V. 11. P. 596.
 9. *Schmidtke M., Wutzler P., Makarov V.* Novel opportunities to study and block interactions between viruses and cell surface heparan sulfates // *Letters Drug Design and Discovery*. 2004. V. 1. P. 35–44.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

КОРОНАВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЖИВОТНЫХ:
РИСКИ ПРЯМЫХ И ОБРАТНЫХ ЗООНОЗОВ

© 2022 г. И. М. Донник^{a,*}, И. А. Чвала^{b,**}, Л. К. Киш^{c,***}, А. М. Ермаков^{d,****}

^a Российская академия наук, Москва, Россия

^b Федеральный центр охраны здоровья животных – ВНИИ защиты животных, Владимир, Россия

^c Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов, Москва, Россия

^d Донской государственный технический университет, Ростов-на-Дону, Россия

*E-mail: imdonnik@presidium.ras.ru

**E-mail: chvala@arriah.ru

***E-mail: vgnki@fsvps.gov.ru

****E-mail: reception@donstu.ru

Поступила в редакцию 31.01.2022 г.

После доработки 10.02.2022 г.

Принята к публикации 25.02.2022 г.

В статье анализируются публикации по коронавирусным инфекциям животных, имеющим наибольший эмерджентный потенциал, а также официальные данные Всемирной организации здравоохранения животных (МЭБ) о случаях заражения животных COVID-19.

Как и большинство инфекционных заболеваний, общих с человеком, коронавирусные инфекции впервые были обнаружены у животных. Благодаря повышенному по сравнению с другими вирусами темпу репликации и рекомбинаторной активности в геноме коронавирусов чаще происходят мутации, способствующие приобретению новых качеств с целью закрепления в организме хозяина. Примеры межвидовой трансмиссии – не только опасные для человека SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, но и коронавирусы сельскохозяйственных и домашних животных, между которыми присутствует генетическое родство. Известно несколько случаев проявления у зоопарковых, диких, домашних и сельскохозяйственных животных симптомов, характерных для COVID-19, и идентификации у них генома вируса SARS-CoV-2. Широко обсуждается вопрос межвидовой трансмиссии коронавирусных инфекций, в особенности обратного зооноза SARS-CoV-2 от животных к человеку. Согласно заключениям множества исследователей, в том числе экспертов МЭБ, прямая доказательная база заражения COVID-19 человека от животных отсутствует. Однако людям с подозрением на COVID-19 и с подтверждённым диагнозом всё-таки рекомендуется изолироваться не только от людей, но и от животных. Во ВНИИ защиты животных разрабатывается ряд методов специфической профилактики, диагностики и иммунизации от широкого спектра коронавирусных инфекций.

Ключевые слова: коронавирусы, животные, вирусоносительство, SARS-CoV, распространение COVID-19, коронавирусные инфекции животных, эмерджентные вирусы, межвидовая трансмиссия, вакцина короновирусная, иммунопрофилактика.

DOI: 10.31857/S0869587322080035

Коронавирусы (Coronaviridae – CoV) – семейство патогенных вирусов, поражающих человека

ДОННИК Ирина Михайловна – академик РАН, вице-президент РАН. ЧВАЛА Илья Александрович – кандидат ветеринарных наук, заместитель директора по научно-исследовательской работе ВНИИЗЖ. КИШ Леонид Карольевич – кандидат ветеринарных наук, директор ВГНКИ. ЕРМАКОВ Алексей Михайлович – доктор биологических наук, декан факультета биоинженерии и ветеринарной медицины ДГТУ.

и животных и вызывающих заболевания дыхательной, желудочно-кишечной и нервной систем различной степени тяжести. Семейство Coronaviridae – одно из трёх семейств РНК-вирусов в порядке Nidovirales. Остальные два семейства в этом порядке – Arteriviridae (вирусы птиц) и Roniviridae (вирусы насекомых). Семейство CoV включает два подсемейства: Coronavirinae, которое подразделяется на четыре рода (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavi-*

rus, делящиеся на ряд подродов), и *Torovirinae*, состоящее из двух родов (*Torovirus* и *Bafinivirus*).

История изучения коронавирусов началась в 1930-х годах, когда у цыплят с признаками поражения респираторной системы был обнаружен микроорганизм, впоследствии названный вирусом инфекционного бронхита (*Gammacoronavirus*). В настоящее время в различных популяциях домашних и диких животных описано множество коронавирусов, относящихся к 4 родам, вызывающих заболевание различной степени тяжести. До недавнего времени 7 из 11 видов альфакоронавирусов, классифицированных Международным комитетом по систематике вирусов (ICTV), и 4 из 9 видов бетакоронавирусов были идентифицированы только у летучих мышей. Таким образом, летучие мыши, вероятно, являются их основными естественными резервуарами. Периодически систематика коронавирусных инфекций дополняется, как, например, в случае с SARS-CoV-2.

Альфа- и бетакоронавирусы могут вызывать тяжёлые заболевания и протекать в острой форме у домашних животных. К альфакоронавирусам животных относят вирусы трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV), эпидемической диареи свиней (PEDV), респираторный коронавирус свиней (PRCV), кишечный коронавирус кошек (FECV), недавно появившийся коронавирусный синдром острой диареи свиней (SADS-CoV). К бетакоронавирусам относят патогены буйволов (BuCoV), лошадей (ECoV), кроликов (RbCoV), крупного рогатого скота (BCoV), респираторный коронавирус собак (RCoV) и др. Гаммакоронавирусы (вирус инфекционного бронхита кур (IBV), коронавирусы дельфинов и китов (BdCoV и BWCoV), индеек (TCoV) и дельтакоронавирусы (коронавирус свиней – PDCoV) поражают птиц и млекопитающих. Благодаря уникальному механизму репликации CoV наблюдается высокая частота возникновения генетических мутаций, что в совокупности обеспечивает способность CoV к быстрой адаптации к новым хозяевам и экологическим нишам [1, 2]. Животные-носители вовлечены в глобальную экосистему, в том числе в качестве основополагающих звеньев зоонозных вирусных инфекций – первичных и вторичных резервуаров [3, 4]. Наибольшим эмерджентным зоонозным потенциалом обладают бетакоронавирусы SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. К их возникновению и распространению причастны как домашние, так и дикие животные, в частности летучие мыши [5]. Особенности антивирусных иммунных реакций этих животных создали удобный фундамент для интенсивного развития прародителей трёх вышеперечисленных вирусов [6].

На данный момент перед научным сообществом стоит задача разработки стратегии предот-

вращения потенциальной четвёртой вспышки новой коронавирусной инфекции, что весьма вероятно с учётом недостаточности изучения экологии как коронавирусов, так и потенциальных носителей инфекции в дикой природе. Представители отряда Chiroptera (рукокрылые) причастны к возникновению множества эпидемиологических вспышек зоонозных вирусных инфекций, а также общих для других животных и людей. Среди человеческих вирусов, предшественники которых замечены у этих животных, выделяют филовирусы (Эбола и Марбург) [7, 8], парамиксовирусы (Нипах, Хендра) [9] и, конечно, CoV [10]. Уже установлено свыше 30 видов CoV, для которых рукокрылые – природный резервуар [11]. Эти животные – единственные млекопитающие, способные на длительные перелёты, что повышает число контактов с другими животными [12].

До начала 2000-х годов коронавирусные инфекции считались актуальными для ветеринарии, но не для здравоохранения. Идентификация в 2002 г. вируса тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) и эпидемическое распространение инфекции в Китае изменили мнение вирусологов. Источником инфекции для заражения людей стали гималайские циветы (у циветы и енотовидной собаки выделен SARS-подобный CoV, гомологичный SARS-CoV на 99.8%) [13]. Успешное экспериментальное заражение циветы позволило считать их резервуаром SARS-CoV. Предшественник SARS-CoV ранее был обнаружен в популяции китайских рыжих подковоносных летучих мышей, которую следует рассматривать как природный резервуар болезни. Летучие мыши считаются идеальными инкубаторами для новых патогенных вирусов, в том числе CoV, так как имеют бессимптомное вирусоносительство, обусловленное ограниченными ответными иммунно-воспалительными реакциями. При попадании вирусов в организм у большинства млекопитающих активируются провоспалительные цитокины, что приводит к воспалительным заболеваниям и летальному исходу [14, 15].

Вторая вспышка с участием животных ранее неизвестной коронавирусной инфекции ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV, *Betacoronavirus*) была зарегистрирована в 2012 г. в Саудовской Аравии. Природный резервуар – однопородный верблюд (выделен MERS-CoV, на 100% гомологичный тому, что был у людей). В 2014–2015 гг. на основании 1309 образцов ректальных и назальных мазков, отобранных у верблюдов, были обнаружены два представителя рода *Betacoronavirus* (MERS-CoV и HKU23-CoV) и один представитель рода *Alphacoronavirus*, которые оказались генетически гомологичны CoV, выявленному ранее у альпака *Vicugna pacos* в США в 2007 г., и HCoV-229E – у человека [16].

Верблюдовые – идеальный промежуточный хозяин зоонозных инфекций за счёт тесного повторяющегося контакта с человеком. Одногорбые верблюды являются резервуаром 37 зоонозных инфекций, 13 – вирусной природы.

В декабре 2019 г. в городе Ухань китайской провинции Хубэй начались работы по идентификации вирусного агента SARS-CoV-2, имеющего ряд генетических и фенотипических сходств с SARS-CoV [17, 18]. Группа исследователей провела обширное экспериментальное исследование. В него включили множество разных видов мелких домашних и сельскохозяйственных животных, которым интраназально инокулировали 10^5 бляшкообразующих единиц вируса SARS-CoV-2. Результаты вызвали множество вопросов о возможности участия мелких домашних животных, в частности кошек, в путях трансмиссии SARS-CoV-2 [18]. Обнаружено, что 15% образцов плазмы кошек, взятых во время вспышки COVID-19, были серопозитивны по отношению к домену связывания рецептора SARS-CoV-2, что указывало на их возможное инфицирование. Наибольший титр нейтрализации был также отмечен у трёх кошек, хозяева которых болели COVID-19. Однако исследованные в марте–мае 2019 г. 39 образцов плазмы были отрицательные [19]. Данный экспериментальный путь заражения неестественен, так как вероятность возникновения реальных условий, при которых напрямую интраназально будет введена экстремально большая доза вирусного патогена животным, крайне низка. Получены данные лишь о возможности использования кошек и хорьков в качестве модельных животных, но не более того [20].

В настоящее время одна из самых обсуждаемых тем – участие домашних животных-компаньонов в цепи трансмиссии эмерджентных коронавирусных инфекций, поскольку эти животные находятся в тесном контакте с человеком. Пока не существует достаточной доказательной базы, что мелкие домашние животные задействованы в возникновении и распространении эмерджентных CoV. Они могут играть важную роль в качестве промежуточных хозяев, которые обеспечивают передачу вируса от естественных хозяев к человеку. Кроме того, сами домашние животные могут заболевать при инфицировании патогенами, переносимыми летучими мышами или близкородственными коронавирусами: геномные последовательности, очень похожие на вирус эпидемической диареи свиней (PEDV), были обнаружены у летучих мышей, а коронавирусный синдром острой диареи свиней (SADS-CoV), вероятно, появился в результате передачи коронавируса от летучих мышей к свиньям (первый случай произошёл в 2016 г. в Китае).

В период пандемии COVID-19, обусловленной передачей инфекции от человека человеку, случаи заражения животных SARS-CoV-2 пока достаточно редки, однако их количество и спектр инфицированных животных продолжают расти. В мире зарегистрировано 625 случаев среди животных, затрагивающих 17 видов в 32 странах. Первый случай инфицирования установлен в Гонконге в феврале 2020 г., когда у собаки, проживавшей с инфицированным владельцем, был выявлен вирус SARS-CoV-2, инфекция протекала бессимптомно. Второй случай зафиксирован в марте 2020 г. в Бельгии у кошки с признаками поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов. Животное принадлежало пациенту, инфицированному COVID-19.

Следующим событием, подтвердившим возможность заражения разных видов животных, стало обнаружение инфекции COVID-19 у 5 тигров и 3 львов в двух вольерах зоопарка в США. Если 27.03.2020 г. заболел один из тигров, то уже к 03.04.2020 г. заболели остальные тигры и львы. У них отмечались сухой кашель, хрипы, потеря аппетита (одно животное). Тигры и львы были изолированы, заболевание других животных не выявлено. В течение нескольких дней их состояние было стабильным с улучшениями. Предположительно заражение произошло от одного из работников зоопарка – бессимптомного носителя вируса. В апреле 2020 г. компетентное ведомство Нидерландов сообщило о заражении норок в зверохозяйствах и о подозрении заражения от них людей. В последующие месяцы ряд стран заявили об обнаружении вируса SARS-CoV-2 у пушных зверей в звероводческих хозяйствах (Дания, Испания, Греция, Польша и др.).

Несмотря на относительно небольшое количество случаев обнаружения инфекции в 2020–2021 гг., по мере проведения надзорных мероприятий и лабораторных исследований неуклонно увеличивается число вспышек заболевания. Так, только за декабрь 2021 г. во Всемирную организацию здравоохранения животных (МЭБ) поступили срочные сообщения о выявлении вируса SARS-CoV-2 (<https://www.oie.int/app/uploads/2022/01/sars-cov-2-situation-report-8.pdf>): 1 из Канады (белохвостый олень), 1 из Колумбии (лев), 1 из Хорватии (рысь, лев), 2 из Дании (львы), 1 из Финляндии (кошка), 2 из Польши (американские норки), 1 из Сингапура (львы), 3 из Швейцарии (кошки и собаки), 1 из Таиланда (кошки и собаки), 2 из Великобритании (собака и тигры), 1 из США (рысь и тигры). Особые опасения у вирусологов вызывают случаи обнаружения инфекции у диких животных (норки, олени), в популяции которых крайне сложно проведение противозoonотических мероприятий. Формирование природных очагов и, возможно, эндемичности заболевания COVID-19 на ограниченных территориях среди

диких животных станет постоянной угрозой для сельскохозяйственных животных и человека.

У собак *Canis lupus familiaris* установлены два CoV: *Alphacoronavirus*, вызывающий воспалительные кишечные заболевания, и *Betacoronavirus*, поражающий респираторные органы [21, 22]. У обоих вирусов наблюдаются высокая репликационная активность и закономерное стремительное эволюционное развитие. Собачий кишечный CoV обнаружили в 1971 г. в Германии у служебных собак с острым вирусным энтеритом [23]. Собачий респираторный CoV выявлен в 2003 г. в Великобритании. Установлено близкое родство собачьего респираторного CoV с CoV крупного рогатого скота и HCoV-OC43 [24]. Удалось экспериментально воспроизвести инфекцию у щенков с помощью CoV крупного рогатого скота [25]. На основании данных о гомологичности между CoV разных видов можно предположить, что собаки, как и кошки, участвуют в межвидовой трансмиссии этих вирусов. Однако ряд исследователей установили, что в г. Ухань собаки оказались невосприимчивыми к SARS-CoV-2 при интраназальной инокуляции экстремально высокого количества бляшкообразующих единиц вируса [18]. За несколько месяцев пандемии у собак провинции Хубэй не идентифицировали SARS-подобных CoV и не обнаружили антител к этим вирусам, то есть собаки не задействованы в трансмиссии SARS-CoV-2, и даже возможность их носительства в качестве биологического тупика крайне маловероятна.

Некоторые авторы убеждены, что если инфицирование SARS-CoV-2 кошек подтвердится, то эти животные станут для вируса биологическим тупиком. Для критического обсуждения факта носительства SARS-CoV-2 и его трансмиссии кошками необходимо проведение полномасштабного когортного клинического исследования, притом слепого и рандомизированного, что исключит влияние человеческого фактора на результаты, поскольку неверная их интерпретация может привести к необратимым последствиям. Кроме того, необходимо применить методы обнаружения субгеномной РНК вируса, что с наибольшей вероятностью укажет на факт репликации SARS-CoV-2 в клетках животных.

Предполагается, что развитие SARS-CoV по сравнению с MERS-CoV произошло намного стремительнее из-за вмешательства человека в дикую природу [26–28]. Невозможно предугадать вектор генетического развития CoV, что представляет опасность возникновения вируса с неизвестными свойствами. Кроме того, в результате бесконтрольной трансмиссии CoV не успевает адаптироваться к какому-либо одному животному, что не снижает его способность к преодолению межвидового барьера и не стабилизирует ре-

пликационную активность, приобретённую благодаря рукокрылым [29]. Предложены два сценария возникновения эмерджентных CoV, различающихся степенью человеческого вмешательства в дикую природу.

Первый сценарий не подразумевает выраженного влияния людей на цепь трансмиссий CoV, а именно преднамеренного вторжения в жизнедеятельность диких животных, приводящего к встрече видов, ареалы которых в естественных условиях не пересекаются. Достоверно известно, что MERS-CoV циркулировал в популяции одногорбых верблюдов в течение десятилетий, что подтверждается меньшим генетическим родством с потенциальными предшественниками CoV летучих мышей (75–87%) по сравнению с SARS-CoV (95%) [26–28]. Вирус MERS-CoV недавно попал в организм человека, что объясняет его низкую адаптацию к новому хозяину, выражающуюся в сравнительно малой способности к трансмиссии между людьми [30]. Коронавирусы животных представляют эпидемиологическую опасность ввиду их повышенной способности к межвидовой трансмиссии, репликационной и рекомбинаторной активности. У множества видов обнаруживаются гомологичные коронавирусы с общими качествами, что указывает на их непрерывное эволюционное развитие.

Второй сценарий предполагает, что наибольший вклад в создание условий для возникновения новых эмерджентных коронавирусов вносит человек посредством вторжения в природу, изъятия диких животных из их ареала, обеспечения контактов между видами, которые в естественных условиях никогда не встречаются, и закономерного создания новых трансмиссионных путей коронавирусов между дикими животными и человеком. Группы экспертов МЭБ констатировали, что доказательств передачи вируса, вызывающего COVID-19 от животных человеку, не существует. Однако инфицированным людям необходимо ограничить контакты с животными. В случае инфицирования владельца желательно передать домашних животных на содержание родственникам или изолировать их в отдельном помещении, строго соблюдая при этом правила личной гигиены. Домашних питомцев, проживающих вместе с инфицированными SARS-CoV-2 людьми, следует содержать в закрытых помещениях, а контакт с другими животными должен быть исключён.

В России главным научным учреждением, занимающимся инфекциями у животных, является Федеральный центр охраны здоровья животных — ВНИИ защиты животных Россельхознадзора (ВНИИЗЖ). В 1995 г. учреждению был присвоен статус Региональной референтной лаборатории МЭБ по ящуру для стран Восточной Европы, Центральной Азии и Закавказья; в 1997 — Центра

МЭБ по сотрудничеству в области диагностики и контроля болезней животных для стран Восточной Европы, Центральной Азии и Закавказья. В 2018 г. ВНИИЗЖ стал координатором стран СНГ по бешенству, референтной лабораторией МЭБ по гриппу птиц, референтной лабораторией МЭБ по болезни Ньюкасла. В 2019 г. институту присвоен статус координатора стран СНГ по гриппу птиц и болезни Ньюкасла. В 2021 г. подана заявка на статус Референтного центра ФАО по зоонозным коронавирусам.

Основными достижениями последних двух лет стала разработка комплекса средств и методов диагностики и профилактики COVID-19 животных:

- Методические рекомендации по обнаружению РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР-PB (21.03.2020 г.);

- нормативно-техническая документация на “Тест-систему для обнаружения РНК вируса SARS-CoV-2 в биоматериале от животных, пищевых продуктах и объектах окружающей среды методом ОТ-ПЦР” (04.04.2020 г.);

- Методические рекомендации по отбору, хранению, транспортировке проб биоматериала животных для лабораторных исследований по выявлению возбудителя COVID-19 (на основании данных ФАО и МЭБ, 27.05.2021 г.);

- Методические рекомендации по выявлению антител к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотках крови восприимчивых животных иммуноферментным методом (22.01.2021 г.);

- нормативно-техническая документация на “Диагностический набор для выявления антител к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотках крови восприимчивых животных в ИФА” (28.12.2021 г.).

Результаты тестирования диагностических препаратов доказали их высокую эффективность. Так, специфичность и чувствительность разработанного метода иммуноферментного анализа относительно реакции нейтрализации для поствакцинальных сывороток составили 100 и 92,6% соответственно [31]. При содействии Россельхознадзора были реализованы мониторинговые программы в популяциях пушных зверей (норка, соболь, хорь) на 34 зверофермах, в 36 животноводческих хозяйствах (крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, птица), 274 частных домовладениях, контактных зоопарках. Всего исследовано 1773 пробы биоматериала животных. Геном вируса SARS-CoV-2 был выявлен у кошки в Тюменской области.

В связи с ухудшением эпидемической ситуации, выявлением инфицированных животных, в том числе множественными вспышками болезни в популяциях норок в условиях звероферм в ряде стран мира, актуальной стала задача разработки вакцины против COVID-19 животных. При создании вакцины был применён ветеринарный

опыт, накопленный в отношении иных коронавирусных инфекций животных. Одним из требований к вакцине была её универсальность, то есть возможность применения для разных видов животных. На начальном этапе во ВНИИЗЖ изготовлено 8 экспериментальных образцов, но наилучшие показатели отмечены у цельновирионного инактивированного препарата, где в качестве адъюванта использовалась гидроокись алюминия. Двукратная иммунизация с интервалом в 21 сутки позволила индуцировать выработку напряжённого иммунитета длительностью не менее 6 месяцев. Регистрационное удостоверение на вакцину против коронавирусной инфекции (COVID-19) плотоядных животных сорбированную инактивированную “Карнивак-Ков” было выдано 26 марта 2021 г. К особенностям препарата относятся:

- вакцина представляет собой цельновирионный инактивированный препарат, обеспечивающий полный спектр иммунологической защиты против возбудителя SARS-CoV-2;

- используемый адъювант способствует выработке активного иммунного ответа, обладая при этом низкой реактогенностью;

- целевые животные – кошки, собаки, все виды пушных зверей (потенциально – иные виды теплокровных животных);

- прививная доза 1 мл;

- ревакцинация через 21 день;

- продолжительность иммунитета не менее 6 месяцев;

- применение вакцины не требует особых условий и мер предосторожности.

С учётом прогнозирования ситуации по COVID-19 животных в планы работ ВНИИЗЖ включены: проведение мониторинговых исследований среди групп животных высокого риска заражения; изучение свойств вирусов при их обнаружении (антигенность, иммуногенность, вирулентность, тропизм к различным культурам и др.); совершенствование методов лабораторной диагностики и средств специфической профилактики; образовательная деятельность и издание методических материалов; участие в международных проектах по изучению коронавирусов, в том числе МАГАТЭ/ФАО.

Итак, коронавирусные инфекции представляют наибольшую эмерджентную опасность за счёт непредсказуемых мутаций и межвидовых трансмиссий. В настоящий момент, согласно МЭБ, отсутствует доказательная база заражения COVID-19 человека от животных, тем не менее человеку с коронавирусной инфекцией рекомендуется ограничить контакт не только с другими людьми, но и с домашними животными для исключения всех возможных рисков межвидовой трансмиссии.

Одну из ведущих ролей в контроле будущих эмерджентных инфекций, в том числе коронавирусных, должен играть ветеринарный контроль и иммунизация животных при помощи вакцинных препаратов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Часть работы выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-04-60263.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ji W., Wang W., Zhao X. et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV // *J. Med. Virol.* 2020. № 4. P. 433–440.
2. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet.* 2020. № 10224. P. 565–574.
3. Omrani A.S., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): animal to human interaction // *Pathog. Glob. Health.* 2015. № 8. P. 354–362.
4. Shi W., Li J., Zhou H., Gao G.F. Pathogen genomic surveillance elucidates the origins, transmission and evolution of emerging viral agents in China // *Sci. China Life Sci.* 2017. № 12. P. 1317–1330.
5. Popov I.V., Mazanko M.S., Kulaeva E.D. et al. Gut microbiota of bats: pro-mutagenic properties and possible frontiers in preventing emerging disease // *Sci. Rep.* № 1. P. 21075.
6. Li X., Luk H.K.H., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. Human Coronaviruses: General Features // *Ref. Mod. Biomed. Sci.* 2019. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.95704-0>
7. Goldstein T., Anthony S.J., Gbakima A. et al. The discovery of Bombali virus adds further support for bats as hosts of ebolaviruses // *Nat. Microbiol.* 2018. № 10. P. 1084–1089.
8. Forbes K.M., Webala P.W., Jääskeläinen A.J. et al. Bombali Virus in Mops condylurus Bat, Kenya // *Emerg. Infect. Dis.* 2019. № 5. P. 955–957.
9. Drexler J.F., Corman V.M., Müller M.A. et al. Bats host major mammalian paramyxoviruses // *Nat. Commun.* 2012. V. 3. P. 796.
10. Ye Z.W., Yuan S., Yuen K.S. et al. Zoonotic origins of human coronaviruses // *Int. J. Biol. Sci.* 2020. № 10. P. 1686–1697.
11. Wong A.C.P., Li X., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. Global Epidemiology of bat coronaviruses // *Viruses.* 2019. № 2. P. 174.
12. Hawkins J.A., Kaczmarek M.E., Müller M.A. et al. A metaanalysis of bat phylogenetics and positive selection based on genomes and transcriptomes from 18 species // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2019. № 23. P. 11351–11360.
13. Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q. et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China // *Science.* 2003. № 5643. P. 276–278.
14. Tseng C.T., Sbrana E., Iwata-Yoshikawa N. et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus // *PLoS One.* 2012. № 4. P. e35421.
15. Li W., Shi Z., Yu M. et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses // *Science.* 2005. № 5748. P. 676–679.
16. Sabir J.S., Lam T.T., Ahmed M.M. et al. Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia // *Science.* 2016. № 6268. P. 81–84.
17. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 // *Nat. Microbiol.* 2020. № 4. P. 536–544.
18. Shi J., Wen Z., Zhong G. et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2 // *Science.* 2020. V. 368. № 6494. P. 1016–1020.
19. Zhang Q., Zhang H., Gao J. et al. A serological survey of SARS-CoV-2 in cat in Wuhan // *Emerg. Microb. Infect.* 2021. № 1. P. 2013–2019.
20. Haagmans B.L., van den Brand J.M., Provacia L.B. et al. Asymptomatic Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in rabbits // *J. Virol.* 2015. № 11. P. 6131–6135.
21. Ermakov A., Lipilkina T., Lipilkin P., Popov I. Feline coronavirus infection // *E3S Web of Conferences.* 2021. V. 273. P. 02025.
22. Lu S., Wang Y., Chen Y. et al. Discovery of a novel canine respiratory coronavirus support genetic recombination among betacoronavirus1 // *Virus. Res.* 2017. V. 237. P. 7–13.
23. Binn L.N., Lazar E.C., Keenan K.P. et al. Recovery and characterization of a coronavirus from military dogs with diarrhea // *Proc. Annu. Meet. US Anim. Health. Assoc.* 1974. V. 78. P. 359–366.
24. Erles K., Brownlie J. Canine respiratory coronavirus: an emerging pathogen in the canine infectious respiratory disease complex // *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2008. № 4. P. 815–825.
25. Kaneshima T., Hohdatsu T., Hagino R. et al. The infectivity and pathogenicity of a group 2 bovine coronavirus in pups // *J. Vet. Med. Sci.* 2007. № 3. P. 301–303.
26. Donnik I.M., Popov I.V., Sereda S.V. et al. Coronavirus Infections of Animals: Future Risks to Humans // *Biol. bull.* 2021. № 1. P. 26–37.
27. Lau S.K.P., Zhang L., Luk H.K.H. et al. Receptor usage of a novel bat lineage C betacoronavirus reveals evolution of Middle East respiratory syndrome-Related coronavirus spike proteins for human dipeptidyl peptidase 4 binding // *J. Infect. Dis.* 2018. № 2. P. 197–207.
28. Luo C.M., Wang N., Yang X.L. et al. Discovery of novel bat coronaviruses in South China that use the same receptor as Middle East respiratory syndrome coronavirus // *J. Virol.* 2018. № 13. P. e00116–00118.
29. Lam T.T., Jia N., Zhang Y.W. et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins // *Nature.* 2020. № 7815. P. 282–285.
30. Petrosillo N., Viceconte G., Ergonul O. et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. № 6. P. 729–734.
31. Волкова М.А., Зиняков Н.Г., Ярославцева П.С. и др. Разработка тест-системы для выявления антител к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотках крови восприимчивых животных // *Ветеринария сегодня.* 2021. № 2. С. 97–102.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

МИГРАЦИИ ДИКИХ ЖИВОТНЫХ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ УГРОЗА
ЗАНОСА НОВЫХ ВИРУСОВ НА ТЕРРИТОРИЮ РОССИИ

© 2022 г. А. М. Шестопалов^{a,*}, А. Ю. Алексеев^{a,**}, В. В. Глупов^{b,***}, М. И. Воевода^{a,****}

^a Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

^b Институт систематики и экологии животных СО РАН, Новосибирск, Россия

*E-mail: shestopalov2@mail.ru

**E-mail: ayalekseev@centercem.ru

***E-mail: skif@eco.nsc.ru

****E-mail: director@frcftm.ru

Поступила в редакцию 25.03.2022 г.

После доработки 27.03.2022 г.

Принята к публикации 19.04.2022 г.

Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, показала, насколько серьёзна для самого нашего существования проблема вновь возникающих зоонозных инфекций. Роль миграций животных, являющихся природным резервуаром того или иного вируса, в распространении патогенов на новые территории огромна. Примером могут служить миграции как сухопутных животных (плотоядные, грызуны и копытные), так и многих морских млекопитающих (ластоногие и китообразные). Но наиболее интересны с точки зрения скорости и дальности распространения вирусных инфекций миграции, связанные с перелётами. В природе их могут осуществлять насекомые, летучие мыши и, конечно, птицы. К сожалению, исследований по миграциям этих животных на территории России очень мало. Учитывая проблемы, связанные с изменением климата, и другие экологические факторы, актуально получение современных данных о изменяющихся путях миграций животных и, как следствие, разработка отечественной аппаратуры, в частности передатчиков, для фиксации миграционных путей.

Ключевые слова: зоонозные инфекции, миграции, вирусы, природный резервуар.

DOI: 10.31857/S086958732208014X

Глобальные биологические угрозы представляют серьёзную опасность не только для развития, но и самого существования человечества. К таким угрозам можно отнести экологические, то есть ассоциированные с нарушением среды обитания и даже доведения её до полной непригодности для жизни, изменения климата, приводящие к резкой деградации существующих экосистем, а также угрозы, связанные с биотерроризмом. Опасность для современной цивилизации, осо-

ШЕСТОПАЛОВ Александр Михайлович — доктор биологических наук, директор НИИ вирусологии ФИЦ ФТМ. АЛЕКСЕЕВ Александр Юрьевич — кандидат биологических наук, руководитель лаборатории НИИ вирусологии ФИЦ ФТМ. ГЛУПОВ Виктор Вячеславович — член-корреспондент РАН, директор ИСиЭЖ СО РАН. ВОЕВОДА Михаил Иванович — академик РАН, директор ФИЦ ФТМ.

бенно в условиях огромных мегаполисов, активного круглогодичного перемещения потоков людей, продуктов питания и иных товаров по земному шару, представляют также вирусные и бактериальные патогены, способные вызывать массовые эпизоотии, эпидемии и даже пандемии [1–4].

Подсчитано, что по меньшей мере 10 000 разных вирусов, которые в настоящее время выявляются у животных, потенциально могут заразить людей [5]. Только за последние несколько десятилетий были выявлены и описаны такие опасные патогены, как филовирусы (вирус Марбург и вирус Эбола), ортомиксовирусы (новые высокопатогенные вирусы гриппа субтипов H5N1, H5N8, H9N2, H7N9), новые коронавирусы (SARS, MERS, COVID-19) [6]. Вне сомнения, человечество ещё не раз встретится с новыми опас-

ными вирусами, способными привести к многочисленным жертвам и нанести серьёзный ущерб населению планеты и мировой экономике.

Большинство вновь выявляемых опасных вирусных инфекций XXI в. возникли и получили распространение на территории Китая: это и атипичная пневмония 2002 г., и высокопатогенные вирусы гриппа птиц различных субтипов (H5N1 – 2005 г., H7N9 – 2013 г., H9N2 – 1997–2009 гг.), и коронавирусная инфекция COVID-19 (2019 г.). Некоторые из них, такие как вирус гриппа H5N1, COVID-19, в дальнейшем получили широкое распространение, охватив практически все страны мира [7], причём, что важно отметить, эти вспышки и эпидемии застали человечество врасплох.

Наглядно это видно на примере коронавируса SARS-CoV-2, который вызвал пандемию COVID-19, заставив всерьёз перестроить противоэпидемические мероприятия систем здравоохранения большинства стран, некоторые отрасли экономики, да и саму повседневную жизнь многих миллионов людей. Ещё раз подчеркнём: мы все осознали, насколько серьёзна для самого нашего существования проблема вновь возникающих зоонозных инфекций и насколько хрупким оказался мир, в котором мы жили до 2020 г. Выяснилось, что, несмотря на активное развитие науки в последние десятилетия, мы столкнулись с недостаточностью имеющихся фундаментальных знаний об экологических и эпидемических процессах в живой природе на современном этапе развития цивилизации и их реакции на антропогенные воздействия, изменения климата и катастрофические природные явления.

Для снижения актуальных и потенциальных эпидемиологических и других биологических рисков, предотвращения негативных сценариев развития эпизоотий и пандемий новых инфекций, в том числе зоонозных, необходимо повышение уровня фундаментальных знаний об особенностях экологии вирусных патогенов и связанных с ними природных естественных резервуаров, системе функциональных связей, обеспечивающих циркуляцию таких патогенов в природных резервуарах и возможности смены хозяина при определённых условиях.

Важную, а иногда и главенствующую роль в распространении новых вирусных инфекций играют миграции диких животных, являющихся природными носителями того или иного патогена. Примером может служить вирус гриппа птиц. Так, возникший в северо-западном Китае в апреле 2005 г. высокопатогенный вирус гриппа H5N1 во время весенней и осенней миграции птиц распространился на всю территорию Северо-Восточной Евразии, а в дальнейшем (осенью 2005 г.) на всю Евразию и африканский континент [8].

Большинство вновь возникающих вирусных заболеваний человека (болезнь, вызываемая вирусом Эбола, лихорадка Зика, лихорадка Ласса, Крымская-Конго геморрагическая лихорадка, тяжёлый острый респираторный синдром (SARS), ближневосточный респираторный синдром (MERS), коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) имеют зоонозное происхождение [9, 10]. Как правило, вирусы-возбудители ассоциированы с определёнными видами хозяев и переносчиков, и вызываемые ими вспышки или спорадические случаи заболеваний у людей регистрируются в пределах определённых территорий в границах ареалов видов-резервуаров. В то же время некоторые вирусы достаточно быстро и эффективно адаптируются к передаче от человека к человеку, что открывает возможность выхода инфекции за пределы природного очага, а в некоторых случаях приводит к масштабному распространению инфекции на другие континенты (вирусы Эбола, Заир, Зика, коронавирусы MERS-CoV и SARS-CoV-2).

Ясно одно – роль миграций животных, являющихся природным резервуаром того или иного вируса, особенно потенциально опасного для человека, в распространении на новые территории огромна. Изучение таких миграций представляет большой научный и практический интерес. Важность проблемы связана ещё и с тем, что в связи с изменением климата и антропогенным воздействием меняются традиционные, известные пути миграций животных, что может приводить и уже приводит к заносу на новые территории вирусных патогенов, которые не присутствовали в этих местах [11].

Для обеспечения защиты территории от биологических угроз необходимо решение следующих задач:

- выявление и оценка риска возникновения новых вирусных патогенов;
- изучение экологии природных хозяев этих патогенов;
- определение миграционного потенциала природных хозяев;
- изучение антропогенного влияния и изменения климата на миграционные пути переносчиков вирусных патогенов.

Несколько слов о терминологии. Зоонозы – это инфекции, общие для человека и животных в естественных условиях [12, 13]. В отечественной литературе зоонозами принято считать инфекционные и инвазивные болезни человека, при которых резервуаром и источником инфекции служат различные виды домашних и диких млекопитающих и птиц. Из более чем 1400 патогенов, опасных для людей, примерно 61–75% – зоонозы [14, 15].

Только в XX в. и первые два десятилетия XXI в. мы столкнулись более чем с двадцатью новыми вирусами зоонозной природы, которые в сумме

Таблица 1. Новые вирусы зоонозной природы, выявленные у человека в XX–XXI вв.

Наименование	Год выявления, страна
Вирус гриппа “испанка”	1918
Вирус японского энцефалита	1935–1937 (изоляция), СССР
Вирус Западного Нила	1937, Уганда
Вирус Крым-Конго геморрагической лихорадки	1944–1945 (изоляция), СССР
Вирус Зика	1947, Уганда
Вирус Мачупо	1952, Боливия
Вирус Хунин	1958, Аргентина
Вирус гепатита В	1965, Австралия
Вирус Ласса	1969, Нигерия
Вирус Эбола	1976, Судан, Заир (Демократическая Республика Конго)
Вирус гепатита Е	1978, Индия
Вирус иммунодефицита человека	1983, США, первое описание болезни – 1981
Вирус Хендра	1994, Австралия
Вирус гриппа “высокопатогенный H5”	1997, Гонконг
Вирус Нипах	1999, Малайзия, Сингапур
Вирус гриппа “свиной”	2009, Мексика, США
Коронавирус SARS-CoV	2003, КНР
Коронавирус MERS-CoV	2012, Саудовская Аравия
Коронавирус SARS-CoV-2	2019, КНР

привели к гибели около 100 млн человек. В таблице 1 представлен далеко не полный список зоонозных инфекций, выявленных у человека в XX–XXI вв. [4, 16]. Наиболее известные из них – вирус гриппа “испанка” H1N1 (1918 г.), вирус Эбола (1976 г.), вирус иммунодефицита человека (1983 г.), вирус гриппа “высокопатогенный H5” (1997 г.), вирус гриппа “свиной H1N1pdm09” (2009 г.), коронавирус SARS-CoV (2003 г.), коронавирус MERS-CoV (2012 г.), коронавирус SARS-CoV-2 (2019 г.) [16]. Эти инфекции долгое время были в центре внимания прессы и, соответственно, органов здравоохранения, санитарного и ветеринарного надзора.

Особо следует отметить вирусы семейства *Coronaviridae* (род *Betacoronavirus*). Только за последние 20 лет они трижды вызывали у людей заболевания с высокой летальностью, причём последний представитель этого рода – вирус SARS-CoV-2 вызвал пандемию, продолжающуюся до настоящего времени. В хронологическом порядке это:

1. атипичная пневмония, или тяжёлый острый респираторный синдром (SARS), природный источник – животные семейства виверровых, летальность у людей – 9.6% [17];

2. вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS, MERS-CoV), природный резервуар – рукокрылые, летальность у людей – до 17.6% [18];

3. коронавирус SARS-CoV-2 (COVID-19) – предполагаемый резервуар – летучие мыши, панголины, летальность от 2 до 4% [19].

Анализируя возможность и опасность заражения людей от диких животных, следует отметить, что процесс носит и обратный характер. Мы тоже оказываемся источником заражения для многих домашних и сельскохозяйственных животных, что продемонстрировал вирус SARS-CoV-2. В научной литературе описано немало случаев заражения домашних кошек и собак, вызванного этим вирусом, от их владельцев, больных COVID-19 [20–22].

Несколько слов о миграционных процессах в животном мире. Миграции животных в приро-

де — естественный процесс, необходимый для существования того или иного их вида и обусловленный различными причинами. Одна из основных — поиск новых мест для размножения и выкармливания потомства. (Мы не будем здесь рассматривать миграции, вызванные деятельностью человека, поскольку этот процесс можно достаточно легко контролировать, хотя не учитывать его в распространении вирусных и других патогенов нельзя [23].)

Классические миграции делятся на сезонные, периодические (в обоих случаях перемещение животных происходит внутри ареала) и непериодические (за пределы ареала). Пример — миграции сухопутных животных, таких как плотоядные грызуны и копытные. Эти животные, перемещаясь в пределах своего ареала обитания, могут быть источником многих опасных инфекций: бешенства, клещевого энцефалита, геморрагической лихорадки с почечным синдромом и других [11]. Так, основным природным резервуаром африканской чумы свиней служат дикие кабаны, способные перемещаться на сотни километров и разносить эту инфекцию, заражая домашних свиней.

Огромные расстояния во время миграций проплывают многие морские млекопитающие, хотя считается, что эпидемическая и эпизоотическая значимость их миграций невелика. Это, вероятно, связано с тем, что роль морских животных в возникновении и распространении новых вирусных инфекций практически не изучена, описаны только немногочисленные случаи заражения людей в дельфинариях, океанариумах, а также на охоте [24–27]. Но нельзя не учитывать, что морские млекопитающие являются природными носителями (резервуарами) огромного количества различных вирусных патогенов, в том числе опасных для человека. Например, у ластоногих (тюлени) выявлены вирусы, относящиеся к следующим родам: *Poxvirus*, *Adenovirus*, *Herpesvirus*, *Morbillivirus*, *Influenzavirus*, *Calicivirus*, *Coronavirus*, *Retrovirus*, *Rabies* [28, 29]. У китообразных (дельфины): *Poxvirus*, *Papillomavirus*, *Herpesvirus*, *Morbillivirus*, *Influenzavirus*, *Calicivirus*, *Hepadnavirus*, *Rhabdovirus*; у китообразных (киты): *Poxvirus*, *Papillomavirus*, *Adenovirus*, *Herpesvirus*, *Morbillivirus*, *Influenzavirus*, *Calicivirus* [28, 29].

Но наиболее интересны с точки зрения скорости и дальности распространения вирусных инфекций миграции, связанные с перелётами. В природе перелёты могут осуществлять насекомые, летучие мыши и, конечно, птицы.

Что касается летающих насекомых (стрекозы, бабочки и другие), то их роль как природного резервуара опасных для человека вирусов практически неизвестна. Чаще всего на вирусоносительство исследуются комары [30]. Дальние миграции летающих насекомых также изучены очень мало.

Необходимо отметить, что даже имеющиеся данные указывают на то, что насекомые могут преодолевать расстояния в несколько тысяч километров (рис. 1).

Рукокрылые (летучие мыши) служат природным резервуаром для более чем 200 вирусов, многие из которых вызывают серьёзные, часто опасные для жизни, заболевания у людей, домашнего скота и диких животных. Наиболее известен среди них вирус Эбола, но рукокрылые могут нести также вирус бешенства, парамиксовирусы, коронавирусы и другие, принадлежащие к 30 различным семействам вирусов, что указывает на их большое разнообразие. Менее 7% летучих мышей — известные или предполагаемые мигранты [31]. Особое внимание в последние годы уделяется роли рукокрылых в распространении и поддержании очагов лиссавирусов (в том числе вируса классического бешенства), коронавирусов, парамиксовирусов [32–35].

На территории Российской Федерации обитает около 40 видов рукокрылых, принадлежащих к двум семействам. Наибольшее видовое разнообразие отмечается на южных пограничных территориях (Северный Кавказ, Южная Сибирь, Приморье) [36]. К сожалению, исследований по миграциям этих животных на территории России очень мало. На протяжении XX в. изучение миграционных путей рукокрылых проводилось в основном в европейской части страны.

Данные о миграции рукокрылых Сибири немногочисленны, дальние миграции отмечены для трёх видов мышей: из Западной и Восточной Сибири в Европу, Казахстан и обратно [37–39]. Данные о миграции рукокрылых Дальнего Востока практически отсутствуют [40]. Учитывая существование общих видов летучих мышей этого региона и Северного Китая, можно предположить наличие связывающих два региона миграционных путей.

Очень важным природным резервуаром и переносчиком опасных для человека вирусов (вируса гриппа, вируса Западного Нила, вируса Сент-Луис и многих других) служат птицы [4, 41]. Помимо того, они могут выступать в качестве хозяев и переносчиков различных клещей, которые, в свою очередь, могут быть носителями опасных вирусов, таких как вирус Крымской Конго-геморрагической лихорадки, вирус Дхори и других, неполный список которых приведён в таблице 2 [43, 44].

Важно отметить, что огромное количество птиц — дальние мигранты, два раза в год совершающие перелёты на большие расстояния с севера на юг и обратно. Всего выделяют восемь основных миграционных путей, пересекающих все континенты, причём территорию России пересекают 6 из этих путей, они связывают нашу страну

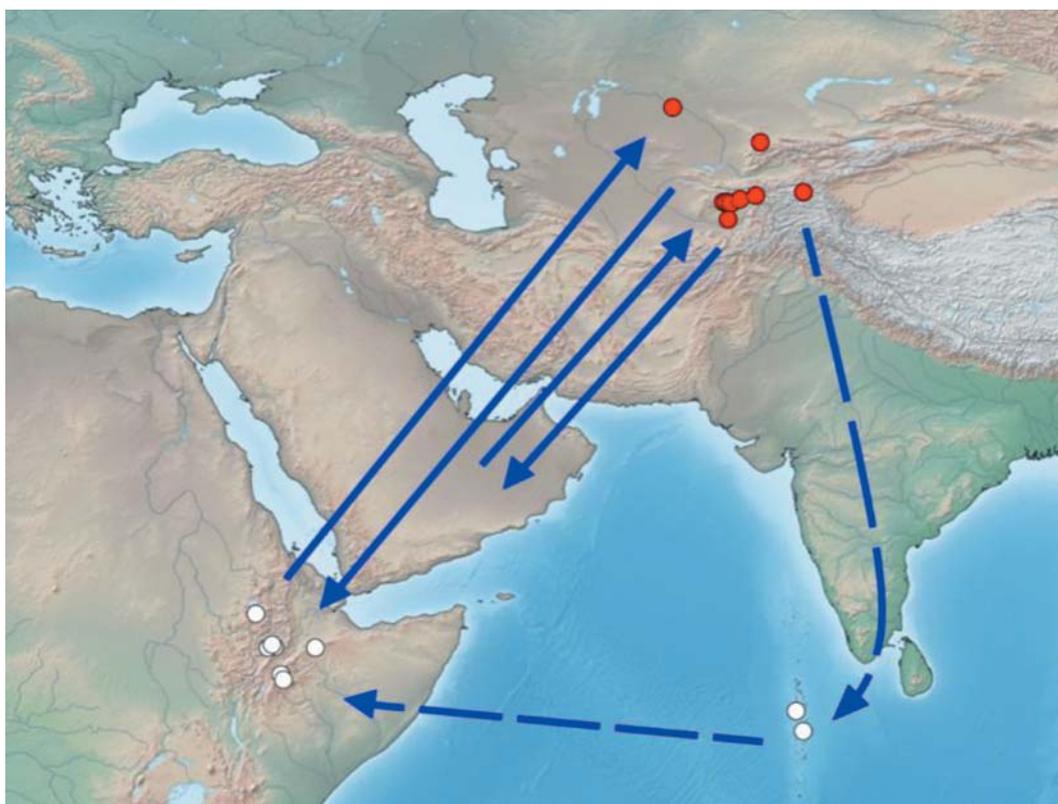


Рис. 1. Сезонные миграции стрекозы Бродяжки рыжей (*Pantala flavescens*) в афро-азиатском регионе. Точками обозначены места сбора стрекоз, стрелками – весенние и осенние миграции
 Источник: [51].

с Европой, Африкой, Австралией, Азией и Северной Америкой (рис. 2). Проведённый нами анализ по возврату колец птиц, маркированных в Новосибирской и Омской областях, показал: юг Западной Сибири во время миграций посещают птицы со всех перечисленных выше континентов, что создаёт предпосылки заноса на эту территорию многочисленных вирусов из Австралии, Африки, Европы и Азии [45] (рис. 3).

Анализ орнитофауны, выполненный специалистами Института систематики и экологии животных СО РАН (по данным базы возвратов колец), показал, что из более чем 700 видов птиц, обитающих на территории Сибири, дальними мигрантами являются птицы около 600 видов (215 видов мигрируют в Европу, 172 вида – в Азию, 201 вид – в Африку, 15 видов – в Америку, 12 видов – в Австралию). Такая впечатляющая

Таблица 2. Природные резервуары и переносчики различных вирусов, опасных для человека

Природные резервуары	Вирусы, опасные для человека
Птицы	Гриппа А, Западного Нила, Сент-Луис, клещевого энцефалита, Повассан, японского энцефалита, Росио, энцефалита долины Мюррея, Uukuniemi, вирус Рифт Валли, Синдбис, Западного лошадиного энцефалита, Восточного лошадиного энцефалита, вирус реки Рось (<i>Togaviridae</i>), Батаи, вирусы калифорнийской группы
Клещи – <i>Hyalomma</i>	вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки и вирус Дхори
Клещи – <i>Argasidae</i> “аргасовые клещи”	вирус Парамушир, вирус Рукутама, вирус Сахалин (<i>Bunyaviridae</i> , <i>Nairovirus</i>), вирус Баку, вирус Ченуда, вирус Кемерово, вирус Охотский, вирус Трибеч (<i>Reoviridae</i> , <i>Orbivirus</i>)

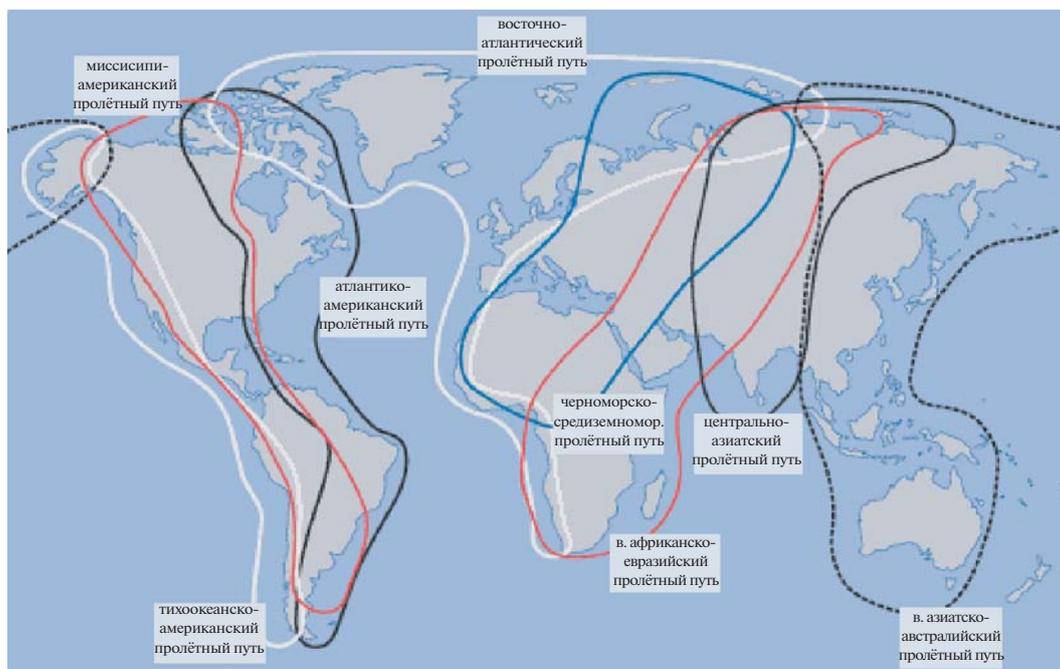


Рис. 2. Основные мировые миграционные пути перелётных птиц
 Источник: International Wader Study Group

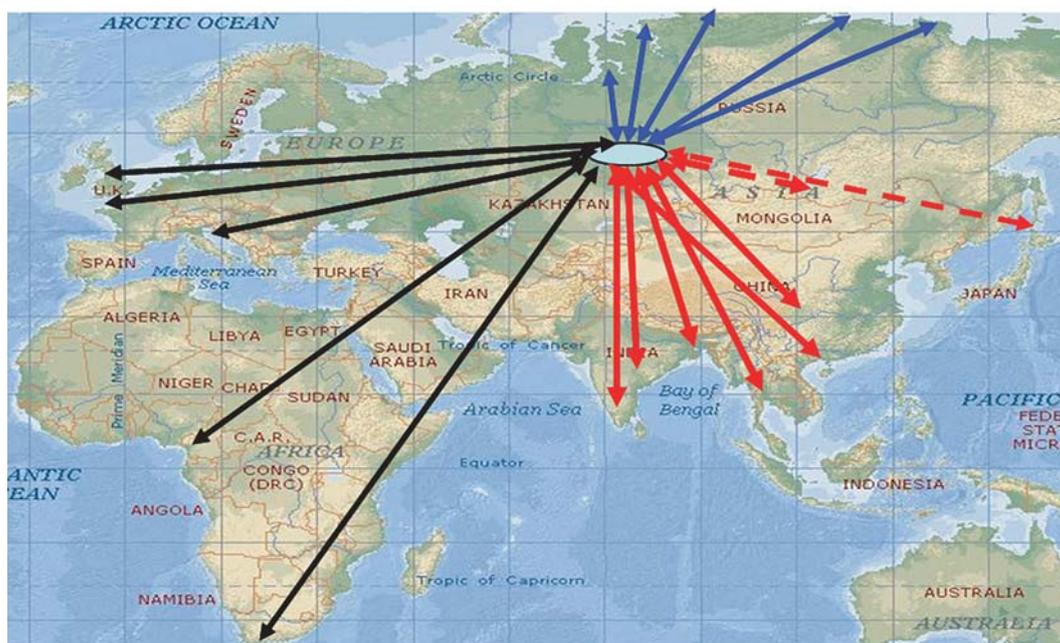


Рис. 3. Разлёт околородных птиц на места гнездования и зимовок с юга Западной Сибири
 Схема построена по данным [45]

мобильность делает птиц идеальным переносчиком вирусных патогенов на большие расстояния и в короткие сроки.

Наиболее интересен и важен для здравоохранения и ветеринарии с рассматриваемой нами

точки зрения вирус гриппа. Птицы, служа резервуаром практически всех имеющихся вариантов этого вируса, могут выступать источником заражения диких и домашних животных, человека. Разнообразие вариантов вируса гриппа очень ве-

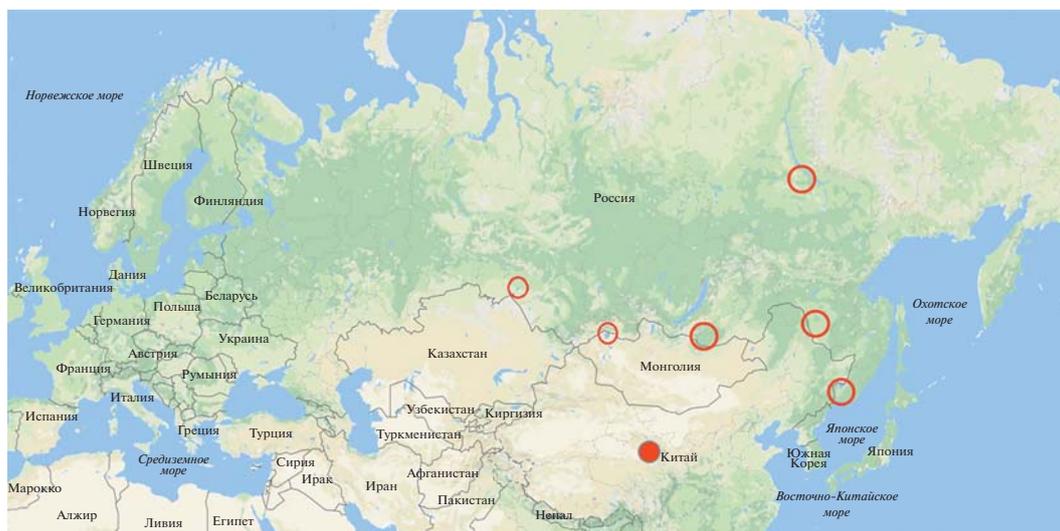


Рис. 4. Ключевые точки для наблюдения и сбора материала в рамках мониторинга за вирусом гриппа у диких птиц в азиатской части России (отмечены кружками). Ключевая точка в Китае – озеро Цинхай

лико. Поскольку общепризнанной формулой вируса гриппа А, основным резервуаром и переносчиком которого являются птицы, считается $HxNx$, где H – гемагглютинин, N – нейраминидаза, то, учитывая, что в настоящее время выявлено 18 вариантов гемагглютинина и 11 вариантов нейраминидазы, теоретически возможны 198 субтипов вируса гриппа птиц [46] (в научной литературе уже описаны более 80). Какими свойствами могут обладать не выявленные ещё варианты, мы даже не можем пока предположить.

В качестве примера рассмотрим появление и распространение высокопатогенного вируса гриппа субтипа $H5N1$, который был впервые выявлен и описан в Гонконге в 1997 г., где привёл к нескольким летальным случаям у людей и массовой гибели домашней птицы. К 2005 г. этот вариант вируса гриппа проник в популяцию диких птиц и во время весенней миграции того же года был занесён на территорию юга Западной Сибири [47], а во время осенней миграции разнесён птицами по Азии, Европе и Африке. Распространение вируса $H5N1$ по трём континентам привело к гибели около 1000 человек и нанесло огромный урон промышленному птицеводству [48, 49]. Этот случай свидетельствует о важной роли птиц в переносе нового высокопатогенного вируса на огромные расстояния и распространении на гигантские территории. Продолжая видоизменяться ($H5N1$ – $H5N8$, $H5N5$, $H5N6$), вирус до сих пор активно циркулирует в популяциях диких птиц, вызывая обширные эпизоотии домашней птицы и спорадическую гибель людей.

В настоящее время накапливается информация о распространении высокопатогенных для домашней птицы и потенциально опасных для

людей вариантах вируса гриппа птиц: $H7N9$, $H6N1$, $H10N8$, $H5N8$, $H5N6$, $H5N5$, $H7N7$, $H7N1$. Каждый из них может привести к возникновению эпидемии или пандемии среди людей, причём потенциальная летальность многих из этих вариантов вируса гриппа достигает 60%. Кроме того, уже сейчас эти вирусы наносят огромный экономический ущерб птицеводству. По информации Международного эпизоотического бюро (МЭБ), только от вируса гриппа птиц с 2005 по 2020 г. погибло более 246 млн голов домашней птицы. В отчете МЭБ 2022 г. за период с 13.01.2022 по 16.02.2022 отмечена гибель более 5 млн голов домашней птицы от вируса гриппа [50]. Разрастание бедствия до масштабов панзоотии может привести к голоду во многих регионах мира, особенно в густонаселённых странах Азии, где мясо птицы и яйца составляют основу белкового рациона.

В связи с такой опасностью и возможностью возникновения других опасных вариантов вируса гриппа, интересен факт, установленный нами в ходе многолетних наблюдений за вирусом гриппа у диких птиц в азиатской части России. По нашим оценкам, до 10% диких птиц являются носителями того или иного варианта вируса гриппа.

Второй важный итог нашей двадцатилетней работы по мониторингу вируса гриппа у диких птиц состоит в определении ключевых точек для наблюдения и сбора материала в азиатской части России: это крупнейшие озёра вдоль границы с Китаем и несколько мест на севере Сибири (рис. 4).

А теперь кратко о проблемах в изучении миграций птиц. Классическим методом такого изучения считается метод кольцевания. Последние массовые кольцевания с использованием этого метода проводились на юге Сибири в 1970–

1980-е годы. В настоящее время наиболее точным и объективным методом исследования миграций птиц признаётся метод с использованием передатчиков-трансмиссиверов.

Учитывая проблемы, связанные с изменением климата, и другие экологические факторы, необходимо получение свежих данных о путях миграций птиц, выявление их видов, наиболее важных для переноса вирусов, представляющих опасность для человека и сельскохозяйственных животных. К сожалению, в России в настоящее время отсутствует необходимая отечественная аппаратура, и мы вынуждены использовать приборы зарубежного производства. Однако, во-первых, хорошие передатчики, выпускаемые в США и странах Европы, стоят очень дорого (до 5000 долл.); во-вторых, системы считывания информации находятся на территориях стран, производящих эти приборы, в результате мы получаем только ту информацию, которую они нам предоставляют.

Из всего изложенного вытекает крайняя необходимость решения следующих задач, стоящих перед нашей областью науки.

1. Изучение изменений миграционных маршрутов животных в связи с меняющимися климатическими, экологическими и антропогенными факторами.

2. Разработка отечественной аппаратуры для фиксации миграционных путей птиц и других животных.

3. Широкое использование современных методов фиксации маршрута (передатчики, изотопный анализ). Здесь мы наблюдаем реальное отставание от Китая, США, Южной Кореи, стран Западной и Восточной Европы.

ЛИТЕРАТУРА

- Allen T., Murray K.A., Zambrana-Torrel C. et al. Global hotspots and correlates of emerging zoonotic diseases // *Nature Communications*. 2017. V. 8. № 1. Article number 1124.
- Morens D.M., Folkers G.K., Fauci A.S. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases // *Nature*. 2004. V. 430(6996). P. 242–249. Erratum in: *Nature*. 2010. V. 463 (7277). P. 122.
- Geoghegan J.L., Holmes E.C. Evolutionary Virology at 40 // *Genetics*. 2018. V. 210. № 4. P. 1151–1162.
- Woolhouse M., Gaunt E. Ecological Origins of Novel Human Pathogens // *Critical Reviews in Microbiology*. 2007. V. 33. № 4. P. 231–242.
- Carlson C.J., Zipfel C.M., Garnier R., Bansal S. Global estimates of mammalian viral diversity accounting for host sharing // *Nature Ecology and Evolution*. 2019. V. 3. № 7. P. 1070–1075.
- Mercer A. Protection against severe infectious disease in the past // *Pathogens and global health*. 2021. V. 115. № 3. P. 151–167.
- Buowari D.Y., Ogundipe H.D. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection: an epidemiological review // *Annals of Ibadan postgraduate medicine*. 2021. V. 19. Suppl 1. P. S68–S76.
- Онищенко Г.Г., Бережнов С.П., Шестопалов А.М. и др. Молекулярно-биологический анализ изолятов вируса гриппа, вызвавших эпизоотии на Юге Западной Сибири и в Республике Крым // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2007. № 5. С. 28–32.
- Wolfe N.D., Dunavan C.P., Diamond J. Origins of major human infectious diseases // *Nature*. 2007. V. 447 (7142). P. 279–283.
- Williams P.C., Bartlett A.W., Howard-Jones A. et al. Impact of climate change and biodiversity collapse on the global emergence and spread of infectious diseases // *Journal of paediatrics and child health*. 2021. V. 57. № 11. P. 1811–1818.
- Dash S.P., Dipankar P., Burange P.S. et al. Climate change: how it impacts the emergence, transmission, resistance and consequences of viral infections in animals and plants // *Critical reviews in microbiology*. 2021. V. 47. № 3. P. 307–322.
- Зоонозы / Большая медицинская энциклопедия. <https://бмэ.орг/index.php/ЗООНОЗЫ> (дата обращения 23.03.2022).
- WHO Zoonoses. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses>
- Taylor L.H., Latham S.M., Woolhouse M.E. Risk factors for human disease emergence // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2001. V. 356(1411). P. 983–989.
- Recht J., Schuenemann V.J., Sánchez-Villagra M.R. Host Diversity and Origin of Zoonoses: The Ancient and the New // *Animals*. 2020. V. 10. № 9. Article number 1672.
- Mohsin H., Asif A., Fatima M., Rehman Y. Potential role of viral metagenomics as a surveillance tool for the early detection of emerging novel pathogens // *Archives of microbiology*. 2021. V. 203. № 3. P. 865–872.
- Severe Syndrome (SARS)-multi-country outbreak – Update 60. https://www.who.int/emergencies/disease/Acute-Respiratory-outbreak-news/item/2003_05_20-en (дата обращения 23.03.2022).
- Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) updates. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/influenza/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers-cov/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers-cov-updates> (дата обращения 23.03.2022).
- EuroMOMO Bulletin, Week 11, 2022. <https://www.euro-momo.eu/> (дата обращения 23.03.2022).
- Salajegheh T.S., Magalhães D.P., Rahimi P. et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to animals: an updated review // *Journal of translational medicine*. 2020. V. 18. № 1. Article number 358.
- Sailleau C., Dumarest M., Vanhomwegen J. et al. First detection and genome sequencing of SARS-CoV-2 in an infected cat in France // *Transboundary and emerging diseases*. 2020. V. 67. № 6. P. 2324–2328.

22. *Tewari D., Boger L., Brady S. et al.* Transmission of SARS-CoV-2 from humans to a 16-year-old domestic cat with comorbidities in Pennsylvania, USA // *Veterinary medicine and science*. 2022. V. 8(2). P. 899–906.
23. *Braam D.H., Jephcott F.L., Wood J.L.N.* Identifying the research gap of zoonotic disease in displacement: a systematic review // *Global health research and policy*. 2021. V. 6. № 1. Article number 25.
24. *Hunt T.D., Ziccardi M.H., Gulland F.M. et al.* Health risks for marine mammal workers // *Diseases of aquatic organisms*. 2008. V. 81. № 1. P. 81–92.
25. *Webster R.G., Geraci J., Petursson G., Skirnisson K.* Conjunctivitis in human beings caused by influenza A virus of seals // *The New England journal of medicine*. 1981. V. 304. № 15. P. 911.
26. *Kiers A., Klarenbeek A., Mendelts B. et al.* Transmission of *Mycobacterium pinnipedii* to humans in a zoo with marine mammals // *The international journal of tuberculosis and lung disease*: 2008. V. 12. № 12. P. 1469–1473.
27. *Smith A.W., Skilling D.E., Cherry N. et al.* Calicivirus emergence from ocean reservoirs: zoonotic and interspecies movements // *Emerging infectious diseases*. 1998. V. 4. № 1. P. 13–20.
28. *Gulland F.M., Hall A.J.* Is marine mammal health deteriorating? Trends in the global reporting of marine mammal disease // *EcoHealth*. 2007. V. 4. P. 135–150.
29. *Гуляева М.А., Алексеев А.Ю., Шаршов К.А. и др.* Ортомиксо- и парамиксовирусы в популяциях морских млекопитающих // *Юг России: экология, развитие*. 2018. Т. 13. № 1. С. 154–165.
30. *Atoni E., Zhao L., Karungu S. et al.* The discovery and global distribution of novel mosquito-associated viruses in the last decade (2007–2017) // *Reviews in medical virology*. 2019. V. 29. P. e2079. <https://doi.org/10.1002/rmv.2079>
31. *Krauel J.J., McCracken G.F.* Recent Advances in Bat Migration Research // *Adams R., Pedersen S. (eds). Bat Evolution, Ecology, and Conservation*. NY.: Springer, 2013.
32. *Макаров В.В., Лозовой Д.А.* Летучие мыши – малоизвестный резервуар особо опасных инфекций // *Ветеринария*. 2017. № 9. С. 3–9.
33. *Поршаков А.М., Кононова Ю.В., Локтев В.Б., Воиро М.И.* Рукокрылые как возможный резервуар опасных для человека вирусов на территории Гвинейской Республики. Ч. 1 // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018. № 3. С. 32–39.
34. *Luis A.D., Hayman D.T., O’Shea T.J. et al.* A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: are bats special? // *Proceedings. Biological sciences*. 2013. V. 280(1756). P. 20122753.
35. *Bat conservation international*. <https://www.batcon.org/about-bats/bats-101/> (дата обращения 23.03.2022).
36. *Список млекопитающих России*. https://ru.wikipedia.org/wiki/Список_млекопитающих_России (дата обращения 23.03.2022).
37. *Лялин В.Г.* К изучению миграций рукокрылых юго-востока Западной Сибири // *Млекопитающие СССР. III съезд Всесоюзного териологического общества*. Т. 2. М.: 1982.
38. *Берников К.А.* Фауна и экология рукокрылых (*Chiroptera*) равнинной тайги Западной Сибири (на примере Ханты-Мансийского автономного округа) // *Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата биологических наук*. Новосибирск, 2009.
39. *Жигалин А.В., Гаджиев А.А., Даудова М.Г. и др.* Экология рукокрылых Алтае-Саянской горной страны юга Сибири // *Юг России: экология, развитие*. 2019. Т. 14. № 1. С. 9–25.
40. *Горобейко У.В.* Об истории изучения летучих мышей во Владивостоке за последнее столетие // *Региональные проблемы*. 2018. Т. 21. № 2. С. 33–38.
41. *Reed K.D., Meece J.K., Henkel J.S., Shukla S.K.* Birds, migration and emerging zoonoses: west nile virus, lyme disease, influenza A and enteropathogens // *Clinical medicine and research*. 2003. V. 1. № 1. P. 5–12.
42. *Morse S.S., Mazet J.A., Woolhouse M. et al.* Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis // *Lancet*. 2012. V. 380 (9857). P. 1956–1965.
43. *Sparagano O., George D., Giangaspero A., Špitalská E.* Arthropods and associated arthropod-borne diseases transmitted by migrating birds. The case of ticks and tick-borne pathogens // *Veterinary parasitology*. 2015. V. 213. № 1–2. P. 61–66.
44. *Buczek A.M., Buczek W., Buczek A., Bartosik K.* The Potential Role of Migratory Birds in the Rapid Spread of Ticks and Tick-Borne Pathogens in the Changing Climatic and Environmental Conditions in Europe // *International journal of environmental research and public health*. 2020. V. 17. № 6. Article number 2117.
45. *Юрлов А.К., Чернышов В.М., Яновский А.П.* 1998. Новые сведения о путях пролёта и районах зимовки некоторых видов птиц из южной части Западной Сибири // *Материалы к распространению птиц на Урале, в Приуралье и Западной Сибири*. 1998. № 3. С. 189–192.
46. *Long J.S., Mistry B., Haslam S.M., Barclay W.S.* Host and viral determinants of influenza A virus species specificity // *Nature reviews. Microbiology*. 2019. V. 17. № 2. P. 67–81. Erratum in: *Nature reviews. Microbiology*. 2018.
47. *Shestopalov A.M., Durimanov A.G., Evseenko V.A. et al.* H5N1 influenza virus, domestic birds, western Siberia, Russia // *Emerging Infectious Diseases*. 2006. V. 12. № 7. P. 1167–1169.
48. *Webster R.G., Govorkova E.A.* H5N1 Influenza – Continuing Evolution and Spread // *New England Journal of Medicine*. 2006. V. 355. № 21. P. 2174–2177.
49. *Global spread of H5N1*. https://en.wikipedia.org/wiki/Global_spread_of_H5N1 (дата обращения 23.03.2022).
50. *High pathogenicity avian influenza (HPAI) – Situation report 24/02/2022*. <https://www.oie.int/app/uploads/2022/03/hpai-situation-report-20220224.pdf> (дата обращения 23.03.2022).
51. *Borisov S.N., Iakovlev I.K., Borisov A.S. et al.* Seasonal Migrations of *Pantala flavescens* (Odonata: Libellulidae) in Middle Asia and Understanding of the Migration Model in the Afro-Asian Region Using Stable Isotopes of Hydrogen // *Insects*. 2020. № 11. Article number 890.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ
НА ОСНОВЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

© 2022 г. В. Н. Чарушин^{a,b,*}, В. Л. Русинов^{a,b,**}, М. В. Вараксин^{a,b,***},
О. Н. Чупахин^{a,b,****}, О. П. Ковтун^{c,*****}, А. А. Спасов^{d,*****}

^a Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

^b Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

^c Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

^d Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

*E-mail: charushin@ios.uran.ru

**E-mail: v.l.rusinov@urfu.ru

***E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru

****E-mail: chupakhin@ios.uran.ru

*****E-mail: usma@usma.ru

*****E-mail: pharmchair@mail.ru

Поступила в редакцию 29.01.2022 г.

После доработки 31.01.2022 г.

Принята к публикации 04.04.2022 г.

В статье обсуждаются результаты исследований, проводимых в последние годы коллективом учёных Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН в сотрудничестве с Уральским федеральным университетом им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Уральским государственным медицинским университетом, Волгоградским государственным медицинским университетом и другими научными и научно-производственными организациями страны по созданию триазавирина (риамиловира) и других противовирусных препаратов прямого этиотропного действия на основе производных азагетероциклических соединений.

Ключевые слова: триазавири́н (риамилови́р), ремдесиви́р, молнупирави́р, фавипирави́р, пиримидины, пиразины, триазины, азолазины, главная протеаза, РНК-полимераза.

DOI: 10.31857/S0869587322080023

ЧАРУШИН Валерий Николаевич – академик РАН, вице-президент РАН, председатель УрО РАН, главный научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН. РУСИНОВ Владимир Леонидович – член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН. ВАРАКСИН Михаил Викторович – кандидат химических наук, директор Химико-технологического института УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, научный сотрудник лаборатории координационных соединений ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН. ЧУПАХИН Олег Николаевич – академик РАН, научный руководитель ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН. КОВТУН Ольга Петровна – академик РАН, ректор УГМУ. СПАСОВ Александр Алексеевич – академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии ВГМУ.

Пандемия новой коронавирусной инфекции показала острую необходимость наличия в арсенале противовирусных средств не только вакцин, но и эффективных лекарственных химиопрепаратов. Их создание – одна из самых трудно решаемых в медицинской химии задач. И не только из-за сравнительно сложной структуры биомолекул, на которые должно быть избирательно направлено действие противовирусных веществ, но и в силу высокой изменчивости вирусов.

Хорошо известно, насколько рискованна и трудоёмка разработка инновационных лекарственных средств: по статистике из нескольких тысяч веществ-претендентов эффективность и безопасность демонстрирует только одно, которое и становится основой препарата, доводимого до регистрации. Отметим, что в активе уральской химико-фармацевтической школы академиков И.Я. Постовского и О.Н. Чупахина, одной из ста-

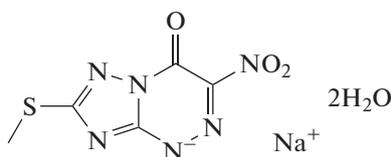


Рис. 1. Структура триазавирина

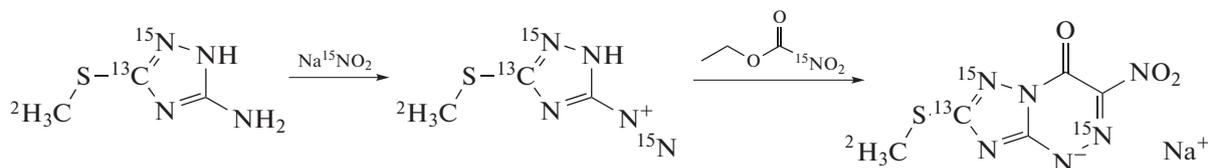
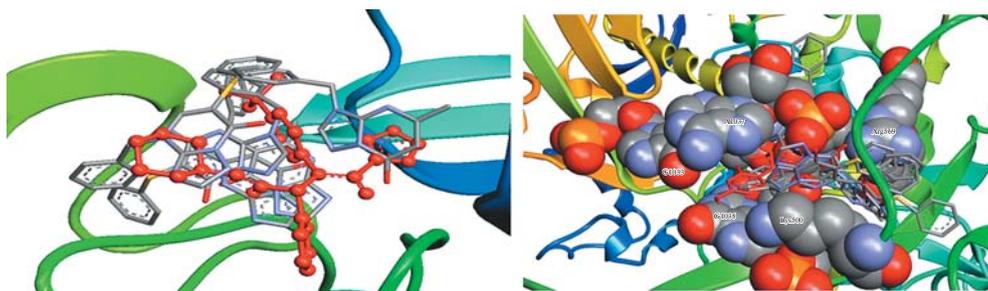
Рис. 2. Синтез триазавирина с изотопными метками ^2H , ^{13}C , ^{15}N 

Рис. 3. Молекулярное моделирование взаимодействия триазавирина и его структурных аналогов с активным центром главной протеазы 3CLpro (слева) и РНК-зависимой РНК-полимеразой RdRp (справа). Красным отмечен нативный лиганд X77 (слева) и лиганд сравнения – молнупиравир (справа)

рейших в стране, около десятка созданных лекарственных препаратов различного назначения, а также реализованных промышленных технологий их синтеза. В числе этих разработок – противовирусный препарат триазавирин (международное непатентованное наименование риамилон), имеющий широкий спектр действия (рис. 1). Основу триазавирина составляет конденсированная система 1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазина, своеобразного аза-аналога гуанина – одного из гетероциклических оснований нуклеиновых кислот. Именно гетероциклы играют в медицинской химии важнейшую роль, входя в структуру более 70% всех лекарственных средств.

Возвращаясь к пандемии COVID-19, отметим, что в 2021 г. международный журнал “Химия гетероциклических соединений” посвятил специальный выпуск борьбе с вирусными инфекциями. В нём, в частности, описан синтез триазавирина, содержащего несколько изотопных меток – с включением в структуру препарата атомов дейтерия, углерода-13 и азота-15, что создаёт уникальные возможности для изучения процессов его метаболизма и механизма действия (рис. 2) [1].

Интерес к триазавирину в период пандемии значительно возрос. Недавно в зарубежном фармацевтическом журнале опубликована обзорная статья, авторы которой связывают с триазавири-

ном определённые надежды в борьбе с COVID-19 [2]. В обзоре обсуждаются результаты 50 оригинальных научных сообщений, касающихся свойств и активности этого препарата. Приводятся, в частности, данные статьи в журнале “Current Molecular Medicine” по взаимодействию триазавирина с главной протеазой коронавируса в качестве биомимети. Согласно расчётам, препарат имеет хорошее сродство к главной протеазе SARS-CoV-2 (с энергией связывания 9.94 ккал/моль), причём его докинг к активному центру главной протеазы достигается за счёт формирования водородной связи с остатком аспарагина Asn142, а также путём электростатических взаимодействий с аминокислотными фрагментами His172, Glu166, Gly138 и Phe140 [3]. Однако в работах [4–6] отмечаются существенно более низкие значения энергии связывания триазавирина с главной протеазой коронавируса. Имеются также расчётные данные о взаимодействии триазавирина и его структурных аналогов с РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp) и главной протеазой (3CLpro), согласно которым препарат имеет хорошее сродство к этим ферментам (рис. 3)¹. Триазавирин ча-

¹ Полноцветная версия рисунка 3 доступна в электронной версии журнала “Вестник РАН” на сайте ИКЦ “Академик-книга”.

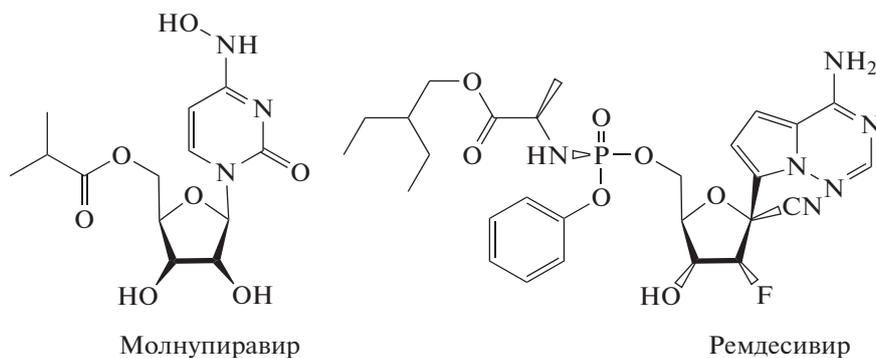


Рис. 4. Структуры нуклеозидных препаратов

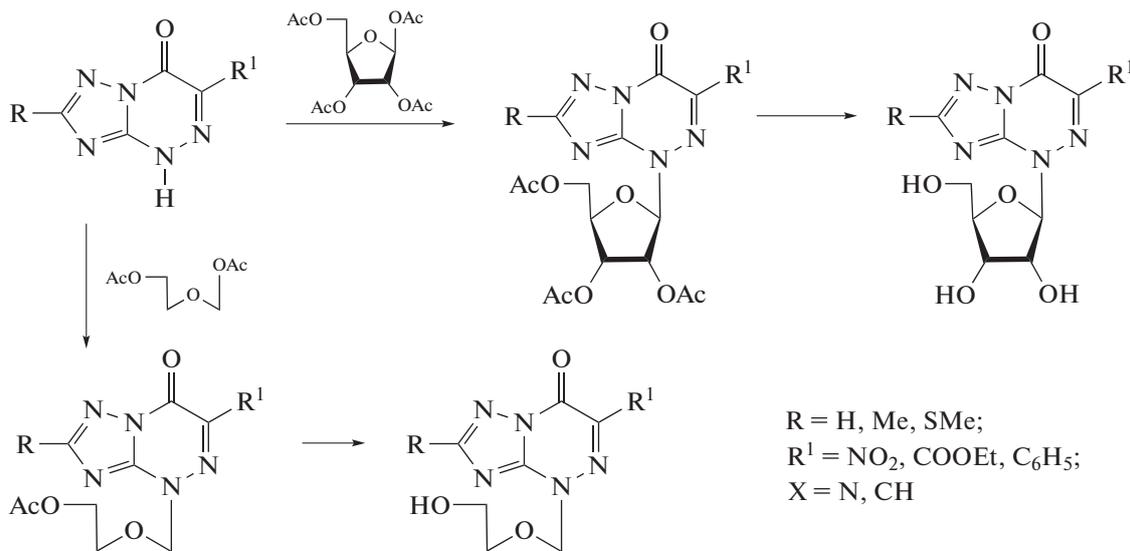


Рис. 5. Синтез нуклеозидов азолазинового ряда

сто позиционируется именно как ингибитор РНК-полимеразного комплекса и ассоциируется с фавипиравиром, молнупиравиром и ремдесивиром (рис. 4), а также с другими азагетероцическими основаниями и их нуклеозидами. В последнее время большие надежды связывают с молнупиравиром – нуклеозидным препаратом на основе N-гидроксицитидина, который разработан немецкой биофармацевтической компанией “Мерк” и рассматривается в качестве эффективного средства в отношении COVID-19.

В качестве эталона сравнения во многих исследованиях обычно упоминают ремдесивир. Этот противовирусный препарат по своей структуре является С-нуклеозидом пирроло[2,1-f][1, 2, 4]триазины. Он разрабатывался в США задолго до пандемии COVID-19, в середине 2010-х годов, для борьбы с эпидемией болезни, вызванной вирусом Эбола в Западной Африке, и позднее был репозиционирован для борьбы с коронавирусной инфекцией.

Более глубокую историю имеют работы уральских химиков по созданию оригинальных препаратов азолазинового ряда, которые оказались

активными в отношении не только различных штаммов вирусов гриппа, но и клещевого энцефалита, лихорадок Западного Нила, долины Рифт, Денге и других вирусных инфекций. Противовирусная активность азолазинов отражена в многочисленных патентах (RU2294936, RU2330036, RU2343154, RU2340614, RU2345080, RU2402552, RU2404182, RU2493158, RU2516936, RU2529487, RU2536874; ЕА 026688 (2017); ЕА 026783 (2017); US 9790277 (2017) и серии статей, охватывающих сотни веществ азолазинового ряда (см. обзор [7]) и их нуклеозидов (рис. 5) [8, 9]. О признании высокого уровня уральской химической школы свидетельствует тот факт, что в 2016 г. работы по созданию нового поколения противовирусных азолазинов были отмечены международной премией Галена.

Первый представитель семейства азолазинов – триазамирин – был зарегистрирован в реестре лекарственных средств Российской Федерации в 2014 г. (№ ЛП-002604) как средство для лечения гриппа [10]. В создании препарата важную роль сыграли известный вирусолог директор Всерос-

Таблица 1. Ингибирование выброса оксида азота и интерлейкина IL-6

Соединение	NO IC ₅₀ , мкМ	IL-6 IC ₅₀ , мкМ	Цитотоксичность МТТ СС ₅₀ , мкМ
ИОС-НС-97	15.20	2.20	47.07
ИОС-НС-98	21.12	2.18	65.60
ИОС-НС-64	18.45	15.59	49.59
Дексаметазон	23.38	2.50	97.39

сийского научно-исследовательского института гриппа Минздрава РФ академик РАН О.И. Киселёв (Санкт-Петербург), лидер уральской химической школы академик РАН О.Н. Чупахин (ИОС УрО РАН и УрФУ), коллективы Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины МО РФ (Санкт-Петербург), Вирусологического центра МО РФ (г. Сергиев Посад Московской области), а также фармацевтического завода “Медсинтез” (г. Новоуральск Свердловской области) и Уральского центра биофармтехнологий (резидент инновационного центра “Сколково”) [11–14].

За прошедшие годы существенно расширены показания к применению триазавирина (риамиловира), разрешена его безрецептурная продажа как средства для лечения не только гриппа, но и других ОРВИ, накоплены обширные данные по его применению в этиотропной терапии этих заболеваний [15], что позволило провести метаанализ рандомизированных клинических исследований препарата [16, 17]. Дана первичная оценка его эффективности в отношении новой коронавирусной инфекции, а также безопасности при клиническом применении [18–23]. Широкое распространение триазаверина в амбулаторной практике (в течение 2020–2021 гг. через аптечную сеть реализовано 3.6 млн упаковок) не выявило серьёзных побочных эффектов.

В ряде медицинских центров страны, включая Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), поликлинику № 3 Управления делами Президента РФ, Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, клинические подразделения Красноярского, Самарского и Уральского государственных медицинских университетов, а также клиническую больницу № 14 г. Екатеринбурга, накоплен значительный положительный опыт применения триазавирина в лечении пациентов с COVID-19 разной степени тяжести. Важно отметить, что высокая эффективность препарата подтверждена как при лечении больных с установленным на основе ПЦР диагнозом [18–20], так и при комбинированной терапии [21, 22], а также в целях профилактики заражения в очагах инфекции [23]. Хороший про-

филь безопасности риамиловира (триазавирина) с отсутствием побочных эффектов позволил рекомендовать этот препарат в качестве первой степени амбулаторной терапии пациентов с COVID-19, основанной на принципе множественных воздействий [21]. Следует также отметить, что в Государственном научно-исследовательском испытательном институте военной медицины (Санкт-Петербург) получены экспериментальные данные об эффективности триазавирина в экспериментах на заражённых вирусом SARS-CoV-2 сирийских хомяках [24]. Эффективность и безопасность триазавирина оценивалась также в клинических учреждениях Харбина [25]. В методических указаниях академика Яна Баофена (Харбинский медицинский университет, КНР) отмечается защитный эффект препарата, его способность угнетать воспалительный процесс и сокращать время выздоровления.

Триазабирин наряду с фавипиравиром входит в стандарт лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооружённых Сил РФ, в клинические протоколы лечения, действующие в медучреждениях Москвы, а также в амбулаторных условиях на дому (согласно приказу Департамента здравоохранения г. Москвы № 1131 от 01.10.2020).

В Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии “Вектор” Роспотребнадзора (пос. Кольцово Новосибирской области) ведётся поиск новых активных молекул на основе клеточной тест-системы с учётом виртуального скрининга оригинальных соединений азолазинового семейства с использованием в качестве мишеней как главной протеазы, так и РНК-полимеразы. Химики УрФУ и ИОС УрО РАН подготовлена библиотека соединений азолазинового ряда (более 100 веществ), часть которой протестирована в ГНЦ ВБ “Вектор”. В экспериментах *in vitro* на клеточной культуре выявлен ряд веществ, проявляющих активность в отношении коронавируса. С целью поиска соединений-лидеров выполнено компьютерное моделирование взаимодействия азолазинов с двумя ключевыми биомишенями.

Необходимо отметить, что сегодня исключительно важно создание не только новых противовирусных препаратов, но и средств купирования таких нежелательных постковидных явлений, как цитокиновый шторм, тромбоцитопения и других осложнений. В этой связи, на наш взгляд, заслуживают внимания результаты, полученные в Волгоградском государственном медицинском университете под руководством академика РАН А.А. Спасова, по ингибированию процесса выброса оксида азота, а также интерлейкина IL-6. В ряду новых производных пиримидинов и триазолопиримидинов выявлены эффективные ингибиторы цитокинового шторма, проявляющие активность на уровне известного препарата декса-

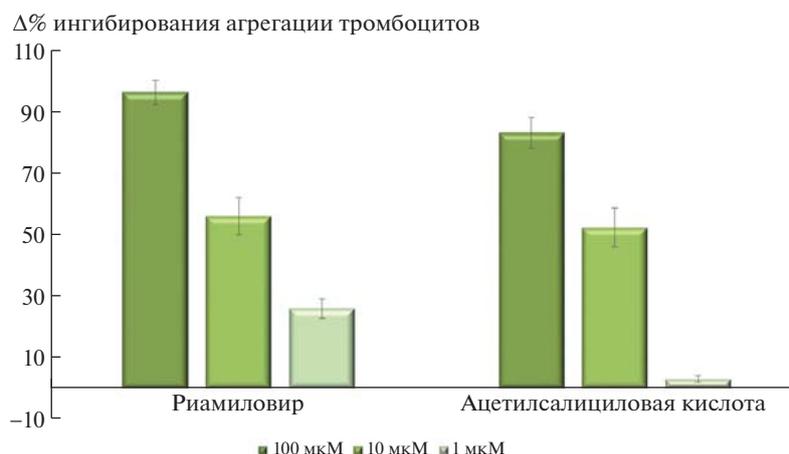


Рис. 6. Антиагрегантная активность ацетилсалициловой кислоты и риамилловира в концентрациях 100; 10 и 1 мкМ на модели АДФ-индуцированной (5 мкМ) агрегации тромбоцитов в присутствии липополисахарида

метазона, причём эти вещества не вызывают иммунодепрессии (табл. 1).

Ещё одно интересное наблюдение сделано при изучении действия триазавирина в условиях гиперцитокинемии. В опытах на интактных животных выявлена антиагрегантная активность препарата, которая в указанных условиях увеличивалась в 2.2 раза. Отсюда можно сделать вывод, что он проявляет антиагрегантное действие в опытах *in vitro* только при активации макрофагов липополисахаридом, а в опытах *in vivo* подавляет агрегацию тромбоцитов без такой активации и в условиях гиперцитокинемии. Полученные данные позволяют полагать, что антиагрегантный эффект триазавирина может иметь положительное действие при вирусной инфекции (рис. 6) [26]. По нашему мнению, вновь выявленные свойства препарата будут содействовать его более широкому применению в медицинской практике.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Государственного фонда естественных наук Китая в рамках научного проекта № 20-53-55003.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shestakova T.S., Deev S.L., Khalymbadzha I.A. et al. Antiviral drug Triazavirin, selectively labeled with ^2H , ^{13}C , and ^{15}N -stable isotopes. Synthesis and properties // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2021. V. 57(4). P. 479–482.
2. Malík I., Čížmárik J., Kováč G., Pecháčková M. Triazavirin might be the new hope to fight Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *Čes. slov. Farm.* 2021. V. 70. P. 18–25.
3. Shahab S., Sheikhi M. Triazavirin – Potential Inhibitor for 2019-nCoV Coronavirus M Protease: A DFT Study // *Current Molecular Medicine*. 2021. V. 21(8). P. 645–654.
4. Ibrahim M.A.A., Abdelrahman A.H.M., Allemailem K.S. et al. In Silico Evaluation of Prospective Anti-COVID-19 Drug Candidates as Potential SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors // *Protein Journal*. 2021. V. 40(30). P. 296–309.
5. Ercan S., Çınar E. A molecular docking study of potential inhibitors and repurposed drugs against SARS-CoV-2 main protease enzyme // *J. Indian Chem. Soc.* 2021. V. 98(3). Article number 100041.
6. Chtita S., Belhassan A., Aouidate A. et al. Discovery of Potent SARS-CoV-2 Inhibitors from Approved Antiviral Drugs via Docking and Virtual Screening // *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2021. V. 24(3). P. 441–454.
7. Rusinov V.L., Ulomskii E.N., Chupakhin O.N., Charushin V.N. Azolo[5,1-c]-1,2,4-triazines as a new class of antiviral compounds // *Russian Chemical Bulletin*. 2008. V. 57(5). P. 985–1014.
8. Chupakhin O.N., Deev S.L., Shestakova T.S. et al. Non-natural nucleosides based on 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ones // *Heterocycles*. 2010. V. 80 (2). P. 1149–1163.
9. Khalymbadzha I.A., Shestakova T.S., Subbotina J.O. et al. Synthesis of acyclic nucleoside analogues based on 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ones by one-step Vorbruggen glycosylation // *Tetrahedron*. 2014. V. 70 (6). P. 1298–1305.
10. Деева Э.Г., Русин В.Л., Чарушин В.Н. и др. Противовирусный препарат Триазавирин®: от скрининга до клинических испытаний // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014. № 2. С. 144–151.
11. Киселёв О.И., Деева Э.Г., Мельникова Т.И. и др. Новый противовирусный препарат Триазавирин: результаты II фазы клинических испытаний // *Вопросы вирусологии*. 2012. Т. 57. № 6. С. 9–12.

12. *Karpenko I., Deev S., Kiselev O. et al.* Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel Azolo-1,2,4-triazine-derived inhibitor of influenza A and B virus replication // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010. V. 54 (5). С. 2017–2022.
13. *Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и др.* Исследование противовирусной активности триазавирина в отношении вируса гриппа А (H5N1) в культуре клеток // *Антибиотики и химиотерапия*. 2007. Т. 52. № 11–12. С. 18–20.
14. *Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л. и др.* Оценка токсичности нового отечественного противовирусного химиопрепарата триазаваирин // *Антибиотики и химиотерапия*. 2012. Т. 57. № 11–12. С. 8–10.
15. *Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Андропова Н.В. и др.* Изучение эффективности противовирусных препаратов (Умифеновир, Триазаваирин) против острых респираторных вирусных инфекций // *Казанский медицинский журнал*. 2018. Т. 99. № 2. С. 215–223.
16. *Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А. и др.* Метаанализ рандомизированных клинических испытаний эффективности Риамиловира в этиотропной терапии гриппа // *Антибиотики и химиотерапия*. 2021. Т. 66. № 5–6. С. 58–71.
17. *Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А. и др.* Метаанализ рандомизированных клинических испытаний эффективности Риамиловира в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции // *Антибиотики и химиотерапия*, 2021. Т. 66. № 5–6. С. 48–57.
18. *Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С. и др.* Практический опыт применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести // *Антибиотики и химиотерапия*. 2020. Т. 65. № 7–8. С. 27–30.
19. *Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В. и др.* Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 // *Антибиотики и химиотерапия*. 2020. Т. 65. № 11–12. С. 16–21.
20. *Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю.* Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 // *Антибиотики и химиотерапия*. 2021. Т. 66. № 1–2. С. 33–37.
21. *Зыков К.А., Синицын Е.А., Рвачева А.В. и др.* Обоснование нового алгоритма амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий // *Антибиотики и химиотерапия*. 2021. Т. 66. № 3–4. С. 49–61.
22. *Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В. и др.* Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19 // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93. № 3. С. 290–294.
23. *Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю.* Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93. № 4. С. 435–439.
24. *Ченур С.В., Смирнова А.В., Кириенко А.Н. и др.* Исследование активности препарата Риамиловир в отношении инфекции SARS-CoV-2 на сирийских хомяках // *Антибиотики и химиотерапия*. 2021. Т. 66. № 7–8. С. 13–19.
25. *Wu X., Yu K., Wang Y. et al.* Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: A pilot randomized controlled trial // *Engineering*. 2020. V. 10. P. 1185–1191.
26. *Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Сиротенко В.С. и др.* Антиагрегантная активность Риамиловира в условиях интоксикации липополисахаридом // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022. Т. 173. № 1. С. 51–56.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ
ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ COVID-19

© 2022 г. В. В. Грибова^{a,*}, Ю. Н. Кульчин^{a,**}, М. В. Петряева^{a,***},
Д. Б. Окунь^{a,****}, Р. И. Ковалёв^{a,b,*****}, Е. А. Шалфеева^{a,*****}

^a Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток, Россия

^b Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

*E-mail: gribova@iacp.dvo.ru

**E-mail: kulchin@iacp.dvo.ru

***E-mail: margaret@iacp.dvo.ru

****E-mail: okdm@iacp.dvo.ru

*****E-mail: koval-995@mail.ru

*****E-mail: shalf@iacp.dvo.ru

Поступила в редакцию 07.02.2022 г.

После доработки 11.02.2022 г.

Принята к публикации 09.04.2022 г.

В статье рассматриваются проблемы разработки электронных сервисов помощи врачам в диагностике и лечении COVID-19. Анализируются существующие системы такого назначения, формулируются требования к ним. Авторами предложена архитектура интеллектуальной медицинской системы поддержки принятия решений, описаны основные принципы её разработки с использованием онтолого-ориентированного подхода. Показаны уникальные возможности системы, описаны информационные и программные компоненты, входящие в её состав.

Ключевые слова: онтология, база знаний, система поддержки принятия врачебных решений, облачные технологии, медицинская информатика.

DOI: 10.31857/S0869587322080047

Проблема ранней дифференциальной диагностики и назначения персонализированного лечения COVID-19 не потеряла своей актуальности

ГРИБОВА Валерия Викторовна – член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, научный руководитель лаборатории интеллектуальных систем ИАПУ ДВО РАН. КУЛЬЧИН Юрий Николаевич – академик РАН, научный руководитель ИАПУ ДВО РАН, заместитель председателя ДВО РАН. ПЕТРЯЕВА Маргарита Вячеславовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории интеллектуальных систем ИАПУ ДВО РАН. ОКУНЬ Дмитрий Борисович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории интеллектуальных систем ИАПУ ДВО РАН. КОВАЛЁВ Роман Игоревич – аспирант ДФУ, научный сотрудник лаборатории интеллектуальных систем ИАПУ ДВО РАН. ШАЛФЕЕВА Елена Арсеньевна – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории интеллектуальных систем ИАПУ ДВО РАН.

и спустя два года после начала пандемии, более того, она приобретает всё большую значимость [1]. По сравнению со многими другими группами заболеваний, которые изучаются на протяжении длительного времени, имеют большую доказательную базу, методы лечения COVID-19 проходят стадию формирования [2]. Появляются новые штаммы, знания о которых пока недостаточны, схемы лечения часто изменяются в силу их несовершенства (с марта 2020 г. по декабрь 2021 г. в России выпущено 13 версий клинических рекомендаций).

Новые штаммы SARS-Cov-2 обнаруживаются в популяции неожиданно, непредсказуемо, их детальное изучение требует времени, а оно в дефиците, потому что появление каждого нового варианта вируса сопряжено с необходимостью принятия срочных мер диагностики и лечения. Следует отметить, что дифференциальная диагностика

вирусных заболеваний достаточно сложна, сопровождается большим числом врачебных ошибок (согласно статистике, до 30%), поскольку многие такие патологии имеют сходную симптоматику. В случае COVID-19 ситуация усугубляется тем, что из-за масштабов эпидемии в процесс диагностики и лечения вынужденно вовлекаются врачи разных профилей, в том числе и не обладающие специальными знаниями в области вирусных инфекций, к тому же принимающие решения на основе неполной информации. Помочь в диагностике и лечении такого класса заболеваний, существенно снизить процент ошибок врача [3, 4] способны, как отмечается во многих литературных источниках, интеллектуальные системы поддержки принятия врачебных решений. Описанию основных принципов, архитектуры, информационного и программных компонентов системы, направленной на дифференциальную диагностику и лечение COVID-19, посвящена настоящая статья.

Ограничения технологий разработки систем поддержки врачебных решений. Появление COVID-19 привело к созданию разработчиками новых и обновлению существовавших в этой области программных продуктов. В результате медицинское сообщество получило доступ к множеству сервисов, в их числе российский коронавирусный калькулятор [5], klinica.com [6], mayoclinic [7], health.mail.ru [8], электронный ассистент MeDiCase [9], WML Symptom Checker [10], Infermedica [11], Isabel [12], Botkin.AI [13], нейросеть определения COVID-19 по звуку кашля [14], WebMD [15] и другие. Особо отметим появившийся первым, в марте 2020 г., сервис дифференциальной диагностики и назначения лечения на платформе Med-IACaaS [16].

В числе важных критериев оценки или классификации программных средств, нацеленных на раннюю диагностику COVID-19 и его лечение, выделим следующие:

- целевая аудитория (пациенты или врачи), а также поддерживаемые этапы врачебного процесса;
- уровень и детализация описания пациента;
- количество анализируемых патологий;
- объяснимость предлагаемых гипотез;
- источники знаний и возможности их накопления;
- интеграция с электронной медицинской картой.

Рассмотрим подробнее каждый из этих шести критериев.

Целевая аудитория: пациенты или врачи. Большинство доступных сервисов рассчитаны на пациентов, их основная задача — по набору достаточно простых признаков помочь определить ве-

роятность некоторого состояния и генерировать полезные рекомендации. Не более 30% доступных интернет-сервисов полезны не только пациентам, но и врачам. Лишь единичные предназначены исключительно для врачей, однако поддержка принятия решения всего комплекса задач, стоящих перед врачом (диагностика, методы лечения, оценка рисков и т.д.), в полной мере не реализована ни в одном из них.

Уровень и детализация описания пациента: только жалобы, учёт объективных исследований, учёт динамики симптомов. Сервисы для пациентов используют упрощённый набор входящей информации, как правило, статической, почти всегда основаны на жалобах больных и не предлагают объективного расследования. Часто предлагается опрос по запрограммированному сценарию, начиная от первого главного симптома (жалобы). Внесение результатов каких-либо измерений и лабораторных исследований встречается редко. Возможность добавлять признаки заболевания в процессе взаимодействия с сервисом — тоже редкая опция. Использование результатов инструментальных исследований применяется в нейросетевых алгоритмах, но они позволяют анализировать только снимки (иногда звук кашля). Единичные сервисы предоставляют средства описания истории развития заболевания.

Количество анализируемых патологий. Некоторые сервисы поддерживают анализ одной патологии [5, 14, 17], большинство — от десятков до сотен [11, 12, 15].

Объяснимость предлагаемых гипотез: отсутствие, перечисление типичных симптомов, детализированное объяснение. Там, где поддержка решения осуществляется не в профилактических целях, а с целью выбора тактики лечения, особенно персонифицированного (в том числе оперативного вмешательства), врачу необходимо объяснение ожидаемых исходов. Для сервисов, реализованных на основе методов машинного обучения, характерно отсутствие обоснования решений (WML.SymptomChecker, WebMD, Isabel). Для сервисов, использующих знания, объяснение может генерироваться. Например, сервис Infermedica по каждому диагнозу из сформированного списка даёт объяснение в виде лаконичных лексических конструкций, например такого вида: “Грипп. Умеренные доказательства — наличие симптомов: быстрое сердцебиение, головная боль, сухой кашель”. Полезное детализированное объяснение способны выдавать в основном системы поддержки врачебных решений на основе онтологических знаний.

Источники знаний и возможности их накопления: научно-популярная литература, профессиональное сообщество, доступные данные из практики. Большинство доступных сервисов предла-

гают один самый распространённый вариант проявления заболевания, что больше похоже на сведения из научно-популярных литературных источников, чем на оценки экспертов (health.mail.ru, WebMD), некоторые сообщают, что использовали знания профессиональных врачей (Infermedica, MeDiCase). Помимо этого добавляются алгоритмы статистического анализа и расчёта вероятности события, математические модели представления пациентов для диагностики (klinica.com, Botkin.AI). Большинство доступных сервисов обновляются редко, в базу добавляется лишь новое заболевание, а не варианты его проявлений. Однако на некоторых сервисах присутствует обещание постоянного развития ресурса за счёт механизмов накопления новой информации и дальнейшего её использования (klinica.com).

Интеграция с электронной медицинской картой (ЭМК). Большинство сервисов реализованы как отдельные программы, и от пользователя требуется онлайн заполнение формы: внесение результатов анализов, метрик и т.д. Одни разработчики утверждают, что у них есть возможность встроить эти результаты в медицинские информационные системы, другие – что имеют компонент анализа текста из ЭМК (Webiomed – WML.Symptom-Checker, klinica.com). Одна из проблем интеграции сервисов с электронной медицинской картой – наличие в каждом них собственного ограниченного набора названий (и вариантов значений) симптомов и других признаков, часто с неоднозначным смыслом. Единый медицинский классификатор или терминологическая база при этом не используются.

Как упоминалось, в настоящее время научными коллективами в России и за рубежом активно ведутся исследования по созданию систем поддержки принятия решений для практикующих врачей. Большая часть этих работ связана с анализом изображений (как правило, компьютерных томограмм). Анализ изображений служит важной составляющей процесса диагностики, но для того чтобы она была точной и, как следствие, сопровождалась правильным лечением, необходим учёт клинических данных, таких как жалобы, лабораторные исследования, анамнез жизни и т.д. Имеющиеся системы поддержки принятия решений на основе анализа клинических данных используют упрощённые модели знаний (без учёта нечёткой информации, развития заболевания во времени), а также не проводят дифференциальную диагностику (по форме, степени тяжести) и назначение персонализированного лечения в соответствии с клиническими рекомендациями, не выдают детализированного объяснения предлагаемых воздействий. Ниже описывается инновационное решение на основе онтологического подхода для поддержки ранней диагностики,

дифференциальной диагностики заболеваний, назначения лечения.

Основные принципы создания и архитектура интеллектуальной системы. Лечебно-диагностический процесс состоит из нескольких основных этапов [18]: предварительная диагностика; лечение на основе предварительного диагноза, симптомов, тяжести состояния пациента; дифференциальная диагностика с учётом формы и стадии заболевания; коррекция лечения на основе точного диагноза и его мониторинг.

На этапе предварительной диагностики осуществляется поиск диагностических гипотез (возможных заболеваний): сбор и анализ анамнеза пациента, анализ и уточнение жалоб, объективное исследование. На этом этапе интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений (ИСППВР) должна помочь врачу поставить предварительный диагноз, проанализировав все возможные варианты, а также выдать рекомендации по проведению лабораторных и инструментальных исследований с учётом предварительного диагноза.

Задача ИСППВР до получения результатов лабораторных и инструментальных исследований – по жалобам пациента и итогам его объективного осмотра назначить первоначальное лечение, принимая во внимание сопутствующие заболевания, аллергологический анамнез, возраст и т.д. Затем проводится точная диагностика, в случае необходимости – дополнительные исследования, коррекция первоначальных назначений. ИСППВР может помочь врачу в постановке диагноза, правильном выборе препаратов и их комбинации, режимов дозировки, определении продолжительности приёма каждого препарата, а также составлении плана мониторинга состояния пациента. Именно эти задачи часто решаются с ошибками.

С учётом описанной функциональности, которую должна поддерживать ИСППВР, и особенностей заболевания, выделим следующие требования к системе [19]:

- быстрое развёртывание (знания о диагностике и лечении постоянно обновляются);
- поддержание всех упомянутых выше этапов лечебно-диагностического процесса на основе данных электронной медицинской карты;
- соответствие диагностики и назначенного лечения клиническим рекомендациям Минздрава РФ;
- генерация детализированного объяснения, понятного врачам, то есть с использованием общепринятой терминологии;
- реализация системы как облачного сервиса (любое обновление доступно сразу всем пользователям);

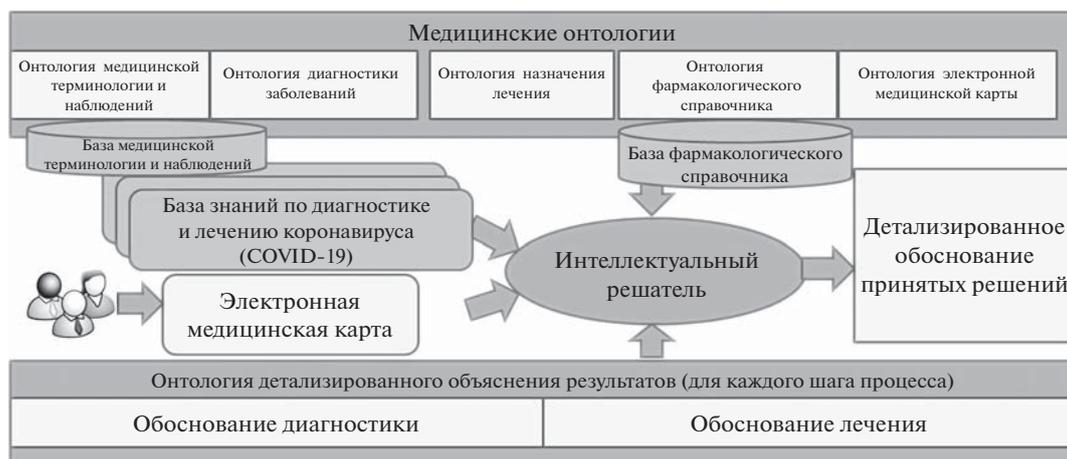


Рис. 1. Архитектура интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений

- модифицирование, расширение свода знаний должны осуществлять медицинские специалисты.

Для реализации указанных требований и обеспечения функциональности нами предлагается архитектура, схематично иллюстрируемая рисунком 1. Система реализована на основе онтологических баз знаний [20], формируемых экспертами при участии редакторов. В числе основных «Онтология знаний о диагностике заболеваний», «Онтология знаний о лечении заболеваний», «Онтология фармакологического справочника». Для описания знаний используются «База медицинской терминологии и наблюдений» и «База фармакологического справочника». Интеллектуальный решатель, управляемый онтологиями, генерирует детализированное объяснение, опираясь на данные электронной медицинской карты, также формируемой на основе онтологии.

Компонент дифференциальной диагностики COVID-19. Для решения диагностических задач на медицинском портале облачной платформы IASaaS [21] были размещены в качестве информационных ресурсов уже упоминавшаяся «Онтология знаний о диагностике заболеваний», «База знаний о вирусных заболеваниях», а также программные компоненты, обеспечивающие обработку данных: «Интеллектуальный решатель задач диагностики и дифференциальной диагностики», «Сервис для ввода электронной медицинской карты».

«Онтология знаний о диагностике заболеваний» соответствует современным диагностическим стандартам и уровню медицинских знаний, описывает клиническую картину во временной динамике патологического процесса, а также воздействие лечебных мероприятий и других событий на его проявления [22]. Каждое заболевание представлено альтернативными симптомоком-

плексами (в их состав входят комплекс жалоб пациента и объективного исследования, комплекс лабораторных и инструментальных исследований), необходимыми условиями возникновения патологии, причинами, факторами риска и детализацией диагноза. Эта последняя включает в себя описание элементов клинической классификации по форме, варианту, степени тяжести, стадии и т.п. и представляет собой набор признаков (или симптомокомплекс), позволяющий уточнить основной диагноз, вероятность осложнений или функциональных нарушений. Используемая онтология даёт медицинским экспертам возможность формировать базы знаний заболеваний со всеми вариантами значений симптомов во все периоды течения болезни. Фрагмент онтологии представлен на рисунке 2.

«База знаний о вирусных заболеваниях» содержит описание COVID-19, гриппа, парагриппа, многочисленных инфекций (острой респираторной, аденовирусной, риновирусной и других). Она сформирована в соответствии с онтологией, определяющей используемые в медицинской диагностике причинно-следственные связи заболеваний с динамикой внешних проявлений [23] и согласно клиническим рекомендациям и методическим руководствам Минздрава РФ [5, 14, 24]. Описание каждого заболевания включает в себя код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), причины, факторы риска, необходимое условие или событие, которое привело к возникновению заболевания, ряд симптомокомплексов и детализацию диагноза. Необходимость группировать симптомокомплексы диктуется клиническими особенностями течения заболевания у разных категорий пациентов: детей, взрослых, лиц пожилого и старческого возраста, беременных женщин, спортсменов, а также частотой атипичных форм болезней. Deta-

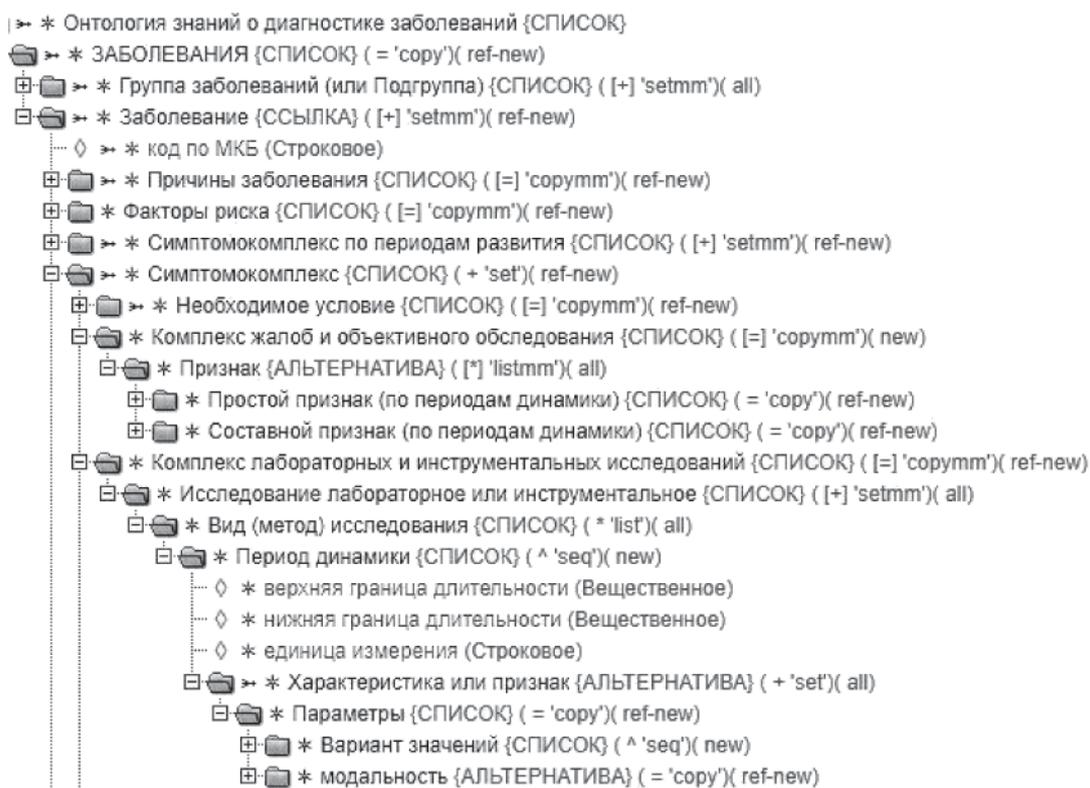


Рис. 2. Скриншот “Онтологии знаний о диагностике заболеваний”

лизация диагностирования COVID-19 описана согласно клиническим классификациям: степень тяжести, степень поражения лёгких (на основании КТ), степень дыхательной недостаточности (по сатурации, SpO₂; по газометрическим данным; по клиническим данным), варианты течения, осложнения и т.д.

Принцип работы ИСППВР. Пользователь вносит общие сведения о пациенте, перечень жалоб и данные объективного исследования, зафиксированные в электронной медицинской карте, и запускает процесс первичной диагностики. Система ведёт поиск, формирует несколько гипотез предварительного диагноза и предлагает их пользователю. Для подтверждения любой из них необходимо внести дополнительные данные.

Сформированный системой предварительный диагноз вносится пользователем в ЭМК. Результат она объясняет путём генерации необходимых, характерных и возможных признаков. Затем можно перейти к рекомендациям по лечению или продолжить второй этап диагностики для формирования окончательного диагноза. После внесения данных лабораторных и инструментальных исследований, предложенных системой, идёт процесс дифференциальной диагностики, исключающий заболевания со сходными симптомами, но неподходящие по каким-либо призна-

кам, что в итоге приводит пользователя к единственно вероятной гипотезе. После введения основного диагноза в ЭМК система формирует полный развёрнутый клинический диагноз с детализацией.

Окончательным результатом работы системы становится структурированный отчёт. В его формате, согласованном со специалистами, группируются результаты в зависимости от их важности. Отчёт предоставляет указание на анализируемую ЭМК, подтверждённые для неё гипотезы (одну либо более одной при сочетанной патологии), гипотезы опровергнутые и рассматриваемые при дальнейшем анализе.

Компонент назначения лечения COVID-19. При разработке компонента назначения лечения была поставлена цель максимально соответствовать методическим рекомендациям по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции с учётом персональных клинических проявлений и тяжести заболевания. Для её достижения, с учётом описанных выше требований к системе, были разработаны информационные компоненты: “Онтология фармакологического справочника” с возможностью описания сочетаемости лекарственных средств, “Онтология знаний о лечении заболеваний”, позволяющая описать различные модели, схемы медикаментозной терапии с учё-

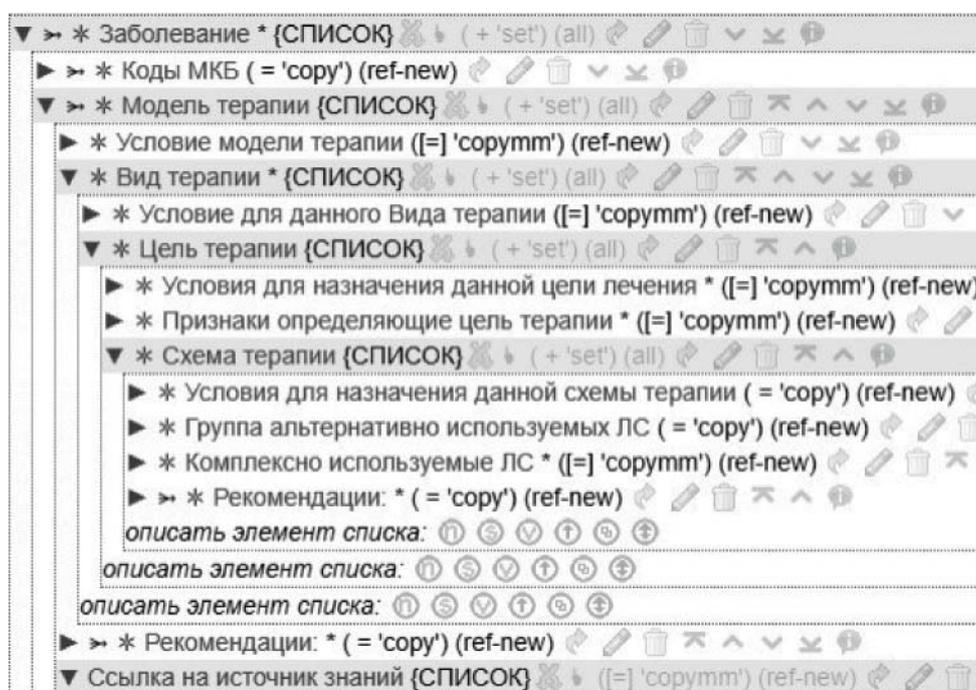


Рис. 3. Фрагмент онтологии базы знаний о лечении заболеваний, размещённой на облачной платформе IASaaS (скриншот)

том персональных данных пациента, особенностей клинической картины с возможностью мониторинга медикаментозной терапии и контроля состояния пациента. На основе этих онтологий созданы соответствующие информационные ресурсы, позволяющие формировать современные представления о лечении COVID-19.

Онтология фармакологического справочника. В настоящее время имеется множество доступных фармакологических справочников цифрового и бумажного формата, в которых фигурирует более 4000 наименований лекарственных средств. Их структура в целом идентична и состоит из набора полей, каждое из которых представлено в текстовом формате. Среди них такие ключевые для назначения лечения поля, как фармакологические свойства, фармакологическое действие, противопоказания, способ применения и дозы, взаимодействие с другими лекарственными средствами и др. Разработанная онтология фармакологического справочника предназначена для описания в формальном, а не текстовом виде всех необходимых структурных единиц лекарственного средства [23]. Онтология позволила сгенерировать базу знаний, включающую в себя 8000 понятий. Все они структурированы согласно классическим представлениям клинической медицины о лекарственном средстве и позволяют прежде всего на основании клинических рекомендаций формировать базы о лечении заболеваний — не только COVID-19, но и других социально значи-

мых патологий — гастроэнтерологических, кардиологических и некоторых вирусных.

Онтология знаний о лечении заболеваний включает в себя описание конкретной патологии, содержащее код МКБ, модель, вид, цель, схему терапии и рекомендации (рис. 3). Схема терапии содержит условие для её назначения, группы альтернативно и комплексно используемых лекарственных средств. Термин “вид терапии” объединяет целый класс понятий: этиотропную, патогенетическую, симптоматическую, эмпирическую и другие виды терапии. Термин “цель терапии” объединяет гемостатическую, противорвотную, противозудную, дезинтоксикационную или муколитическую терапию. Термин “схема терапии” определяет перечень действующих веществ, их сочетания, режим приёма и дозировки лекарственных средств для оптимального лечения заболевания (рис. 4).

Один из необходимых этапов формирования объёма и последовательности терапии — выполнение определённых условий. Условие может состоять как и из одного блока критериев, так и из нескольких, соединённых логическими связями. На каждый блок критериев можно наложить дополнительное ограничение, правило выбора. Под клиническим критерием подразумеваются всевозможные наблюдения пациента, результаты анализов, осмотров, коды МКБ. Критерий может быть как простым, так и состоять из некоторого

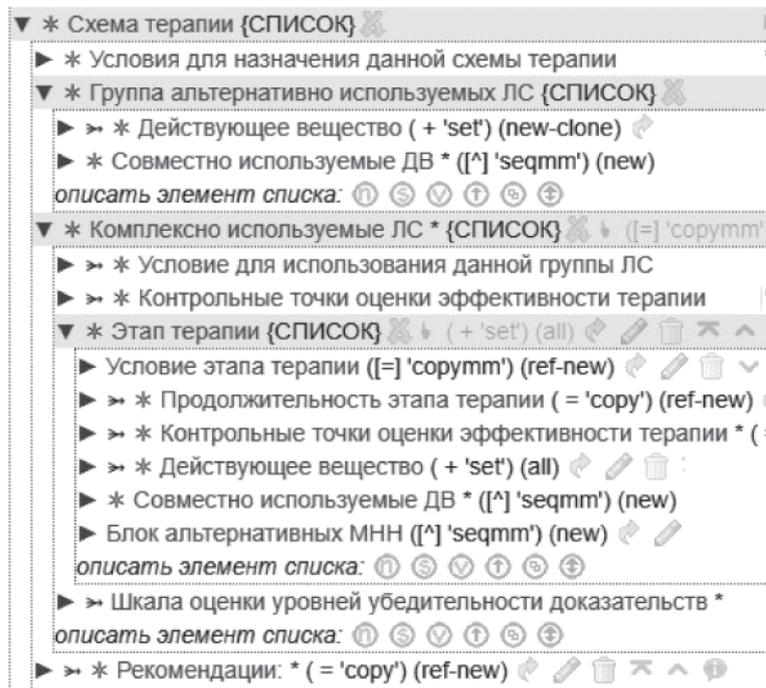


Рис. 4. Фрагмент онтологии базы знаний о лечении заболеваний “Схема терапии”, размещённой на облачной платформе IACPaaS (скриншот)

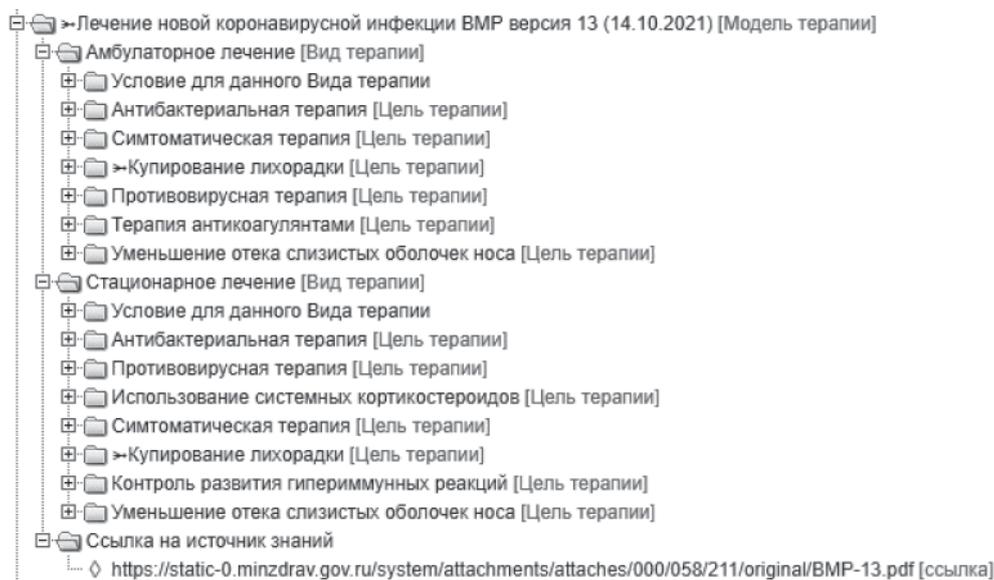


Рис. 5. Фрагмент базы знаний о лечении новой коронавирусной инфекции, размещённой на облачной платформе IACPaaS (скриншот)

набора характеристик, на которые можно наложить отдельное правило.

На основании онтологии была сформирована база знаний о лечении COVID-19. В качестве их источника использовались временные методические рекомендации по профилактике, диагности-

ке и лечению новой коронавирусной инфекции (рис. 5). Знания о лечении данного заболевания представлены в строгом соответствии с Временными методическими рекомендация Минздрава РФ (версия 13) и строго дифференцированы по видам терапии: “Амбулаторное лечение”, “Ста-

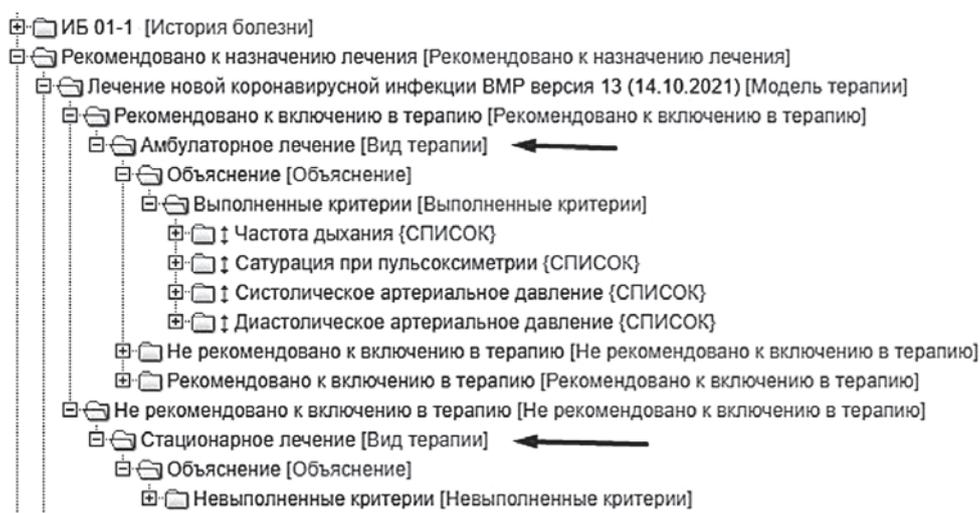


Рис. 6. Генерация рекомендаций, соответствующих амбулаторному лечению (скриншот)

ционарное лечение”. Дифференциация производится в процессе анализа клинических данных, занесённых в ЭМК.

В ходе анализа клинических данных пациента комплекс назначения лечения генерирует рекомендации проведения медикаментозной терапии в соответствии с критериями её целей, схем, предоставлением перечня возможных лекарственных средств и правил их использования (рис. 6). Описание способа применения рекомендуемого лекарственного средства полностью соответствует общепринятым нормам и включает в себя расшифровку разовой дозировки, кратность приёма, формы выпуска, продолжительности лечения.

* * *

Предлагаемая нами интеллектуальная система поддержки врачебных решений в дифференциальной диагностике и лечении COVID-19 обладает следующими основными особенностями, принципиально отличающими её от аналогов:

- система проводит дифференциальную диагностику заболевания и назначение лечения в соответствии с клиническими рекомендациями (на основе онтологических баз знаний);
- модель медицинского знания имеет семантическое представление, наличие специализированного редактора обеспечивает возможность вносить знания и корректировать их экспертам предметной области;
- пополнение базы знаний по диагностике новых штаммов заболевания, а также методам лечения не требует программирования;
- система выдаёт рекомендации по дополнительному обследованию, если введённых данных недостаточно для принятия решений;

- модель медицинского знания (онтология, по которой формируется база знаний) соответствует современным представлениям в области медицины, содержит средства для описания нечёткости (модальности) признаков, их развития во времени, формирования альтернативных симптомокомплексов для различных методов диагностики, назначения методов лечения в соответствии с клиническими рекомендациями и учётом персональных характеристик пациента, тяжести заболевания;

- все предложенные системой решения имеют детализированные объяснения;
- система является облачным сервисом.

Оболочка предложенной ИСППВР использовалась при реализации системы диагностики и лечения COVID-19 методами традиционной китайской терапии в КНР для оперативного применения врачами в разгар эпидемии (февраль—март 2020 г.) [25]. Система была реализована на китайском языке (совместно с китайскими специалистами) по просьбе Ассоциации неправительственных медицинских учреждений Китая. Опыт показал, что разработка отвечает всем сформулированным требованиям и может успешно применяться во врачебной практике. В настоящее время совместно со специалистами обсуждается вопрос о проведении её клинических испытаний в медицинских учреждениях России.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научных проектов № 20-07-00670 А и № 19-29-01077.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Казанцев А.Н., Черных К.П., Хацимов К.А., Багдавадзе Г.Ш.* Накопленный опыт лечения COVID-19. Собственные наблюдения и мировые данные. Обзор литературы // Медицина в Кузбассе. 2021. Т. 20. № 2. С. 20–28.
2. *Томи Р., Асгари Н., Хаджихейдари А. и др.* Пандемия COVID-19: систематический обзор современных данных // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10. № 4. С. 655–663.
3. *Федосеев Г.Б.* Врачебные ошибки: характер, причины, последствия, пути предупреждения // Терапия. 2018. № 5. С. 109–115.
4. *Махамбетчин М.М.* Врачебные ошибки: причины, анализ и предупреждение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
5. В России создана нейросеть для диагностики COVID-19. https://www.cnews.ru/news/top/2020-12-15_sozdana_otechestvennaya_nejroset (дата обращения 15.11.2021).
6. SymptomChecker. <https://klinica.com.ua/symptom-checker/> (дата обращения 15.11.2020).
7. SymptomChecker. <https://www.mayoclinic.org/symptom-checker/select-symptom/itt-20009075> (дата обращения 15.11.2021).
8. Карта симптомов. <https://health.mail.ru/symptoms/> (дата обращения 15.11.2021).
9. MeDiCase. Искусственный интеллект для дистанционной диагностики и мониторинга заболеваний. <https://medicase.pro/> (дата обращения 15.11.2021).
10. Поддержка принятия врачебных решений Webiomed.DHRA. <https://webiomed.ai/products/webiomed-dhra/> (дата обращения 15.11.2021).
11. Symptomate. <https://symptomate.com/diagnosis/> (дата обращения 15.11.2021).
12. Isabel. <https://isabelhealthcare.com/> (дата обращения 15.11.2021).
13. Dicom AI Viewer Botkin Oncore. Профессиональный DICOM-вьюер с функционалом искусственного интеллекта. <https://botkin.ai/dicom-ai-viewer-botkin-oncore/> (дата обращения 15.11.2021).
14. Acoustery a health monitoring system based on the analysis of your cough, voice and breath. <https://acoustery.com/#about> (дата обращения 15.11.2021).
15. WebMD Symptom Checker. <https://symptoms.webmd.com/> (дата обращения 15.11.2021).
16. Платформа по диагностике и лечению коронавируса COVID-2019. <https://symptoms.webmd.com/> (дата обращения 15.11.2021).
17. Stop COVID. <https://www.sberbank.ru/promo/eco/covid> (дата обращения 15.11.2021).
18. *Щучка Т.А., Добрин А.В.* Подходы к разработке систем поддержки принятия решений в лечебно-диагностическом процессе // Modern Science. 2021. № 5–4. С. 310–311.
19. *Гаврилова Т.А., Страхович Э.В.* Визуально-аналитическое мышление и интеллект-карты в онтологическом инжиниринге // Онтология проектирования. 2020. Т. 10. № 1. С. 87–99.
20. *Gribova V.V., Kleshchev A.S., Moskalenko F.M., Timchenko V.A.* A Model for Generation of Directed Graphs of Information by the Directed Graph of Metainformation for a Two Level Model of Information Units with a Complex Structure // Automatic Documentation and Mathematical Linguistics. 2015. V. 49. № 6. P. 221–231.
21. *Gribova V., Moskalenko P., Petryaeva M., Okun D.* Cloud environment for development and use of software systems for clinical medicine and education // Advances in Intelligent Systems Research. 2019. V. 166. P. 225–229.
22. *Грибова В.В., Петряева М.В., Окунь Д.Б., Шалфеева Е.А.* Онтология медицинской диагностики для интеллектуальных систем поддержки принятия решений // Онтология проектирования. 2018. Т. 8. № 1 (27). С. 58–73.
23. *Грибова В.В., Окунь Д.Б., Петряева М.В., Шалфеева Е.А.* Инфраструктура IASaaS для формирования интерпретируемых баз диагностических знаний по заболеваниям произвольной направленности // Семнадцатая Национальная конференция по искусственному интеллекту с международным участием (21–25 октября 2019 г., Ульяновск, Россия). Сб. научных трудов. Т. 2. Ульяновск: УлГТУ, 2019. С. 81–89.
24. Клинические рекомендации. <https://cr.minzdrav.gov.ru/> (дата обращения 15.11.2021).
25. Chinese doctors in Wuhan will use a coronavirus diagnostic program developed in Primorye. <http://www.interfax-russia.ru/FarEast/news.asp?sec=1671&id=1101675> (дата обращения 15.11.2021).

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ОБЩЕСТВО И ГОСУДАРСТВО В РОССИИ И МИРЕ
В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ КОРОНАВИРУСА

© 2022 г. В. А. Тишков^{а,*}, М. Л. Бутовская^{а,**}, В. В. Степанов^{а,***}

^а Институт этнологии и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая РАН, Москва, Россия

*E-mail: valerytishkov@mail.ru

**E-mail: marina.butovskaya@gmail.com

***E-mail: eawarn@mail.ru

Поступила в редакцию 27.03.2022 г.

После доработки 02.04.2022 г.

Принята к публикации 24.04.2022 г.

Статья написана на основе доклада, представленного на Научной сессии Общего собрания РАН (Москва, 15 декабря 2021 г.). В ней с антропологических позиций анализируется реакция социума на пандемию в России и других странах мира. Рассматриваются особенности поведения и психологической реакции жителей разных регионов, профессиональных групп и этнокультурных общностей с учётом пола, возраста, культурных характеристик (коллективизм—индивидуализм, свобода—жесткость, дистанция власти). Особое внимание уделяется фобиям и общественной активности в период пандемии, обсуждается возрастающая роль национальных государств в преодолении последствий пандемии. Представленные результаты исследования могут быть использованы в качестве дополнительного источника информации для принятия эффективных мер по окончательному преодолению пандемии и, что особенно важно, её негативных социальных и политических последствий.

Ключевые слова: пандемия коронавируса, Россия, тревожность и дистресс, эмпатия, кросскультурные исследования, пандемийные фобии, общественный активизм, роль государства.

DOI: 10.31857/S0869587322080163

Мировая эпидемия коронавируса (COVID-19) ещё продолжается, однако по прошествии более чем двух лет борьбы с этим злом уже очевидно, что важнейшим фактором успеха являются не только специфические медицинские мероприятия, но и адекватная реакция людей на предписания правительств по предотвращению распространения заболевания, а также культурно-обу-

словленное восприятие тем или иным обществом подобных глобальных вызовов. Вера в эффективность принимаемых на государственном уровне мер, ощущение личного риска, укрепление чувства социальной ответственности и многие другие социальные феномены способствуют улучшению условий профилактики и предотвращения распространения инфекции. Текущий опыт



ТИШКОВ Валерий Александрович — академик РАН, академик-секретарь Отделения историко-филологических наук РАН, научный руководитель ИЭА РАН. БУТОВСКАЯ Марина Львовна — член-корреспондент РАН, заведующая центра кросскультурной психологии и этологии человека ИЭА РАН. СТЕПАНОВ Валерий Владимирович — кандидат исторических наук, ведущий научный сотрудник ИЭА РАН.

борьбы с пандемией в России и за рубежом показал, что достижение гражданской поддержки предпринимаемых мер является такой же ключевой целью, что и создание противоэпидемических препаратов.

Социально-культурные последствия пандемии явно будут более продолжительными, чем сама эпидемия. Они изменят тактику и стратегию властей в отношении профилактических мер и прививок от всевозможных заболеваний, общественные предубеждения о вакцинировании взрослых и детей, санитарные правила при пересечении границ государств, требования соблюдать предосторожность в местах массового скопления людей и практику повседневного общения на личностном и коллективно-профессиональном уровнях. Нет сомнений, что опыт общественного поведения на фоне пандемии, а также политику национальных государств в отношении её преодоления необходимо тщательно изучать в целях предупреждения биологических и других угроз глобального масштаба.

В настоящем исследовании с антропологических позиций анализируются общественная реакция на пандемию в России и других странах мира, особенности восприятия новой ситуации представителями разных регионов, возрастных и профессиональных групп, этнокультурных общностей. Обсуждается возрастающая роль национальных государств в деле преодоления негативных социальных и политических последствий пандемии. Мы обобщили результаты нескольких исследований, проведённых социально-культурными антропологами на разных этапах развития пандемии. В 2019–2020 гг. изучались особенности поведения и психологические реакции населения в условиях её первой волны в четырёх регионах России и на кросс-культурном уровне в 23 странах мира. Затем в последние месяцы 2021 г., то есть в период беспрецедентного усиления эпидемической нагрузки, анализировалась ситуация в регионах России, связанная с формированием общественных страхов и фобий, и на этой основе дана их оценка.

ТРЕВОЖНОСТЬ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ В РОССИИ. ПЕРВАЯ ВОЛНА

Данные по первой волне коронавируса свидетельствуют о региональных различиях по мерам противодействию эпидемии. Психологическое состояние и реакция людей на её распространение и вводимые местными властями ограничения в период первой волны проанализированы на примере четырёх российских регионов, включая Москву, Татарстан, Ростовскую область и Ханты-Мансийский автономный округ [1]. Эти регионы были выбраны в качестве примеров, поскольку различались между собой по динамике принима-

емых мер со стороны региональных властей. Пока в Москве постепенно вводились всё новые запреты и ограничения вплоть до полного локдауна через три недели после выявления первого пациента с ковидом, в остальных регионах власти действовали более решительно. Несмотря на гораздо меньшую статистику заболеваемости в целом, Татарстан, Ростовская область и ХМАО раньше установили режим самоизоляции. В Республике Татарстан локдаун был введён через две недели после выявления первого случая заболевания, в ХМАО – через 12 дней, в Ростовской области – через неделю.

Данные были получены в интервале с 29 апреля по 21 июня 2020 г., общая выборка составила 1903 человека, в том числе 232 в Москве, 362 в Республике Татарстан, 1023 в Ростовской области, 286 в Ханты-Мансийском автономном округе. В основном респондентами являлись студенты вузов. Следует отметить, что на момент проведения исследования Москва выделялась на фоне трёх других регионов наибольшим количеством выявленных случаев и смертей вследствие COVID-19, а самые низкие показатели отмечались в ХМАО. Для оценки уровня тревожности использовался опросник ГТР-7 [2] (GAD-7) в адаптированной версии (опросник ГТР-7, 2013). Он включал 7 пунктов, описывающих симптомы тревожности и генерализованного тревожного расстройства (ГТР) на основе личных ощущений респондента в течение последних 14 дней. Оценка тревоги производилась по 4-балльной шкале Ликерта (от 0 – “совсем не” до 3 – “почти каждый день”), баллы по всем пунктам в дальнейшем суммировали, что позволило составить представление об уровне тревожности: 0–4 – минимальный, 5–9 – умеренный, 10–14 – средний, 15–21 – высокий.

В целом по обобщённой российской выборке мужчины демонстрировали достоверно более низкий уровень тревожности по сравнению с женщинами ($\chi^2 = 52.079$, $df = 3$, $p = 0.0001$, $n = 1901$) (рис. 1 а, б). Высокий и средний уровень тревожности выявлен у 20% женщин и лишь у 12% мужчин. Норма (низкий уровень тревожности) по этому показателю отмечена у 68% мужчин и 49% женщин. Сравнение четырёх выборок показало, что самая значительная доля респондентов с высоким уровнем тревожности была в ХМАО (10.49%), а самая низкая – в Ростовской области (4.50%). Больше всего респондентов с минимальным уровнем тревожности встречалось в Ростовской области (59.82%), а меньше всего – в Москве (34.91%). Достоверные гендерные различия по ГТР-7 определялись по каждому региону, и всюду уровень тревожности женщин был устойчиво выше, чем мужчин.

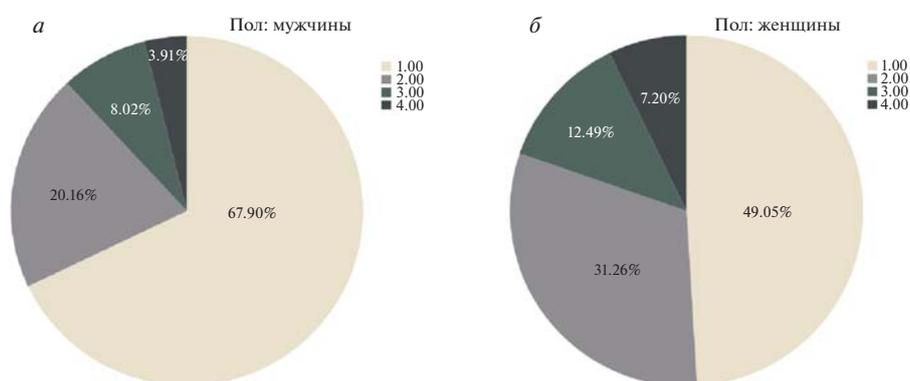


Рис. 1. Уровень тревожности по опроснику ГТР-7 мужчин (а) и женщин (б)
 1 – минимальный уровень тревожности; 2 – умеренный уровень тревожности;
 3 – средний уровень тревожности; 4 – высокий уровень тревожности

Кросс-культурные данные по 23 странам мира (общая выборка составила 15375 человек), собранные по идентичной методике [3], также показали, что женщины более тревожны по сравнению с мужчинами (Хи-квадрат = 258.53, ст. св. = 3, $p = 0.0001$, $n = 15342$). Самые высокие показатели тревоги отмечались в Бразилии, Ираке, Канаде и США. Следует отметить, что в целом показатели тревожности в условиях пандемии оказались выше, чем в предшествующий период [4]. Значимый фактор уровня тревожности – возраст, с годами он снижался у обоих полов.

ЭМПАТИЯ И СОПЕРЕЖИВАНИЕ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ В РОССИИ. ПЕРВАЯ ВОЛНА

Исключительный интерес для исследователей представляет вопрос об эмпатии и склонности к взаимопомощи в условиях пандемии [4, 5]. Под эмпатией понимается реакция отклика на переживания другого человека. Для её измерения использовались три шкалы многофакторного опросника эмпатии М. Дэвиса (Interpersonal Reactivity Index, IRI) (децентрация, то есть способность преодолевать эгоцентризм мышления, эмпатическая забота и эмпатический дистресс, то есть состояние, при котором человек не может полностью адаптироваться к стрессовым факторам и вызванному ими стрессу и демонстрирует дезадаптивное поведение) [6] в адаптации Н.А. Будаговской с соавторами [7]. Шкала децентрации оценивает способность восприятия, понимания и принятия в расчёт точки зрения другого человека; шкала эмпатической заботы оценивает чувства сопереживания, направленные на другого (симпатии, сочувствия, жалости, желания помочь); шкала эмпатического дистресса оценивает негативные чувства, возникающие в ответ на страдания и переживания другого, и стремление

избавиться от них любым путём ради своего спокойствия. Все три шкалы были проанализированы в качестве зависимых переменных методом множественного ковариационного анализа в рамках общей линейной модели, где в качестве независимых переменных выступали пол и регион, а в качестве ковариаты – возраст респондентов.

Результаты анализа показали, что связь между независимыми переменными и значениями по шкале “децентрация” пренебрежительно мала, поэтому данные по этой шкале могут быть проигнорированы. Средние баллы по шкале “эмпатическая забота” были достоверно ассоциированы с полом ($F = 32.848$, $p = 0.0001$, $\eta = 0.02$, $n = 1903$), однако эти различия обнаружили только в двух регионах (Татарстан и Ростовская область) (рис. 2 а). Баллы по шкале “эмпатический дистресс” были ассоциированы с полом ($F = 118.307$, $p = 0.0001$, $\eta = 0.06$, $n = 1902$) и регионом ($F = 10.185$, $p = 0.0001$, $\eta = 0.02$, $n = 1902$) (рис. 2 б). Хотя эффекты по этой шкале были невелики, всё же полученные данные позволяют говорить о том, что в условиях пандемии женщины демонстрируют более высокий уровень эмпатической заботы, чем мужчины, и сильнее реагируют на страдания других. Кроме того, наши результаты свидетельствуют о том, что уровень эмпатического дистресса зависит от культурных установок и мотиваций. Обращает на себя внимание тот факт, что женщины-москвички давали достоверно более высокие оценки по шкале “эмпатический дистресс”, нежели женщины из других регионов. Мужчины-москвички по уровню эмпатического дистресса достоверно превосходили жителей Татарстана и Ростовской области, но не отличались от мужчин из ХМАО.

Данные кросс-культурного исследования по 23 странам мира [5] так же показали достоверно более высокую самооценку по всем трём шкалам эмпатии у женщин по сравнению с мужчинами.

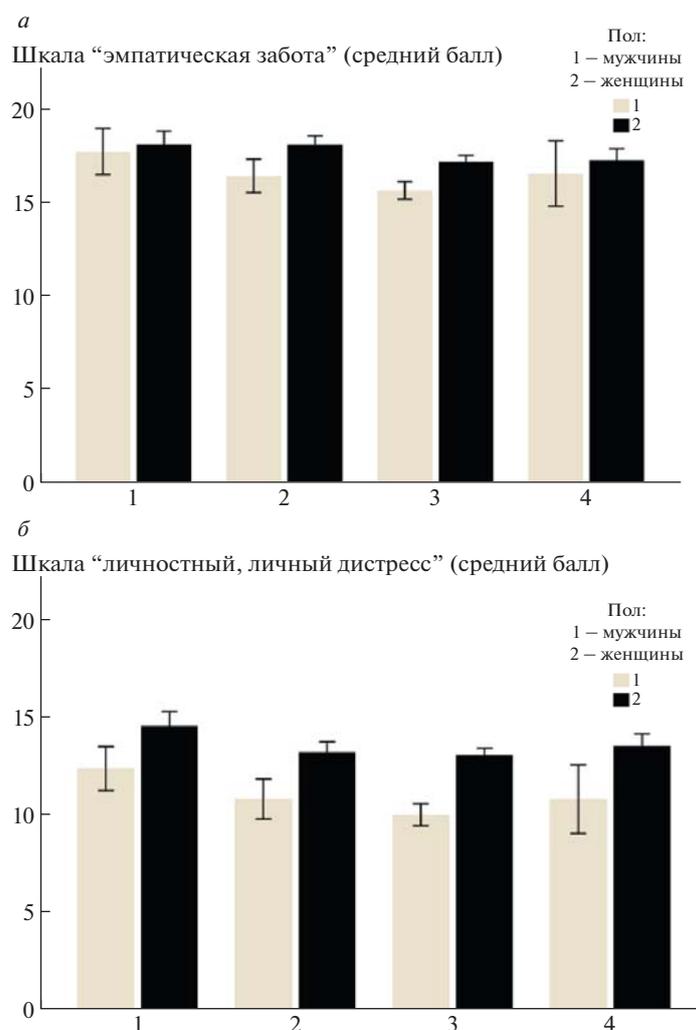


Рис. 2. Средние баллы по шкале “эмпатическая забота” (а) и шкале “эмпатический дистресс” (б) опросника эмпатии М. Дэвиса для мужчин и женщин из четырёх регионов России 1 – Москва, 2 – Татарстан, 3 – Ростовская обл., 4 – ХМАО (Error Bars: 95% CI)

Максимальные рейтинги по шкале децентрации были получены для США, Бразилии, Италии, Хорватии, по эмпатической заботе в условиях локдауна первой волны пандемии – для США, Бразилии, Венгрии, Италии и Индонезии, а по шкале эмпатического дистресса – для Бразилии, Турции, Италии и Индонезии.

РОЛЬ КУЛЬТУРЫ И МОРАЛЬНЫХ УСТАНОВОК В ПРЕОДОЛЕНИИ НЕГАТИВНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПАНДЕМИИ НА ПСИХОЛОГИЧЕСКОМ УРОВНЕ

Культурные измерения, в частности оцениваемые по шкалам индивидуализма–коллективизма и дистанцированность власти (индекс описывает наличие социальной иерархии и её влияние на взаимодействие между людьми и на функциони-

рование социальных институтов) [8], а также по шкале “жесткость–свобода” М. Гельфанд [9], оказывали значимое влияние на психологическое состояние людей в условиях пандемии. В проекте по 23 странам [3, 5] показано, что респонденты из стран с высоким уровнем индивидуализма отличались наибольшей тревожностью (Канада, Италия). Напротив, коллективистские страны (Таиланд, Индонезия, Малайзия, Нигерия) демонстрировали значимо более низкий уровень тревожности в период первой волны COVID-19. Респонденты из стран с высоким уровнем свободы (Канада, Италия) сообщали о выраженных симптомах тревожности в отличие от участников опроса из более “жестких” стран (Индонезия, Иордания, Нигерия).

Страны, для которых характерен высокий уровень индивидуализма (Италия, США, Венгрия),

получили самые высокие баллы по шкалам эмпатической децентрации и эмпатической заботы, что отличает их от коллективистских стран (Малайзия, Танзания, Иордания, Бразилия). Максимальный уровень эмпатического дистресса продемонстрировала коллективистская Турция. В странах с высокими баллами по дистанции власти (Саудовская Аравия, Ирак, Россия, Белоруссия) обнаружился относительно более низкий уровень эмпатической децентрации и эмпатической заботы в сравнении со странами с меньшей дистанцией власти (Канада, США, Венгрия, Италия).

Другое значительное по территориальному охвату исследование, проведённое американскими специалистами в 50 штатах, а также данные кросс-культурного исследования с охватом 67 стран мира также указывают на важную роль культурных факторов, измеряемых по шкале “коллективизм—эгоизм”, в принятии или противодействии правительственным мерам по профилактике распространения пандемии [10].

РЕАКЦИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА: МОДЕЛЬ ОБЩЕСТВЕННЫХ СТРАХОВ

Для оценки состояния общественных отношений в условиях пандемии в октябре–ноябре 2021 г., когда отмечался беспрецедентный рост числа заболевших, мы провели опрос экспертов более чем в 40 регионах России, включая все федеральные округа. Численность опрошенных экспертов составила более 1.2 тыс. и включала в равной пропорции учёных, представителей региональной и местной власти, общественных и религиозных организаций. В целях соблюдения исследовательской этики мы намеренно не опрашивали медицинских работников. Инструментарий исследования опирался на единую для всех регионов анкету, разработанную ИЭА РАН и Сетью этнологического мониторинга. В анкете предусматривался не только выбор из стандартных вариантов ответа, но и возможность высказать своё мнение по каждому вопросу в свободной форме.

Адресованные экспертам вопросы касались наличия либо отсутствия у жителей соответствующих российских регионов страхов, опасений и предубеждений, связанных с эпидемией. Выяснялись мнения о влиянии на общественные настроения в условиях пандемии средств массовой информации, социальных сетей, а также политических партий, общественных и религиозных организаций. Затрагивались и проблемы благосостояния и занятости жителей обследуемых регионов, их опасений по поводу роста цен и утраты рабочих мест. Также обсуждались риски социальных конфликтов под влиянием протестной активности и меняющегося отношения местного населения к трудовым мигрантам. Отметим, что на стадии проектирования данного исследования

выявился любопытный факт: более адекватную картину общественных фобий, связанных с ковидом, оказалось легче получить не из опросов населения, а на основе социологического обобщения мнений экспертов, так как они в силу профессиональной и должностной необходимости регулярно сталкиваются с общественными реакциями на пандемию.

Эксперты оценивали состав и меру распространения в обществе страхов, обусловленных пандемией. О наличии и широком хождении таких фобий заявили 79.3% экспертов, об их отсутствии 12.3%, 8.3% затруднились ответить. Во всех обследованных российских регионах самым массовым оказался страх заболеть коронавирусом. Этот вывод подтверждают данные ВЦИОМа: опасения заболеть коронавирусом испытывали в 2021 г. 60% совершеннолетних россиян, а в период всплеска заболеваемости в октябре и ноябре эти страхи ещё более усилились. Лишь очень небольшая часть населения не была озабочена опасностью подхватить вирус, а тех, кто отрицал существование вируса как такового, оказалось крайне мало.

Тревожность по поводу коронавирусной инфекции снижалась в летние периоды, когда многие люди отправлялись отдыхать. Затем страхи возвращались, особенно усиливаясь под воздействием информации о появлении новых штаммов, а также мер о запрете передвижения и социальных контактов, вводимых правительствами разных стран и регионов.

На фоне тотальных страхов, поведенческая реакция россиян, как и жителей других стран, оказалась крайне противоречивой. С одной стороны, снижалась территориальная мобильность населения, в особенности сократилось количество поездок на дальние расстояния, причём не только вследствие целенаправленных ограничений со стороны региональных властей, но и из-за нежелания самих людей совершать регулярные поездки. В то же время не наблюдалось снижения числа желающих совершать эпизодические поездки в другой регион и другие страны на отдых. Значительные обороты внутрироссийского туризма, как и устойчивость зарубежных турпоездов, подтвердила официальная статистика. На протяжении 2021 г. только турецкую Анталию посетили более 3.5 млн россиян, то есть несколько процентов населения России. В 2020 г. при весеннем общероссийском локдауне число турпоездов за рубеж сократилось в разы, но по итогам года оно составило внушительную цифру — 12.4 млн. В 2021 г. количество заграничных путешествий если и сократилось, то ненамного.

Невзирая на сообщения о банкротстве туристических компаний, данная форма экономической деятельности осталась широко востребован-

ной, в российском турбизнесе, как и прежде, в разгар пандемии было занято более 1 млн человек, и это без учёта субъектов малого предпринимательства. Парадоксально, что именно желание совершать туристические поездки, которые объективно способствуют распространению коронавируса, подвигает немалую часть россиян к необходимости делать себе прививки. Так что, с одной стороны, туристическая активность несёт в себе эпидемические угрозы, а с другой — служит проводником профилактических мероприятий и укрепления общественных представлений о социально ответственном поведении.

Тем не менее следует признать, что образцы ответственного поведения не стали общественной нормой. Не только скептики (таковых явное меньшинство), но и те, кто обеспокоен опасностью эпидемии, зачастую не отказывали себе в поездках, во многих других формах доэпидемического образа жизни — продолжали частые контакты с окружающими, не использовали медицинские маски, не соблюдали прочие санитарно-гигиенические требования. Опасаясь болезни, люди в то же время не желали менять привычный образ жизни. Принято считать, что более других игнорировала профилактические ограничения молодёжь. Однако исследование показало, что и представители средних возрастных когорт часто проявляли безответственность. Исключение составляли люди пожилого возраста, которые старались выполнять профилактические правила. Можно заключить, что личные интересы большинства населения противостояли не только противоэпидемическим требованиям, но и личным фобиям. Это парадоксальное противоречие в ряде случаев стало источником массовой невротизации, социального напряжения и спорадического проявления агрессии.

Модель общественных страхов, порождённых пандемией, представляет собой не просто конгломерат крайне противоречивых убеждений, но также их явную субординацию. Доминирующее положение, как уже сказано, в общественном сознании занимает опасение заболеть. Причём подобные страхи нередко проявляются тем сильнее, чем ниже заболеваемость в том или ином регионе. Это особенно характерно для малых региональных сообществ в провинции, где доступ к медицинскому обслуживанию затруднён.

Но и доступность лечебных учреждений не ослабляет страхи, хотя несколько иного рода. На втором месте по частоте оказались фобии, связанные с медициной. Общественное доверие к медицине особенно заметно снизилось в первые месяцы и в периоды некоторого ослабления эпидемии. Поэтому люди закупали разные лекарственные препараты, порой за большие деньги, чтобы самостоятельно оказать себе помощь. Не

только в провинциальных городах и сельской местности, но и в крупных агломерациях циркулировали слухи, что при усилении эпидемии медицинская помощь окажется недоступной. Самой обсуждаемой стала тема вакцинации, и здесь средний российский обыватель мало чем отличался от обывателя французского, английского, голландского и прочих. Имели хождение полярные мнения, возникли страхи типа “если не привиться, то все умрём”. Поначалу они получили умеренное распространение, практически нигде не достигли панического уровня, но усиливались по мере того, как становилось понятно, что эпидемия может стать постоянным спутником человечества, что будут появляться всё новые опасные штаммы.

Однако в ещё большей мере распространялись фобии об опасности самой вакцины. В районах Крайнего Севера эти страхи проявились причудливым образом: вместо вакцинации люди стремились самоизолироваться. В отдалённых улусах Якутии жители, в прежние годы ратовавшие за то, чтобы их чаще посещали вертолётные бригады врачей, теперь не желали их видеть. На Камчатке в период переписи населения, совпавшей с пандемией, люди старались быстрее переписаться и уехать в отдалённую местность на традиционные промыслы, “где нет других людей и инфекции”.

В формировании антипрививочных настроений можно, конечно, усмотреть умысел, связанный с недобросовестной конкуренцией на международном рынке вакцин. Но нельзя отрицать и общественную податливость к восприятию антивакцинной пропаганды. Со второй половины 2021 г., когда в России началась активная прививочная кампания, многие делали прививку не по собственному желанию, а для того чтобы получить сертификат о вакцинации, зачастую — под нажимом работодателей. Не доверяя медицинским препаратам, как сообщали некоторые опрошенные эксперты, “работники муниципалитетов и госслужащие оформляли фиктивную прививку, попросту покупая справку”. Как ни удивительно, когда после летних отпусков уровень заболеваемости стал быстро расти, усилились и антипрививочные настроения. Значительная часть населения стала бояться вакцинации больше, чем опасности заразиться. Этот феномен эксперты объясняли недостаточной просвещённостью различных групп населения. Но и широкая “осведомлённость” людей, очевидно, также сыграла отрицательную роль. Нужно учитывать, что к моменту широкого внедрения вакцин эпидемия длилась уже почти два года и многие люди непосредственно столкнулись с заболеванием. Те, кто переболел в лёгкой форме, а также те, кто был в контакте с заболевшими и не заразился, полагали, что болезнь их более не затронет. Неверию в опасность коронавируса способствовали и сооб-

щения в СМИ о том, что новая инфекция в скором времени превратится в обычное сезонное заболевание.

Противники вакцинации охвачены разными предрассудками, порой перевешивающими опасения заразиться коронавирусной инфекцией. В Интернете циркулировали слухи о том, что, мол, “прививка ухудшит иммунитет”. Но это мягкая форма неприятия вакцинации. Распространялись и более радикальные представления: антиковидная прививка якобы представляет угрозу здоровью, она “может заразить” тем же коронавирусом, “вызвать другие болезни”, “спровоцировать не только осложнение, но и смерть”. В Дагестане муссировались слухи о том, что неминуемая кончина наступит через два года после прививки. Негативную роль сыграли не только слухи, но и некоторые электронные СМИ, сообщавшие о якобы всеобщем сопротивлении прививочной кампании со стороны жителей тех или иных российских регионов. Имеются отечественные и зарубежные исследования, проливающие свет на технологии избыточной и ложной информационной нагрузки на население в условиях глобальных рисков для достижения политических и военных целей [11]. Распространялись и конспирологические “теории” не только о будто бы намеренном ограничении через вакцину деторождения, но и её влиянии на генетику человека. Вакцинацию наделяли эсхатологическими свойствами, пытались утверждать, что она “сама по себе есть зло” и “предвестник конца света”.

Часть опрошенных экспертов видит причину вакцинных фобий в излишне либеральной в России политике иммунизации. По их мнению, государству следует проводить вакцинацию более директивно, как это было в советские годы, и не муссировать тему добровольности.

ПРОБЛЕМА ОТРИЦАНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЙ ПРИВЫЧНОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ

Невзирая на легкодоступные данные о распространении эпидемии в России и за рубежом, даже в разгар заболеваемости, когда и статистики не требовалось, чтобы убедиться в масштабе бедствия, часть обывателей продолжала отрицать само наличие эпидемии. Одни нигилисты стремились убедить окружающих, что никакого коронавируса нет вообще, другие – что нет эпидемии, третьи – что от болезни можно защититься, если не слушать врачей. На этой волне пожинали плоды общественного внимания и зарабатывали предпринимчивые блогеры, всевозможные целители, политические активисты, общественники, религиозные деятели, представители шоу-бизнеса. Политическая критика в адрес России также увязывалась с отрицанием опасности ковида и

сомнением в действенности и безопасности российской вакцины.

Некоторые опрошенные эксперты поясняли, что такой нигилизм связан с общим падением уровня образования в стране. Это можно признать верным, но лишь отчасти, поскольку отрицание эпидемии и вакцины встречалось и среди лиц с высшим образованием, а также и среди некоторых медицинских работников. Проблема отрицания оказалась комплексной, поскольку её адептами являются представители разных слоёв населения, разных культурных и религиозных обществ. Нельзя не заметить и влияния религиозного фактора, что, в частности, проявилось в массовом отрицании опасности пандемии в северокавказских регионах.

Проблема общественного отрицания эпидемии и противодействия профилактическим мерам выводит на нечто большее, чем только необходимость преодоления конкретных предрассудков. Эклектичное и вроде бы бессистемное облако социальных фобий проявило себя на разных этапах эпидемии как удивительно устойчивое общественное явление, быстро и находчиво генерирующее аргументы “против” железобетонных аргументов “за”. Казалось бы, распространение официальных сведений о численности заболевших и умерших от ковида должно убедить население в необходимости профилактических мероприятий. Но такая информация, будучи широко известной, не оказала решающего воздействия на людей, что подтверждено официальными цифрами медленного прироста численности привитых. Телерепортажи из так называемых красных зон отделений реанимации в больницах, рассказы врачей и пациентов об опасности заболевания, активная социальная реклама под лозунгом “Вакцинируйся!”, как предполагалось, должны были поколебать общественные предубеждения. Но это происходило далеко не всегда.

Исследование показало, что в конгломерате эпидемических фобий неотъемлемая и весомая часть приходится на фобии социально-культурной направленности; они-то и составляют основу мотивации на сохранение привычного образа жизни. Их присутствие в определённой мере объясняет иррациональность поступков и суждений представителей самых разных слоёв общества. Дело в том, что эпидемия и связанные с ней регламентирующие меры нарушили повседневный обиход почти каждого человека, стали причиной множества предписаний и ограничений, сузили бытовые контакты. По мнению опрошенных экспертов, именно вероятность разобщения видится населению как одна из сильнейших угроз. Люди стали бояться очередного карантина не только из-за потери средств к существованию, но и по

причине утраты связей с окружающими. И это при том, что даже в малых российских городах и в сельской местности многие жители активно используют электронные средства связи.

Эпидемия на деле показала, что электронная коммуникация не заменяет живого общения. Причём, как выяснилось, разобщения боятся не только пожилые люди, но и молодёжь, активно использующая компьютерные сети. Многие противились полному переходу на новый режим коммуникации во время эпидемических локдаунов, студенты высказывались против дистанционного обучения, взаимодействия с преподавателями и сокурсниками в сугубо электронном формате. Преподаватели тоже восприняли в штыки требования вузовских администраций соблюдать противоэпидемический режим в аудиториях и общежитиях. Закономерно рождались домыслы, что после обкатки онлайн-методов “живое” обучение якобы исчезнет вообще.

Исследование показало, что особую проблему представляют предрассудки и пропаганда, направленные на обвинение властей в “бесполезных”, “слабых” и даже “злонамеренных” действиях. Недоверие к властям зиждется на разных основаниях, часто не связанных с собственно эпидемией, но в обыденном сознании увязывается именно с ней. По выражению одного из экспертов, “людям нравится ругать власть и любые её действия”, и это обывательское свойство неизбежно концентрируется на таком мировом бедствии, как коронавирусная инфекция. Зачастую тема эпидемии — это только повод для претензий и обвинений.

Впрочем, опросы экспертов в разных российских регионах выявили бытование в основном умеренных антивластных фобий, например, о том, что во время эпидемии люди якобы оказались предоставлены сами себе, что власти не желают серьёзно заниматься проблемой, что не видно реальных действий по регулированию ситуации, что не доступны альтернативные вакцины, что власти не контролируют ситуацию и вообще бессильны. Примечательно, что такие фобии иррациональным образом сохраняют устойчивость, хотя меры государственной поддержки широко известны: бесплатное для населения и беспрецедентное по объёму и темпам увеличение медицинской инфраструктуры, различных средств защиты от эпидемии, расширение социальных выплат разным категориям граждан, осуществление государственной помощи наиболее уязвимым регионам, внедрение мер поддержки экономики и частного бизнеса др. Опрошенные эксперты обращают внимание на то, что при обилии средств массовой коммуникации многие люди склонны пользоваться непроверенными сведениями об эпидемии и не интересуются официальными ис-

точниками. Очевидно, что, помимо официальных, необходимо использовать и неформальные каналы информирования населения.

Более жёсткие фобии по отношению к властям распространены не так широко. Но следует обратить внимание на их концентрацию в некоторых регионах, например, в республиках Северного Кавказа и крупных мегаполисах страны, где распространялись мифы о том, что пандемия — это некий манёвр для отвлечения граждан от более серьёзных проблем страны. Не без провокаций через социальные сети эпидемия увязывалась с государственной политикой цифровизации, которая, как иногда утверждается, направлена на тотальный контроль населения.

В связи с периодически вводившимися ограничениями доступа в общественные места распространялись слухи о дискриминации целых общественных групп, в том числе пожилых людей, спекуляции по поводу пропусков, ковид-паспортов, сертификатов о вакцинации, QR-кодов, в которых критики усматривали не ограничительные меры, а способы слежки за жизнью граждан. Фигурировало мнение, что в результате эпидемии “государство всё больше контролирует народ” и неминуемо произойдёт “усиление авторитарных тенденций во власти”. Раскручивалась тема ущемления прав и свобод невакцинированных людей, циркулировали опасения, что эпидемическая дискриминация станет реальной при приёме на работу и продвижении по карьерной лестнице.

Эпидемия усиливала слухи о сокращении доходов, ухудшении условий труда, утраты рабочих мест. Опросы ВЦИОМа выявили усиление в 2021 г. тревожности россиян по поводу снижения доходов, особенно во втором полугодии, в октябре—ноябре, когда 45—48% опрошенных заявили о таких опасениях [12]. По данным исследования, осуществлённого Федеральным научно-исследовательским социологическим центром РАН в том же году, вынужденно возросли расходы россиян, причём “каждый пятый указал, что за последний год ему пришлось потратить большую часть сбережений” [13, с. 742].

Опрошенные нами эксперты также указывали, что страх остаться без средств к существованию в связи с инфляцией затронул самые разные слои, прежде всего пенсионеров. С первых месяцев пандемии распространялись слухи о грядущем подорожании и нехватке товаров первой необходимости, включая лекарства, а когда были введены карантинные меры, люди стали бояться, что работодатели, используя ситуацию, урежут с выгодой для себя выплаты работникам, что будут сокращены и оплачиваемые рабочие часы, и рабочие места. Боязнь безработицы, потери дохода, необходимости дорогостоящего лечения, возникновения финансовых проблем, невозможности

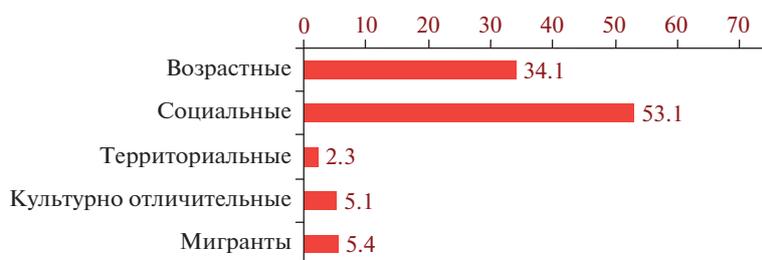


Рис. 3. Группы населения с усилившейся протестной активностью в период пандемии, % опрошенных экспертов, отметивших наличие протестной активности

оплачивать коммунальные услуги стали на период пандемии довольно распространёнными фобиями.

Опрошенные эксперты оценили влияние эпидемии на миграционную активность, занятость и уровень благосостояния населения в своих регионах. Большинство усматривали прежде всего отрицательные последствия, но некоторые указали также и на положительные тенденции, например, на меняющееся в позитивную сторону отношение местных жителей к мигрантам. Некоторые эксперты отмечали возникновение позитивных перемен в сфере занятости, в частности, возможность перехода на гибкий график работы.

ОБЩЕСТВЕННАЯ АКТИВНОСТЬ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

Протестную активность населения в связи с эпидемией эксперты оценили как умеренную. Отметим также, что в ноябре 2021 г. ВЦИОМ фиксировал усугубление протестного потенциала, когда до четверти опрошенных указывали на возможность акций протеста в местах своего проживания, а пятая часть сообщала о личной готовности принимать участие в таких акциях [14]. В рамках нашего исследования половина опрошенных экспертов вообще не усмотрела подобной активности в своих регионах. Другие заявили, что подобная активность есть, её проявляют прежде всего лица определённых форм занятости, оказавшиеся в наиболее уязвимом положении (рис. 3). Эксперты указали на такую категорию протестующих, как непривитые, а также на медицинский персонал, представители которого требовали компенсационных выплат за работу в условиях пандемии. По мнению опрошенных, немало недовольных было среди представителей малого и среднего бизнеса в сфере обслуживания, непродовольственной торговли. В ряде регионов индивидуальные предприниматели вынужденно сворачивали свою деятельность. Хотя протесты в основном сосредоточены в интернет-сетях, имеются и примеры открытых действий. Весной 2020 г. во время локдауна в Северной Осетии митингующие требовали отмены режима самоизо-

ляции; несколько человек, обвинённых в беспорядках, были осуждены.

По наблюдениям экспертов, напряжение под гнётом эпидемии испытывают представители разных возрастных групп населения — и пенсионеры, и молодёжь. Бытовые конфликты происходят в общественных местах — в магазинах, на транспорте, в вузах, в крупных и малых городах. По одному из наблюдений, в Дагестане полиция “штрафовала всех подряд” за нарушение масочного режима, “люди озлоблены” и носят маску только для того, чтобы не получить штраф, а не защитить себя от вируса. Протестную активность в открытой форме в основном проявляла молодёжь и безработные, тогда как основная масса недовольных ограничивалась жалобами в инстанции, анонимными обсуждениями ситуации в социальных сетях и приватном общении. На втором месте по уровню протестной активности — родители школьников, предъявлявшие претензии к администрациям образовательных учреждений и местным властям из-за изменившихся форм обучения и снижения качества образования.

Эксперты указывали на недовольство трудовых мигрантов, которым запрещали приезжать на заработки. К потенциально конфликтным категориям в связи с ограничением передвижения эксперты отнесли и вахтовиков, выезжающих на заработки в восточные и северные регионы страны из других российских регионов. По мнению экспертов, эпидемия не отразилась в явной форме на межэтнических и религиозных отношениях. Вместе с тем деструктивная активность в соц-сетях за период пандемии заметно усилилась.

Продолжительность эпидемии породила у людей тревогу о будущем — своём личном, семьи, региона, страны и даже мира в целом. Это, можно сказать, новый социальный феномен. Массовая тревожность продиктована боязнью неопределённости — того, каким будет день завтрашний и что случится через год или два. Хотя произошло некоторое привыкание к эпидемии, всё ещё распространены опасения типа “а вдруг это навсегда” и “к прежней жизни вернуться не удастся”.

Циркулируют мнения о том, что “пандемия будет продолжаться многие годы”, что “дистанционное обучение и работа станут основными” и “жизнь перейдет в онлайн-формат”. Люди обеспокоены здоровьем и будущностью своих детей. Чувство неуверенности убеждает в невозможности строить долгосрочные планы. Охват населения страхами перед будущим представляет собой серьезный социальный вызов для общества и государства. Если в прежние годы пессимистичные настроения касались текущих трудностей, а будущее внушало оптимизм, то теперь именно будущее нередко представляется как неясная угроза.

Вину за массовые фобии опрошенные эксперты возлагают в первую очередь на социальные сети и средства массовой информации (44,3%). Деятельность федеральных и местных СМИ эксперты охарактеризовали как источник нагнетания обстановки, создания негативного фона, увеличения уровня тревожности. Социальный психолог Т.А. Нестик назвал современные СМИ “фабрикой тревоги” [15]. Деятельность же блогосферы некоторые опрошенные нами эксперты определили как “инструмент формирования недоверия к власти и государству”.

Респонденты отрицательно оценили деятельность ряда политических партий (14,8) и религиозных организаций (9,8%), указывая, что те становились источником антипрививочных настроений, антинаучных представлений о пандемии, своими собраниями ухудшали ситуацию, особенно в первый эпидемический год. В то же время деятельность политических партий и религиозных организаций в период острой фазы пандемии виделась массовой аудитории как слабо позитивная. Эксперты подчёркивали, что в их регионах именно крупные российские конфессии, прежде всего православные и мусульманские общины, стали призывать своих прихожан к вакцинации, вести разъяснительную работу. Созидательную активность проявили волонтерские организации, в инициативном порядке осуществлявшие помощь населению, в особенности пожилым людям и многодетным семьям.

О РОЛИ НАЦИОНАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

Наша позиция заключается в том, что, несмотря на разговоры о кризисе национальных государств и их смене цивилизациями или мировыми правительствами, на горизонте эволюции человеческих сообществ нет более значимой и всеохватной социальной коалиции людей, чем национальные государства, понимаемые как сообщества граждан под одной суверенной властью, обладающие общей идентичностью на основе общего исторического, социального и культурного опыта независимо от расы, этничности и религи-

озной принадлежности. Россия, при всём её историческом своеобразии и культурной сложности гражданской российской нации, относится к крупнейшим нациям мира, характеризуется некоторыми общими закономерностями организации и существования современных государств [16]. Условия пандемии в который раз и очень наглядно показали, что именно государства обеспечивают важнейшие экзистенциальные потребности и права современного человека – от территориально-ресурсного и организационно-хозяйственного жизнеобеспечения до устройства и поддержания социальных институтов, правовых норм общежития, воспитания, просвещения и окультуривания населения через поддерживаемые государством системы.

Государства обеспечивают гражданскую солидарность, предотвращают конфликты и насилие, защищают от внешних угроз и глобальных вызовов. Более того, в условиях таких мировых катаклизмов, как пандемия коронавируса рассуждения о кризисе и исчезновении наций-государств выглядят наивными и саморазрушительными. По мнению британского антрополога Дэвида Геллнера, «события 2020 г. стали мощной демонстрацией того, что упадок наций-государств в век сверхглобализации или так называемого “потепления”... было “очень сильным преувеличением”. По всему миру, с характерными местными отличиями в Северной Америке, Восточной Азии, Скандинавии и Южной Азии, в реальном времени происходит масштабный транснациональный эксперимент в области обществоведения и в реализации разных стратегий разными странами». По мнению учёного, мы проживаем момент радикального исторического поворота, когда перед лицом экзистенциальной угрозы “старые боги неолиберализма летят в печку на сжигание”. Пренебрегая законами рынка, который, как полагали, должен всем и всеми управлять, именно государства берут на себя главную ответственность. В Великобритании, например, “одним росчерком пера было выделено 15 млрд фунтов стерлингов, чтобы решать вызванные COVID-19 проблемы” [17, р. 270, 271]).

Мало что можно добавить к этому заключению, кроме сотен других подобных примеров, которые иллюстрируют возросшую роль государства в период пандемии, в том числе и в России. Тем не менее заслуживают хотя бы краткого перечисления основные направления и формы регулирующего воздействия российского государства в этот период.

Реакция высшего руководства, включая Президента и главу Правительства РФ, была достаточно своевременной, открытой и содержательной, хотя детали по части информирования населения были делегированы профильным членам

правительства. Своевременно был создан Координационный совет при Правительстве РФ по борьбе с распространением коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации. В то же самое время субъектам федерации были предоставлены полномочия самостоятельно определять санитарно-эпидемический режим для населения региона и другие меры борьбы с пандемией. Основные усилия и финансовые средства были направлены на сферу медицины, включая разработку и производство вакцин и медицинских препаратов, развёртывание масштабной программы госпитализации и других форм медицинской помощи населению. Несколько сот миллиардов рублей было затрачено на сооружение и перепрофилирование госпиталей и больниц, привлечены возможности военного ведомства к этой работе. Правительство выделило регионам более 7,3 млрд руб. на поддержку поликлиник, около 100 млрд руб. — для ковидных больниц, более 200 млрд руб. — на специальные социальные выплаты медицинским работникам. Были отчислены средства на закупку медицинских препаратов, а также на бесплатные лекарства для больных коронавирусом. Затем вступила в действие программа бесплатной реабилитации больных, перенёвших эту болезнь. К этому следует добавить финансовую и другую поддержку научных учреждений, занятых изучением штаммов коронавируса и изготовлением вакцин. Наконец, по всей стране была организована кампания бесплатной вакцинации населения, а также тестирования, в том числе и на коммерческой основе. Промышленные структуры обеспечили производство и доставку в регионы оборудования и концентраторов кислорода для лечения больных.

С 18 января 2020 г. стартовала массовая прививочная кампания от COVID-19. На начало 2022 г. в стране было вакцинировано около 120 млн граждан. В целом в соответствии с международными стандартами поддерживаемые государством российская медицина и наука успешно справились с вызовами пандемии, о чём свидетельствует динамика заболеваемости, выздоровления и смертности от ковида и его последствий.

Масштабные усилия были предприняты государством в области экономики и обеспечения жизненных потребностей населения страны, преодоления кризисных явлений и минимизации ущерба от эпидемических ограничений, сокращения мобильности населения, закрытия ряда предприятий и т.д. Речь идёт прежде всего о налоговых льготах, поддержке малоимущих, моратории на выплату кредитов и субсидий, освобождении от таможенных пошлин и многих других действиях в сфере регулирования хозяйственной деятельности, трудовой занятости, торговли. Общий объём выделенных ресурсов на нужды здравоохранения и экономики исчисляется триллио-

нами рублей, не считая средств и усилий, которые были затрачены бизнес-структурами и институтами гражданского общества (религиозные и общественные организации, волонтёрские группы, фонды поддержки и т.д.).

Только государство оказалось способным взять на себя меры по обеспечению общественной безопасности и противодействию пандемии в части международного регулирования с целью установить барьер перед инфекцией из-за рубежа. Это касалось ограничений международного сообщения, особого регулирования зарубежного туризма. Государство реализовало ряд важных мер в области социальной жизни, образовании, культуры, включая бесплатную срочную телефонную связь, заочные формы собраний, дистантные формы обучения в школах и вузах, льготное программное обеспечение гаджетов, новый сервис на порталах государственных услуг и многое другое. Почти 30 млрд руб. выделено на поддержку федеральных учреждений культуры, а также образовательных, научных и медицинских учреждений.

Всё перечисленное позволяет по-новому оценить место и роль современного государства в жизни страны и мира в целом. О возвращении национальных государств на мировую арену на фоне глобальных кризисов, а также кризисов межгосударственных и блоковых образований, о жёстком отстаивании ими национальных интересов и суверенитета, о возвращении национализма в его гражданско-государственной форме писал известный политолог Анатолий Ливен. Он особо отметил значение общественных мотиваций и мобилизации на основе идей нации, обеспечивающих успешность современных государств: “Величайший источник и залог силы государства — не экономика и не размер вооружённых сил, а легитимность в глазах населения и всеобщее признание морального и юридического права государства на власть, на исполнение его законов и установлений, на способность призвать народ к жертвам, будь это налоги или, если понадобится, воинская повинность. Не имеющее легитимности государство обречено на слабость и крах; или же ему придётся прибегать к жестокости и устанавливать правление на основе страха” [18].

Российское государство с его развитой и многофункциональной системой здравоохранения и фундаментальных научных исследований, обладающее способностью к “дисциплинированию” населения, то есть к проведению политики убеждения, прямого или косвенного предписания поведения институтами и гражданами, в целом проявило себя способным преодолеть столь грозную напасть, как пандемия. Как отметила одна из исследовательниц этой темы, “система мероприятий, осуществлённых государством в период панде-

мии, и жёсткий контроль за их соблюдением убедили большинство населения в преимуществах централизованной административной власти, исторически традиционной для российской политической системы”. Можно согласиться с её общим выводом, что “разрешить проблемы, вызванные развёртыванием пандемии, может только сильное государство, основанное на единстве народа и государственной власти, деятельность которой ориентирована на социальное доверие, обеспечение условий для развития человека” [19].

* * *

Результаты нескольких наших исследований в рамках социально-культурной антропологии позволили дать оценку психологического состояния населения России на фоне первой волны пандемии коронавируса, а также оценить роль культурных факторов в преодолении стресса в условиях возникших ограничений и вызовов на примере 23 стран мира. Полученные данные свидетельствуют о том, что демографические составляющие, включая пол, возраст, семейный статус, а также черты личности играют исключительно важную роль в индивидуальном выборе стратегий поведения в этих условиях. Индивидуальная мобильность и готовность находиться в самоизоляции достоверно зависела от пола и уровня индивидуальной тревожности в период локдауна первой волны коронавируса. Женщины сообщали о более высоком уровне тревожности, чем мужчины, и их дистанции удаления от дома были существенно более короткими. Гендерные различия прослеживались и в отношении фактора, вызывающего наибольший страх. Женщины видели главную опасность для себя и своих близких в самой инфекции, а мужчины — в экономических и финансовых вызовах (страх потери работы, снижение заработка, ограничение возможностей вести и расширять бизнес).

Не менее важными оказались наши выводы в отношении общественных реакций и поведенческих норм, которые получили распространение среди россиян, а также своего рода модель общественных страхов и фобий, которые формировались не только по причине недостаточного уровня просвещённости населения, но и под воздействием чрезвычайной разнородности современных медиа, включая социальные сети, распространителей различных конспирологических и эзотерических взглядов, способствующих возникновению паники. Исследование выявило приверженность наших соотечественников привычному образу жизни, боязнь радикальных перемен, неопределённости будущего, краха социальной защищённости и другие формы коллективных и личностных страхов.

Среди общественных реакций умеренный характер носили протестные проявления, но активно заявили о себе формы коллективной солидарности, особенно в сфере медицины и волонтерской активности. Позитивно проявили себя религиозные и общественные организации, заметно меньше — политические партии, а негативное воздействие на ситуацию оказали средства массовой информации.

Государство проявило себя в период пандемии как ключевой институт общественной мобилизации, как единственная легитимная форма организации и принуждения в чрезвычайных условиях. Именно опыт государственных институтов и ресурсы государства позволили России и другим суверенным государствам эффективно противодействовать пандемии коронавируса, не прерывая решение насущных социальных и экономических задач.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Буркова В.Н., Бутовская М.Л., Феденок Ю.Н. и др.* Тревожность и агрессия во время COVID-19: на примере четырёх регионов России // Сибирские исторические исследования. 2022. (в печати)
2. *Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B., Löwe B.* A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7 // Archives of internal medicine. 2006. V. 166. № 10. P. 1092–1097.
3. *Burkova V.N., Butovskaya M.L., Randall A.K. et al.* Predictors of Anxiety in the COVID-19 Pandemic from a Global Perspective: Data from 23 Countries // Sustainability. 2021. V. 13. № 4017. P. 1–23. <https://doi.org/10.3390/su13074017>
4. *Бутовская М.Л., Буркова В.Н.* Стратегии поведения человека и биосоциальная адаптация к стрессу в условиях пандемии COVID-19: кросс-культурный подход // Антропология и этнология: современный взгляд / Отв. ред. А.В. Головнёв, Э.-Б.М. Гучинова. М.: Политическая энциклопедия, 2021. С. 463–476.
5. *Butovskaya M.L., Burkova V.N., Randall A.K. et al.* Cross-Cultural Perspectives on the Role of Empathy during COVID-19's First Wave // Sustainability. 2021. V. 13. № 7431. P. 1–35. <https://doi.org/10.3390/su13137431>
6. *Davis M.H.* A multidimensional approach to individual differences in empathy // JSAS Cat. Sel. Doc. Psychol. 1980. № 10. P. 85.
7. *Будаговская Н.А., Дубровская С.В., Карягина Т.Д.* Адаптация многофакторного опросника эмпатии М. Дэвиса // Консультативная психология и психотерапия. 2013. № 1. С. 202–227.
8. *Hofstede G.* Culture's consequences: Comparing values, behaviors, institutions and organizations across nations. Thousand Oaks, CA: Sage, 2001.
9. *Gelfand M.J., Raver J.L., Nishii L. et al.* Differences between tight and loose cultures: A 33-nation study // Science. 2011. № 332 (6033). P. 1100–1104.
10. *Lu J.G., Jin P., English A.S.* Collectivism predicts mask use during COVID-19 // Proceedings of the National

- Academy of Sciences. 2021. V. 118. № 23. e2021793118. P. 1–8.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2021793118>
11. *Михеев Е.А., Нестик Т.А.* Психологические механизмы инфодемии и отношение личности к дезинформации о COVID-19 в социальных сетях // Социальная и экономическая психология. 2021. № 1. С. 37–64.
 12. ВЦИОМ: Индекс страхов. <https://wciom.ru/ratings/indeks-strakhov>
 13. *Горшков М.К., Тюрина И.О.* Состояние и динамика массового сознания и поведенческих практик россиян в условиях пандемии COVID-19 // Вестник РУДН. Серия: Социология. 2021. № 4. С. 739–754.
 14. ВЦИОМ: Протестный потенциал. <https://wciom.ru/ratings/protestnyi-potencial>
 15. *Нестик Т.А.* Влияние пандемии COVID-19 на общество: социально-психологический анализ // Социальная и экономическая психология. 2020. № 2. С. 47–83.
 16. *Тишков В.А.* Национальная идея России. Русский народ и его идентичность. М.: АСТ, 2021.
 17. *Gellner D.N.* The nation-state, class, digital divides and social anthropology // Social anthropology. 2020. V. 28. № 2. P. 270–271.
 18. *Ливен А.* Прогрессивный национализм. Почему национальная мотивация нужна для развития реформ // Россия в глобальной политике. 2020. № 5. С. 25–42.
 19. *Гаранина О.Д.* Российские реалии в контексте пандемии // Кронос: общественные науки. 2021. № 1 (21). С. 28–31.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ПРАВО И ПАНДЕМИЯ: УРОКИ КРИЗИСА

© 2022 г. Т. Я. Хабриева^{а,*}, Н. Н. Черногор^{а,**}

^аИнститут законодательства и сравнительного правоведения при Правительстве Российской Федерации, Москва, Россия

*E-mail: office@izak.ru

**E-mail: chernogor72@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.12.2021 г.

После доработки 20.01.2022 г.

Принята к публикации 15.03.2022 г.

Пандемия COVID-19 оказывает давление на правопорядок, тестирует на прочность его базовые элементы и подсистемы. Под её влиянием трансформируются позитивное право и системообразующие процессы, протекающие в юридической сфере, обеспечивающие функционирование сложившейся в допандемический период правовой организации общества. Пандемия воздействует на неё опосредованно, оказывает трансформирующее действие на механизмы осуществления публичной власти, правообразование, правореализацию, в том числе правоприменение. За время пандемии абсолютное значение приобрели права человека, которые прежде в этом качестве не позиционировались. В их числе право на защиту здоровья, на надлежащую медицинскую помощь. Наряду с этим произошла модернизация специальных правовых режимов и многих правовых институтов как публичного, так и частного права, состоялась апробация новых правовых моделей и практик, пригодных не только для регулирования общественных отношений в экстраординарных условиях, но и для создания правопорядка в постпандемическом обществе. Некоторые из них уже имплементированы в ординарное законодательство. Доктрина зафиксировала расширение полифункциональности некоторых правовых средств, а также появление новых правовых феноменов, в частности антипандемического законодательства.

По мнению авторов, в целях эффективного реагирования на чрезвычайные ситуации целесообразно расширить существующие вариативные сценарии правового регулирования, создать соответствующие регулятивные шаблоны, алгоритмы и процедуры деятельности органов публичной власти, а также составы их компетенции при возникновении таких ситуаций. Для российского правопорядка в этом контексте актуальны систематизация правовой основы специальных правовых режимов, рассчитанных на кризисные ситуации, с учётом уже состоявшейся коррекции, а также разработка научных критериев дифференциации соответствующих режимов.

Ключевые слова: COVID-19, антипандемическое законодательство, баланс публичных интересов и автономии личности, защитные возможности права, модель правового регулирования, ограничения и запреты в праве, пандемия, право на защиту здоровья, право, правопорядок, права человека, специальные правовые режимы, циклический правовой массив.

DOI: 10.31857/S0869587322080084



ХАБРИЕВА Талия Ярулловна – академик РАН, заместитель президента РАН, директор ИЗаСП при Правительстве РФ. ЧЕРНОГОР Николай Николаевич – доктор юридических наук, профессор РАН, заместитель директора ИЗаСП при Правительстве РФ.

Пандемия COVID-19 оказывает давление на правопорядок, тестирует на прочность механизмы обеспечения безопасности личности, общества и государства, защиты прав и свобод человека, создавая существенные риски разрушения привычного правового уклада жизни общества. Пандемия ещё не завершилась, но уже есть основания для некоторых выводов, имеющих значение как для доктрины, так и для практики.

Пандемический кризис создал ситуацию, при которой развитие и перенастройка правопорядка преимущественно детерминированы действием одного-единственного биосоциального фактора и подчинены цели преодоления его негативного воздействия на жизнь людей и общества (а не цели социально-экономического развития, как в

предшествующие периоды). Эпидемия спровоцировала специфические изменения важнейших элементов правового порядка. Трансформацию претерпели и продолжают претерпевать позитивное право и системообразующие процессы, протекающие в юридической сфере, обеспечивающие функционирование сложившейся в допандемический период правовой организации общества. Имеются предпосылки для трансформации программы воспроизводства правового порядка, следствием чего может стать возникновение новой его модели.

Специфику воздействия пандемии на правовые институты раскрывает ряд наблюдений. Пандемия оказывает преобразующее действие на механизмы государственного управления, осуществления публичной власти, правообразования (на этапах волеобразования и волеизъявления), правореализации, в том числе правоприменения.

Так, общим трендом стало усиление исполнительной власти. В ряде стран во время пандемии парламенты фактически ограничили свой функционал парламентским контролем, в отличие от России, где парламент, как и суды, продолжал реализовывать свою компетенцию в полном объёме. Правотворческую активность демонстрируют главным образом органы исполнительной власти, при необходимости использующие для легитимации своих антипандемических решений парламентские процедуры, а иногда и формы прямой демократии, что не было характерным для государственного управления в условиях чрезвычайных обстоятельств в предшествующие периоды. Например, 28 ноября 2021 г. в Швейцарии прошёл референдум, на котором граждане одобрили поправки к Закону “О мерах по противодействию пандемии”, в соответствии с которыми в стране введены ковидные сертификаты с индивидуальными QR-кодами (в поддержку этого законодательства проголосовало 62.01% избирателей).

В образовании воли, выражаемой в позитивном праве (соответственно, и в правообразовании), усиливается роль экспертов, научных и экспертных советов. Волеизъявление в публичной сфере осуществляется посредством онлайн-голосования, а в частной — с использованием разного рода цифровых платформ, “умных контрактов” и т.п. Многие государственные услуги оказываются дистанционно, судебные процедуры всё чаще переводятся в дистанционный формат. Таким образом, правореализация, включая правоприменение, также существенно трансформируется.

Эпидемия COVID-19 обуславливает возникновение или обострение противоречий между фундаментальными ценностями общества (в частности, между индивидуальной свободой и общественным (общим) благом, таким как “жизнь нации”); базовыми подсистемами правового порядка, а

именно между обеспечением безопасности общества и защитой прав человека, следовательно, между публичным и частным в праве; отдельными основными правами и свободами человека (например, правами на жизнь и защиту здоровья, с одной стороны, свободой передвижения и автономией личной жизни — с другой); субъективным правом и свободой его реализации.

Пандемия запустила процесс интенсивной генерации защитного ресурса права и правопорядка в целом. Особенность текущей ситуации состоит в том, что наращивание антипандемических запретов и ограничений происходит в условиях правовой организации общества, основанной на широком использовании дозволений и позитивных обязываний, которую государства и международное сообщество стремятся сохранить. В результате наряду с усилением указанных противоречий происходит столкновение разных типов правового регулирования.

Несмотря на глобальный характер эпидемии, институциональной основой противодействия пандемическому кризису выступило государство, а не наднациональные институты, которые не сумели своевременно предложить эффективные и универсальные меры или стратегии по преодолению сложившейся ситуации. Этим обстоятельством объясняется многообразие антипандемических практик и складывающихся систем противодействия кризису, которые формируются прежде всего с опорой на ресурсы национального правопорядка. Общим для всех стран является применение комплекса однородных правовых средств и инструментов, в числе которых экстраординарные (чрезвычайные) правовые режимы, ограничивающие права и свободы человека, временное перераспределение полномочий между уровнями и ветвями власти, расширение дискреционных полномочий органов власти и должностных лиц, антипандемическое (чрезвычайное) законодательство. Особенности состоят в специфике комбинации этих мер [1, с. 7, 8].

Практически для всех государств основная юридическая задача состоит в том, чтобы предпринять действенные меры по борьбе с пандемией, не подорвав основополагающие ценности, закреплённые в национальных конституциях и международном праве. В связи с этим главной правовой проблемой остаётся определение баланса между публичными интересами и автономией личности, индивидуальной свободой и сохранением “жизни нации”. По этой причине продолжается поиск критериев определения соразмерности вводимых ограничений той угрозе, для противодействия которой они предусмотрены.

Резерв для их разработки можно обнаружить в правовых позициях национальных и наднациональных судов, в судебных доктринах (например,

в доктрине информационного согласия). Так, одним из дополнительных критериев может служить совпадение общих, общественных и публичных целей принятия государством тех или иных решений [2, с. 135]. Наряду с вводимыми ограничениями государства принимают и компенсационно-восстановительные меры, в частности осуществляют государственную поддержку граждан, субъектов малого и среднего бизнеса. Эти меры носят материальный (или имущественный) характер (например, предоставление бюджетных субсидий, налоговых преференций, безвозмездная передача в собственность имущества, освобождение от имущественных обязанностей или приостановление срока их исполнения) либо организационно-правовой (в том числе продление действия срочных лицензий и иных срочных разрешений). Эффективность и достаточность этих мер – отдельная тема. Однако очевидно, что они являются частью формирующихся систем противодействия пандемическому кризису, важным условием выживания в условиях пандемии отдельных категорий граждан и бизнеса и в определённой мере уравнивают введённые ограничения с возможностью граждан пережить период их действия. В связи с этим одним из дополнительных критериев для оценки соразмерности антипандемических ограничений может служить корреляция их соразмерности и достаточности с компенсационно-восстановительными мерами. Вывести конкретные формулы определения этой корреляции может помочь применение методологии экономического анализа права и проведение соответствующих исследований.

Подводить итоги пандемии и её влияния на право и правопорядок пока преждевременно, но уже можно констатировать, что в ответ на вызовы пандемии наблюдается конвертация естественно-научного знания в правовое регулирование. Этот тезис можно проиллюстрировать не только расширением участия научных экспертных советов в принятии государственных решений, облачённых в правовую форму, на уровне глав государств или правительств, но и динамикой правотворчества других органов государственной власти. Например, в России в первую волну пандемии было принято 459 нормативных правовых актов. Высокую правотворческую активность в этот период проявляли органы государственной власти общей компетенции (Президент РФ, Правительство РФ). Осенью 2021 г. такую активность продемонстрировали уже органы исполнительной власти специальной компетенции в области охраны здоровья населения (Минздрав России, Главный санитарный врач РФ), что было обусловлено накоплением специальной научной информации о заболевании.

Состоялась смена приоритетов в правовом регулировании в сторону усиления защиты публичного интереса, коррекция соотношения публичного и частного в праве. Например, Б. Матье обратил внимание на то, что европейские государства в спокойные времена развивают правовые механизмы обеспечения и защиты преимущественно частных интересов, в чрезвычайных ситуациях – публичных. И чем меньше внимания уделялось публичному интересу до возникновения чрезвычайных обстоятельств, тем более он становится приоритетом при их наступлении [3]. Эту закономерность продемонстрировал и пандемический кризис. Россия в данном случае является исключением, поскольку у нас публичный интерес и механизмы его защиты всегда играли важную роль.

Наряду с этим изменилось отношение к некоторым фундаментальным правам человека, абсолютное значение стали приобретать права, которые прежде в этом качестве не рассматривались. В частности, речь идёт о придании посредством телеологического толкования наднациональными органами абсолютного характера правам, которые прежде могли быть правомерно ограничены. Например, согласно актам наднациональных институтов, вышедших во время пандемии [4], право на защиту здоровья непосредственно связывается с правом на жизнь. В связи с этим констатируется обязанность государств предпринимать все действия для эффективного гарантирования этого права, включения его в число наивысших приоритетов в законодательстве, правоприменительной практике, а также для недопущения отступления от этой обязанности.

Отсутствие надлежащей медицинской помощи для лиц из числа уязвимых групп (тяжело больные, находящиеся в исключительно трудных условиях, пожилые и лишённые свободы лица, мигранты) может приравниваться к “бесчеловечному и унижающему достоинство обращению”, право на защиту от которого гарантировано Европейской конвенцией по правам человека, не допускающей ограничений или отступления от этого права [5, с. 12]. Это новое прочтение охраняемых Европейской конвенцией прав, полагаем, прочно войдёт в юридическую практику не только в период пандемии, но и после её окончания.

Во время пандемии осуществлена модернизация специальных правовых режимов и многих правовых институтов как публичного, так и частного права, сейчас происходит апробация новых правовых моделей и практик, пригодных не только для регулирования общественных отношений в экстраординарных условиях, но и для построения правопорядка в постпандемическом обще-

стве, состоялась имплементация некоторых из них в ординарное законодательство.

Например, в России за время пандемии претерпел существенные содержательные изменения режим “повышенной готовности для органов управления и сил системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций”. До пандемии он предполагал объектом действия только силы и средства государственной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций. В процессе его применения режимные меры были расширены и распространены на граждан и организации. Создана и специфическая практика введения и модернизации этого режима. Так, он стал применяться не на всей территории Российской Федерации, а в её субъектах, причём во всех. К тому же его содержательная модернизация была осуществлена сначала нормативными правовыми актами субъектов Российской Федерации, и лишь затем состоявшиеся трансформации были ретроспективно легитимизированы федеральным законом. Конституционный суд РФ не усмотрел в этой практике противоречий Основному закону [6].

За время пандемического кризиса были созданы или существенно усовершенствованы институты как материального, так и процессуального права, например правовые модели дистанционного труда, онлайн-голосования, судебные процедуры и др. В результате состоялось расширение юридических оснований формирования “удалённого общества” и “цифровой демократии”.

Государственные органы, включая суды, национальные институты (ЕСПЧ и др.), государственные учреждения, перешли на удалённые формы работы (кабинеты опустели, но функционал осуществляется в полном объёме). Новый формат в силу своего удобства, привлекательности и безопасности с точки зрения угрозы заболевания уже претендует на то, чтобы сохраниться после пандемии и перейти из разряда временного и экстраординарного в категорию постоянного и ординарного.

Можно констатировать, что произошло расширение полифункциональности некоторых правовых средств, совпадение в ряде случаев юридических ограничений и правовых гарантий. Так, вводимые ограничения и запреты в определённых ситуациях выполняют ещё и функцию государственных и правовых гарантий прав человека, например права на жизнь, охрану здоровья. Поэтому в области соизмерения ограничений и гарантий потенциально складывается ситуация, при которой нужно будет сопоставлять один и тот же объект.

Пандемия спровоцировала появление новых правовых феноменов, в частности антипандемического законодательства, характеристика кото-

рого не укладывается в известные теоретические описания. Практика его формирования и реализации обеспечила перенастройку правовой системы на решение задачи противодействия пандемии и изменила модель правового регулирования, расширив в её инструментальном компоненте сегмент гибких регуляторов и диспозитивного регулирования (это не характерно для практики действия чрезвычайных правовых режимов предшествующих периодов). Его отличие от других правовых массивов заключается в том, что оно имеет конкретную, относительно узкую, хотя архиважную, цель – искоренение пандемии (а не борьбу с заболеваниями вообще). Оно затрагивает практически все сферы общественной и частной жизни и предлагает новое сочетание правового и неправового регулирования (ещё в первую волну пандемии в России было издано свыше 500 актов рекомендательного и информационного характера). К тому же именно антипандемическое законодательство выступило средством конвертации естественно-научного знания в правовое регулирование.

К настоящему времени по вопросам борьбы с пандемией в России действует более 500 нормативных правовых актов и свыше 1000 документов рекомендательного и информационного характера. Наряду с этим внесены изменения и в постоянно действующие законы, в том числе в базовые кодексы, в частности в Уголовный кодекс РФ, Налоговый кодекс РФ, Бюджетный кодекс РФ, Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях.

Исследования показали, что антипандемическое законодательство – особый правовой феномен. В нём образуется специфическая комбинация нормативного и рекомендательного, общеобязательного и принудительного, ограничений и запретов, а также позитивного и негативного стимулирования. Это сочетание ещё не изучено правоведами, как не изучена и внутренняя организация этого массива, а также закономерности и перспективы его развития.

По содержательным и функциональным признакам такой элемент системы законодательства может быть идентифицирован как циклический правовой массив [7], который перенастраивает всю правовую систему на решение задачи противодействия пандемии. Изменения этого законодательства подтверждают практическое значение исследований Института законодательства и сравнительного правоведения при Правительстве Российской Федерации по теории циклических правовых массивов и системы права [8, 9].

Антипандемическое законодательство продолжает разрастаться. Оно утрачивает свойство быть обозримым, понятным и эффективным. Его формируемая модель становится тяжеловесной, в

то время как нужна лёгкая и гибкая. Для того чтобы сделать её такой, предстоит преодолеть экстенсивное развитие антипандемического законодательства. С этой целью необходимо провести его систематизацию, использовать для его оптимизации инструменты “регуляторной гильотины”.

Новая социальная реальность ставит перед наукой и практикой задачу проектирования современной модели правового регулирования в ситуациях чрезвычайного характера. Есть основания считать, что эта модель должна быть гибкой и вариативной.

Одним из главных промежуточных итогов столкновения права и пандемии стало усиление наблюдаемого с середины 2000-х годов состояния неустойчивости правового порядка и развитие различных сценариев его дальнейшей трансформации. Какой из них станет доминирующим, определить трудно. Однако очевидно, что полная реставрация правового порядка после окончания пандемии с восстановлением всех его параметров невозможна, в том числе и потому, что пандемия выступила своеобразным драйвером погружения в “цифровую матрицу”, что уже само по себе является мощным фактором изменения правового порядка.

В качестве уроков, которые необходимо извлечь из опыта борьбы с пандемией COVID-19, отметим следующие.

1. В условиях пандемии право становится не только инструментом противодействия вызванному ею кризису, но и объектом её воздействия, который подвергается существенным трансформациям, развивающимся согласно определённым закономерностям. Их выявление и осмысление служат основой эффективности реакции государства на возможные кризисы в будущем.

2. Строгость правовых ограничений, вводимых в условиях пандемии, во многом зависит от уровня специального естественно-научного знания об угрозе и от имеющихся ресурсов здравоохранения.

3. В условиях пандемии наиболее эффективной является гибкая модель правового регулирования, которая в отличие от соответствующих практик преодоления кризисных ситуаций в предшествующие периоды характеризуется широким применением диспозитивного метода и образующих его средств, а также неправовых регуляторов для защиты наиболее важных общественных отношений.

Для эффективного реагирования на чрезвычайные ситуации целесообразно расширять существующие вариативные сценарии оперативно-го перевода правового регулирования на чрезвычайные рельсы, разрабатывать соответствующие им регулятивные шаблоны, алгоритмы и процедуры деятельности органов публичной власти, а

также составы их компетенции при возникновении таких ситуаций. Что касается российского правового порядка, то в этом контексте актуальны систематизация правовой основы специальных правовых режимов, рассчитанных на кризисные ситуации, с учётом уже состоявшейся коррекции, а также разработка научных критериев дифференциации таких режимов.

Пандемия оказала влияние не только на юридическую практику, но и на правовую доктрину. Она в значительной мере формирует её актуальную повестку и в то же время способствует сохранению фрагментарного восприятия глобального цивилизационного кризиса. Связь и взаимовлияние экологического, демографического, экономического, пандемического и других кризисов, корреляция эффектов их воздействия на общество, государство и право правоведами не изучены. Пандемия по понятным причинам фокусирует на себе внимание. Между тем другие проблемы тоже требуют адекватной и своевременной реакции государств и мирового сообщества. Поэтому одна из важнейших задач юридической доктрины — преодоление этой фрагментарности, выход на целостное восприятие современной картины “чрезвычайного времени”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хабриева Т.Я. Управление пандемическим кризисом на основе права: мировой и российский опыт // Журнал российского права. 2021. № 2. С. 5–17.
2. Дедов Д.И., Гаджиев Х.И. Комментарий к постановлению Большой палаты Европейского суда по правам человека по делу “Вавричка и другие против Чешской Республики” // Журнал зарубежного законодательства и сравнительного правоведения. 2021. № 4. С. 127–138.
3. Матье Б. Конституционные аспекты санитарного кризиса на французском примере (Les enjeux constitutionnels de la crise sanitaire au travers de l'exemple français) / Выступление на пленарном заседании XI Международного конгресса сравнительного правоведения “Чрезвычайные ситуации: проблемы правового регулирования в современном обществе” (Москва, Институт законодательства и сравнительного правоведения при Правительстве Российской Федерации, 1 декабря 2021 г.). <https://youtu.be/47yу6-xUAA>
4. COVID-19 и социальные права: заявление Европейского комитета по социальным правам от 21 апреля 2020 г. https://search.coe.int/directorate_of_communications/Pages/result_details.aspx?ObjectId=0900001680a236c7
5. Выступление Генерального секретаря Совета Европы Марии Пейчинович-Бурич на Санкт-Петербургском юридическом форуме 9 1/2 “Законы коронавируса” (Санкт-Петербург, 10 апреля 2020 г.) // Прецеденты Европейского суда по правам челове-

- ка. Специальный выпуск: Права человека в карантине. 2020. С. 10–15.
6. Постановление Конституционного суда РФ от 20 декабря 2020 г. № 49-П «По делу о проверке конституционности подпункта 3 пункта 5 постановления Губернатора Московской области “О введении в Московской области режима повышенной готовности для органов управления и сил Московской областной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций и некоторых мерах по предотвращению распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-2019) на территории Московской области” в связи с запросом Протвинского городского суда Московской области». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012290002>
 7. Хабриева Т.Я. Циклические нормативные массивы в праве // Журнал российского права. 2019. № 12. С. 5–18.
 8. Хабриева Т.Я. Право перед вызовами цифровой реальности // Журнал российского права. 2018. № 9. С. 5–16.
 9. Хабриева Т.Я., Черногор Н.Н. Будущее права: наследие академика В.С. Стёпина и юридическая наука. М.: Российская академия наук; Институт законодательства и сравнительного правоведения при Правительстве Российской Федерации, 2020.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

РОССИЙСКАЯ ЭКОНОМИКА ПОД ВЛИЯНИЕМ
ПАНДЕМИЧЕСКОГО КРИЗИСА

© 2022 г. А. А. Широ́в

Институт народнохозяйственного прогнозирования РАН, Москва, Россия

E-mail: schir@ecfor.ru

Поступила в редакцию 21.02.2022 г.

После доработки 26.02.2022 г.

Принята к публикации 28.03.2022 г.

В статье анализируются основные каналы влияния пандемии новой коронавирусной инфекции на экономику. Подчёркиваются ключевые особенности экономического кризиса, обусловленного пандемией, в котором масштаб и глубина экономического спада во многом зависят от действий властей по ограничению экономической деятельности. Констатируется, что по мере развития пандемического кризиса правительства крупнейших стран мира адаптировались к его негативным последствиям для экономики, что отразилось в снижении зависимости экономической активности от уровня заболеваемости COVID-19. Оценивается эффективность мер экономической поддержки, реализовывавшихся в России и ключевых странах мира в период кризиса. Рассматриваются провалы рыночного саморегулирования в период кризиса, приведшие к существенной разбалансировке спроса и предложения на мировых рынках. Наряду с успехами российского правительства по снижению негативного воздействия пандемии на экономику обращается внимание на серьёзный социальный и демографический урон, который понесла наша страна вследствие пандемии. Формируются основные направления компенсации потерь, оценивается средне- и долгосрочный потенциал развития российской экономики после пандемического кризиса. Статья является дополненной и обновлённой версией доклада автора на Научной сессии Общего собрания РАН 15 декабря 2021 г.

Ключевые слова: пандемический кризис, антикризисная политика, демография, смертность, экономическая динамика, среднесрочный экономический потенциал.

DOI: 10.31857/S0869587322080151

Ситуация, с которой столкнулось человечество в 2020–2021 гг., внесла существенные изменения в нашу жизнь, в том числе сильно повлияла на уровень экономической активности и на экономическую политику, которую проводят правительства разных стран мира.



ШИРОВ Александр Александрович — член-корреспондент РАН, директор ИНП РАН.

Прежде всего хотелось бы обратить внимание на то, что в экономике наблюдается кризис новой формации, существенно отличающийся от тех экономических шоков, которые происходили в течение всего послевоенного периода. К ключевым особенностям пандемического экономического кризиса нужно отнести следующие. Во-первых, глубина кризиса в данном случае определяется не характером экономического цикла, а решениями правительств по конфигурации ограничительных мер, а также зависимостью той или иной экономики от ситуации на внешних рынках. Во-вторых, окончание острой фазы кризиса связано не с балансировкой спроса и предложения на новых уровнях, как при обычном циклическом кризисе [1], а торможением роста заболеваемости и отменой наиболее жёстких ограничений экономической деятельности. При этом важно учитывать, что длительность периода жёстких ограничений прямо зависит от экономи-

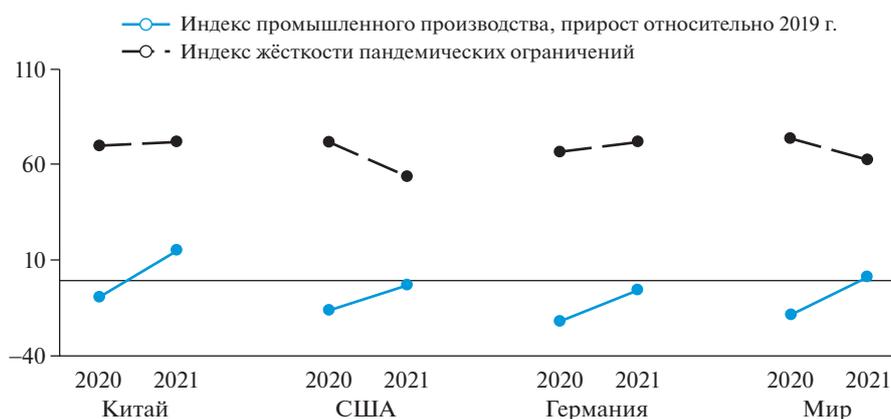


Рис. 1. Индекс жёсткости пандемических ограничений и динамика промышленного производства в отдельных странах и мировой экономике в целом

Источники: Всемирный банк, Oxford Covid-19 Government Response Tracker.

ческих возможностей государства и устойчивости его финансовой системы. В-третьих, при переходе экономики к стадии посткризисного восстановления наблюдается быстрая реализация отложенного спроса на фоне расширения бюджетных стимулов. Все эти особенности ярко проявились в мировой и российской экономике в 2020–2021 гг. и оказали решающее влияние на экономическую динамику.

В развитии экономической ситуации в крупнейших экономиках мира в 2020–2021 гг. наиболее существенным представляется вопрос о связи между глубиной экономического спада и жёсткостью антипандемических действий властей [2]. Анализ данных об ограничениях и параметрах динамики экономики и промышленного производства показывает, что между ними существует достаточно серьёзная связь. В то же время можно говорить о том, что за период пандемии оформилась устойчивая тенденция к постепенному снижению эластичности экономической динамики от ограничительных мер (рис. 1). Это может свидетельствовать о том, что за счёт понимания природы кризиса и модификации мер экономической политики правительства большинства крупных стран мира смогли адаптироваться к его особенностям. Это позволяет бороться с пандемией при меньшей нагрузке на экономику. Характерными примерами являются экономики Китая и Германии, где индекс жёсткости ограничительных мер¹ в целом был в 2021 г. даже выше, чем в 2020 г., но экономическая динамика при этом была существенно лучше (см. рис. 1). Такое изменение зависимости экономической динамики от введения ограничительных мер позволяет рассчитывать на то, что дальнейшие волны роста

заболеваемости новым коронавирусом уже не будут сопровождаться значимыми кризисными явлениями в экономике.

РОССИЙСКАЯ ЭКОНОМИКА В ПЕРИОД ПАНДЕМИЧЕСКОГО КРИЗИСА

При анализе того, как та или иная экономика реагировала на пандемический кризис, важно учитывать структурные особенности хозяйственной системы. В частности, российская экономика характеризуется более низкой долей непродовственных услуг в структуре ВВП по сравнению с развитыми странами (их доля составляет около 40%, а в развитых странах она примерно на 10 процентных пункта выше). Другой фактор, влияющий на меньший ущерб экономике от пандемического кризиса, — сравнительно невысокая доля малого бизнеса в структуре ВВП [3, 4]. Относительно слабая развитость финансового рынка в России характеризуется малой зависимостью основной массы предприятий от заёмного кредитования [5]. Наконец, в структуре российского экспорта мала доля конечной продукции.

Эти факторы мы привыкли справедливо относить к недостаткам российской экономики. Однако в периоды крупных экономических шоков глобального характера качественное отставание российской экономики от ведущих стран выступает своеобразным демпфером, снижающим негативное влияние кризиса на неё. В этой связи следует обратить внимание на отечественный сырьевой комплекс. Несмотря на традиционную критику, связанную с высокой зависимостью российской экономики от экспорта сырья, события 2020–2021 гг. показали, что в рамках пандемического кризиса опережающим образом сокращается спрос на готовую продукцию, в то время как спрос на энергетические и иные сырьевые

¹ <https://www.bsg.ox.ac.uk/research/research-projects/covid-19-government-response-tracker>

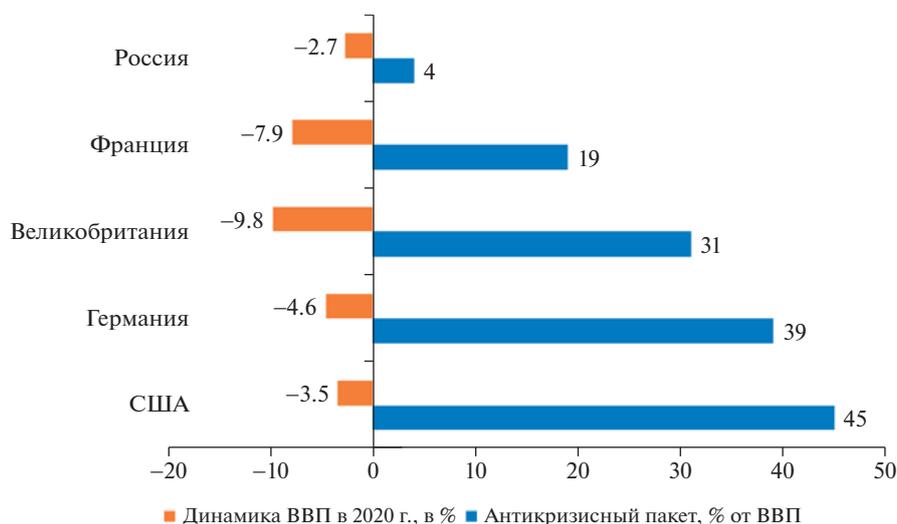


Рис. 2. Динамика ВВП и объём антикризисных пакетов в ряде стран
 Источники: МВФ, Всемирный банк.

ресурсы снижается медленнее. Именно это обстоятельство даже в условиях падения цен на мировых товарных рынках способствовало поддержанию российской экономики.

Уровень экономического спада в условиях действия национального локдауна определялся, кроме того, политикой в отношении отдельных видов деятельности, а также реакцией бизнеса на кризис [6]. В сравнении с другими странами в России менее жёстким ограничениям подверглись такие виды деятельности, как сельское хозяйство, строительство, сырьевые и оборонные производства.

Другой, может быть, более важный вывод о реагировании экономики на пандемический кризис состоит в том, что возможности современных методов управления позволяют существенно смягчать экономические последствия самых серьёзных кризисов даже внеэкономической природы. Одним из механизмов регулирования стала цифровизация государственных и финансовых услуг, позволяющая оперативно довести средства до нуждающихся. В сжатые сроки в большинстве стран были сформированы крупные пакеты антикризисных мер, которые в значительной степени снизили негативное воздействие пандемии на экономику (рис. 2).

Следует отметить, что при относительно низких параметрах поддержки спад в экономике в нашей стране составил менее 3%. Как уже отмечалось выше, такой результат обусловлен не только эффективностью мер поддержки, но и структурными особенностями российской хозяйственной системы. Однако кризис также показал, что мобилизация ресурсов в целях поддержки экономики может быть выполнена в нашей стране до-

статочно быстро, а современные каналы бюджетного финансирования позволяют оперативно довести их до нуждающихся. В целом, с учётом прямых и косвенных резервов, имеющихся в распоряжении Правительства РФ, а также механизмов антикризисной политики, можно утверждать, что за последнее десятилетие устойчивость российской экономики к шокам различного характера повысилась. На любой шок экономического свойства существуют заготовленные решения и ресурсы, что обеспечивает устойчивость экономики. Следующим шагом должно стать формирование набора действий, направленных на устойчивое социально-экономическое развитие, основывающееся на накопленных резервах и достигнутой стабильности финансовой системы.

ПРОБЛЕМЫ РЫНОЧНОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ

Современная экономика, особенно крупных стран, представляет собой сложную систему взаимодействий между экономическими агентами, в которой важны не только прямые, но и обратные, косвенные связи. Поэтому далеко не всё здесь зависит от государства — важнейшую роль в формировании экономической динамики играет бизнес.

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции ключевыми факторами, повлиявшими на экономическую динамику на выходе из острой фазы кризиса, явились ошибки рыночного саморегулирования. Достаточно часто можно слышать, что в управлении активами частные предприниматели более эффективны, чем государство. Если говорить в целом, то, возможно, это и так, но далеко не всегда [7, 8]. Например, в 2020—

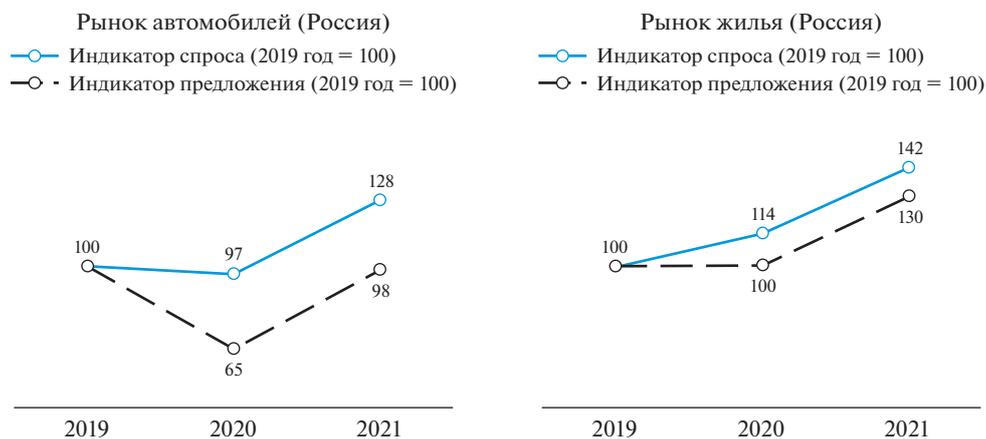


Рис. 3. Динамика спроса на рынках автомобилей и жилья в России в 2019–2021 гг.

Источники: Росстат, АЕБ, расчёты ИНП РАН.

2021 гг. мы стали свидетелями того, как крупный бизнес, прежде всего транснациональные компании, неверно оценил траекторию восстановления мировой экономики, что привело к достаточно тяжёлым последствиям. Не были учтены особенности текущего кризиса, ожидалось довольно медленное восстановление спроса. Эту позицию поддержали ведущие международные аналитические группы, такие как Международный валютный фонд и Всемирный банк [9, 10].

В таких условиях на большинстве мировых рынков, в том числе на российском, возникла ситуация, характеризовавшаяся опережающим ростом спроса, за которым не успевало предложение. Примером могут служить автомобильный рынок и рынок жилья в России: спрос на автомобили в 2021 г. по отношению к докризисному 2019 г. вырос на 28%, а предложение сократилось на 2% (рис. 3)². На рынке жилья спрос за тот же период времени увеличился на 42%, а предложение только на 30%.

Здесь приводятся только два примера, но на самом деле их значительно больше как на мировых, так и на отдельных российских товарных рынках. В этих условиях в экономике сформировались значительные риски, непосредственно влияющие на параметры макрофинансовой стабильности в мировой экономике. Возникали локальные дефициты продукции, ускорялся рост цен, превращая инфляцию в глобальную макроэкономическую проблему.

Причины быстрого восстановления спроса связаны с рядом специфических факторов, ха-

² Для рынка автомобилей индикатором спроса является физический объём розничных продаж, индикатором предложения — объём производства и импорта. Для рынка жилья — объём заключённых ипотечных договоров и ввод жилья соответственно.

рактерных именно для пандемического кризиса. Во-первых, период локдауна характеризовался резким торможением спроса на все виды продукции, кроме, пожалуй, продовольствия и медикаментов. Когда жёсткие ограничения были сняты, то объём неудовлетворённого спроса, характерный для двух-трёх месяцев, практически мгновенно был реализован. Во-вторых, высокие темпы роста спроса стимулировались мерами государственной поддержки. В-третьих, закрытие границ в свою очередь повлияло на увеличение внутреннего спроса, так как значительные объёмы денежных средств не были потрачены на поездки за рубеж. В-четвёртых, некоторому росту внутреннего спроса способствовало снижение масштабов внешней трудовой миграции и переводов за границу.

Ситуация, которая возникла в мировой экономике в результате разрыва спроса и предложения, требует специальных мер экономической политики по сдерживанию инфляции, которые принимают правительства и центральные банки. При этом возникает серьёзная проблема: в связи с тем, что совокупная денежная масса в мировой экономике за два года была увеличена практически на 10%, для окончательной балансировки спроса и предложения потребуется два-три года. В этот период придётся действовать в условиях повышенного инфляционного давления. В то же время можно предположить, что в будущем в условиях кризисов подобной природы таких ошибок как со стороны бизнеса, так и со стороны государств удастся избежать, что позволит предотвратить столь значимые всплески инфляции, как в 2021 г.

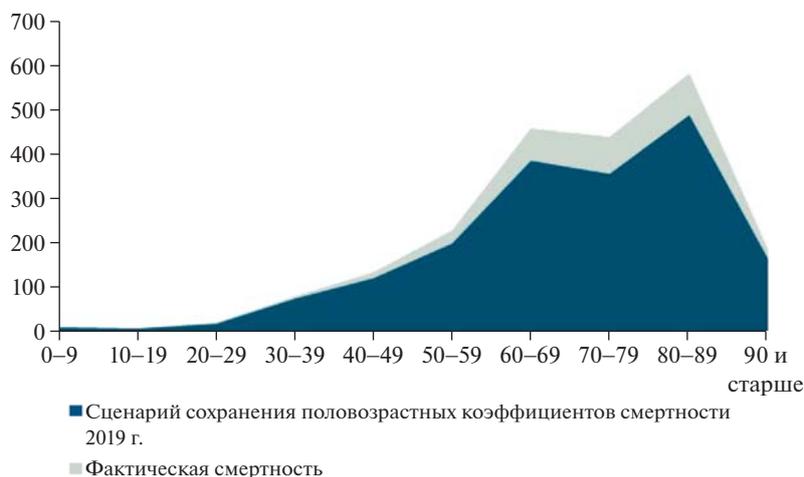


Рис. 4. Избыточная смертность в 2020 г. по возрастным группам населения
Источники: Росстат, расчёты ИНП РАН.

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОТЕРИ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ

Несмотря на существенные успехи в борьбе с последствиями пандемического кризиса, следует признать значительные социальные потери, к которым привела массовая заболеваемость новой коронавирусной инфекцией. Она ещё более усугубила ограничения развития экономики, связанные с демографическими тенденциями [11].

За период с 2005 по 2019 г. в России наблюдалась устойчивая тенденция к росту ожидаемой продолжительности жизни населения. Общий прирост этого показателя составил почти 10 лет. Это был существенный успех, связанный в том числе и с экономической политикой: строительством региональных перинатальных и кардиоцентров, модернизацией автомобильных дорог, борьбой с контрафактной алкогольной продукцией. Важный вклад в рост ожидаемой продолжительности жизни внёс рост уровня доходов населения.

Демографическая статистика показывает, что совокупная избыточная смертность в 2020–2021 гг. составила около 1 млн чел., а средняя ожидаемая продолжительность жизни за два года пандемии сократилась почти на 4 года. При этом наблюдается избыточная смертность как непосредственно от коронавирусной инфекции, так и от других причин, что заставляет шире смотреть на демографические процессы в условиях пандемии, в том числе и с точки зрения организации системы здравоохранения в нашей стране [12].

Смерть человека — всегда трагедия, особенно для его родных и близких, тем более трагичен преждевременный уход из жизни. Но когда такое явление носит масштабный характер, то это не может не оказывать непосредственного влияния на экономику и общество.

Если рассмотреть смертность с точки зрения возрастного состава умерших в период 2020–2021 гг., то можно отметить, что почти 85% избыточной смертности пришлось на лиц в возрасте старше 60 лет (рис. 4), а наибольшее число смертей — на возрастную группу 80–84 года. Второй по численности умерших была возрастная группа 70–74 года. Такое распределение смертности в период пандемии предопределило существенное преобладание в числе умерших неработающих граждан пенсионного возраста. Наши оценки показывают, что с учётом уровня занятости в отдельных половозрастных группах населения примерно 80% умерших составляли неработающие граждане, а 20% — занятые.

Может показаться, что относительно низкое число избыточно умерших занятых граждан нашей страны означает соответствующее невысокое негативное влияние смертности в период пандемии на экономику, но это не так. Неработающие граждане, так же как и работающие, формируют потребительский спрос, который является ключевым элементом экономической динамики. По нашим оценкам, только прямой вычет из экономической динамики за счёт избыточной смертности составил в 2020 г. не менее 0.1% ВВП, или свыше 100 млрд руб. Можно предположить, что в среднесрочной перспективе накопленная избыточная смертность с учётом прямых и косвенных эффектов снизит среднегодовые темпы экономического роста в 2022–2025 гг. примерно на 0.2 процентных пункта. Это достаточно серьёзное снижение, которое требует определённых компенсационных мер.

Одно из направлений компенсации демографических потерь, которые понесла наша страна в период пандемии, — миграция, как постоянная, так и временная трудовая. Однако особенность пандемического кризиса заключается в том, что

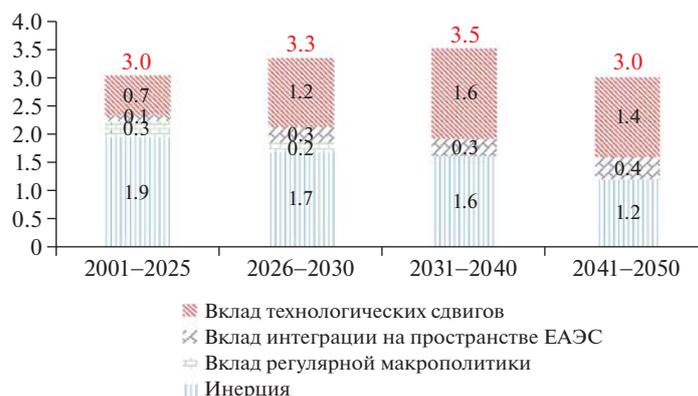


Рис. 5. Вклад отдельных факторов в формирование экономической динамики в 2021–2050 гг., п.п.

он оказывает крайне негативное влияние на трансграничное движение рабочей силы. Достаточно сказать, что в 2020 г. число иностранных граждан, прибывших в Россию с целью работы, по данным ФСБ, снизилось до 1.1 млн человек против 4.1 млн в 2019 г. С учётом того, что совокупная занятость в нашей стране составляет 72 млн человек, возникший дефицит рабочей силы может оцениваться примерно в 4%. Имея в виду общее падение экономической активности в 2020 г., это не стало существенной проблемой, но ограничения на пересечение границы сохранились и в 2021 г. – на фоне восстановления экономики.

Следует также принимать во внимание тот факт, что внешняя трудовая миграция заполняет рабочие места в определённых видах деятельности, где дефицит трудовых ресурсов может выступать важным ограничением экономического развития. В российской экономике доля трудовых мигрантов высока в таких отраслях, как гостиничный бизнес и сфера общественного питания (по данным обследований Росстата, она составляет не менее 16% численности занятых), строительство (14%), торговля (10%). Учитывая, что данные обследований не позволяют точно определить долю мигрантов в структуре занятых, эти цифры могут быть ещё выше. На фоне того, что в условиях локдауна ограничения на деятельность строительных организаций были не столь жёсткими, как в других секторах, трудности в привлечении внешних трудовых мигрантов уже в 2020 г. стали сдерживать реализацию ряда крупных инфраструктурных проектов, в частности, модернизацию «Восточного полигона» российских железных дорог.

В условиях сокращения численности населения трудоспособного возраста и исчерпания потенциала наращивания трудовой миграции из стран ближнего зарубежья возникает потребность в компенсации ограничений по труду за счёт повышения производительности труда на базе роста инвестиций в основной капитал.

ПОТЕНЦИАЛ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ЭКОНОМИКИ

Масштабный кризис новой формации влияет не только на текущие характеристики развития экономики, но и на её потенциал развития в средне- и долгосрочной перспективе. Соответственно, требуется пересмотр целей развития экономики и общества, а также набора мер экономической политики, позволяющих их достичь. На достаточно длинном временном интервале (до 2050 г.) экономический потенциал России позволяет поддерживать среднегодовые темпы роста ВВП выше 3%³. Однако для этого нужно задействовать ряд факторов экономического роста.

Если рассматривать формирование потенциальной экономической динамики, можно отметить, что инерция (то есть развитие экономики без изменения параметров экономической политики и значимых внешних шоков) обеспечивает в перспективе до 2050 г. среднегодовые темпы роста ВВП на уровне 1.6%. Очевидно, что такие темпы не только не обеспечивают достижение целей по повышению уровня и качества жизни в нашей стране, но и ведут к серьёзному снижению уровня конкурентоспособности российской экономики.

Конструктивные сценарии её развития (обеспечивающие сокращение разрыва по уровню жизни с развитыми странами) требуют комплекса мер по сбережению населения. Ключевые из них должны быть связаны с модернизацией системы здравоохранения, развитием социальной системы и ростом качества жизни населения. Наш анализ показывает, что важнейшим направлением сбережения населения может стать снижение смертности от тех причин, где имеются значительные резервы. Причём это проблема не только здравоохранения как такового, то есть борьба с важнейшими заболеваниями, но и сокращения смертности от внешних причин, включая меро-

³ Расчёты проводились с использованием комплекса межотраслевых макроэкономических моделей ИПП РАН [13, 14].

приятия в области социальной политики, по развитию транспортной инфраструктуры, повышению безопасности дорожного движения.

Решение демографических проблем невозможно без поддержания рождаемости. Здесь нам представляются наиболее важными меры социальной политики по укреплению семьи. Одновременно с этим динамика рождаемости самым непосредственным образом реагирует на параметры уровня и качества жизни, поэтому темпы роста экономики могут стать решающим фактором, обеспечивающим рождаемость на приемлемом уровне. Очевидно, что в ближайшие десятилетия демографическая ситуация будет ограничивать развитие отечественной экономики. В то же время комплекс мер в области социальной политики, здравоохранения, развития инфраструктуры может не только снизить эти ограничения, но и создать условия для роста в ряде важных секторов российской экономики.

Реализовать потенциал экономического роста можно только при условии осуществления целого комплекса мер экономической политики. Здесь важно понимать вероятную эффективность использования тех или иных мер, имеющихся в арсенале властей. Достаточно часто звучит аргумент, в соответствии с которым смягчение денежно-кредитной политики само по себе может выступать важным элементом экономической динамики. Здесь хотелось бы обратить внимание на то, что в течение 2020–2021 гг. российская экономика уже функционировала при околонулевой или даже отрицательной ключевой ставке. Однако радикального расширения спроса на заёмное кредитование при этом не произошло. Проблема, по-видимому, состоит в том, что достаточно сложное финансово-экономическое положение значительной части предприятий не позволяет им пользоваться даже дешёвыми заёмными средствами. Поэтому помимо смягчения параметров денежно-кредитной политики должен реализовываться комплекс мер, позволяющих решать данную проблему. Здесь можно отметить инструменты многоканальности финансовой системы, в том числе институты развития [15].

Ограниченность влияния денежно-кредитной политики на экономическую динамику естественным образом повышает требования к бюджетной политике. Государство за счёт направления средств в те сектора экономики, где по различным причинам недостаточно эффективно действуют рыночные механизмы, может, с одной стороны, выправить имеющиеся дисбалансы, а с другой — показать бизнесу те сферы вложения средств, где может быть достигнут приемлемый уровень доходности.

Уникальность текущей ситуации состоит в том, что в российской экономике отсутствуют жёсткие ограничения финансового характера.

Имеются значительные объёмы финансовых ресурсов у всех экономических агентов. Вопрос только в том, как эффективно распорядиться этими средствами в целях модернизации и развития экономики.

Что касается бюджетных расходов, то здесь можно опираться как на накопленные резервы, так и на низкие показатели государственного долга. По нашим оценкам, использование этих ресурсов позволит в перспективе до 2030 г. повысить среднегодовые темпы экономического роста на 0.2–0.3 процентных пункта. Такое увеличение темпов роста вроде бы не является очень значимым, но оно может создать условия для запуска нового инвестиционного цикла в ключевых секторах российской экономики. Кроме того, будет повышена эффективность и востребованность инструментов заёмного финансирования оборотного капитала и инвестиций.

Определённые возможности роста сохраняются в рамках развития взаимодействия внутри Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Этот потенциал связан с удлинением цепочек добычи и переработки сырья, эффективного размещения производств на территории Союза, создания единых производственных платформ. Интеграция на прострaнстве ЕАЭС для России может дополнительно обеспечить в период до 2050 г. до 0.3–0.4 процентных пункта дополнительного прироста среднегодовых темпов роста ВВП.

Однако если рассматривать более длительную временную перспективу, то критическое значение для достижения приемлемых темпов экономического роста, сохранения конкурентоспособности нашей страны в мировой экономике будут иметь технологические сдвиги, которые невозможны без расширения объёма фундаментальных и прикладных исследований и последующего внедрения их результатов в деятельность предприятий. Ключевые направления технологических сдвигов в российской экономике связаны с цифровизацией и роботизацией, биотехнологиями и фармацевтикой, использованием новых конструкционных материалов, новыми транспортными⁴ и энергетическими технологиями. Фактически любая технология меняет сложившуюся структуру затрат, повышает эффективность производства и на этой основе ведёт к росту доходов. Комплексные расчёты влияния указанного набора технологических сдвигов на экономическую динамику, проведённые в Институте народнохозяйственного прогнозирования РАН, позволяют оценить их вклад в 2022–2050 гг. примерно в 1.6 процентных пункта, то есть только за счёт этого фактора темпы экономического роста могут быть удвоены, по сравнению с инерционным сценарием.

⁴ Пример расчёта влияния новых технологий в автомобильном транспорте на экономическую динамику можно найти в работе [16].

С учётом всех перечисленных выше факторов российская экономика имеет потенциал экономического роста в перспективе до 2050 г., превышающий 3% в год. На таком длительном промежутке времени это достаточно высокие темпы роста, позволяющие существенно улучшить параметры экономического развития и качество жизни в нашей стране, парировать ключевые ограничения экономического развития, включая те, которые возникли в результате негативного воздействия пандемии. На вопрос о том, возможны ли более высокие темпы экономического роста, следует дать утвердительный ответ, но их обоснование требует дополнительных мер экономической политики, прежде всего понимания направлений развития ключевых технологий, что невозможно без формирования нового качества научно-технической политики в нашей стране.

* * *

Анализ влияния пандемии новой коронавирусной инфекции на российскую экономику позволяет сформулировать ряд ключевых выводов.

1. Пандемия породила экономический кризис новой формации, характеристики которого во многом зависят от ограничительных мер, принимаемых правительствами.

2. На протяжении пандемии менялись подходы к антикризисной политике; в настоящее время зависимость экономической активности от ограничительных мер значительно снизилась.

3. Главные проблемы посткризисного восстановления связаны со сформировавшимся разрывом между спросом и производством продукции.

4. Антикризисная политика в России привела к определённым успехам в области поддержки экономики, но не позволила предотвратить значительные социально-демографические потери.

5. Снижение демографических потерь требует частичного пересмотра политики в области развития системы здравоохранения, социальной политики и в целом среднесрочной стратегии развития экономики.

6. Среднесрочный потенциал экономического роста ВВП России превышает 3%, однако для его реализации необходим комплекс мер в области демографической, социальной, бюджетной, интеграционной и прежде всего научно-технологической политики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *May В.А.* Кризисы и уроки. Экономика России в эпоху турбулентности. М.: Изд-во Института Гайдара, 2016.
2. *Elgin С., Basbug G., Yalaman A.* Economic policy responses to a pandemic: Developing the COVID-19 economic stimulus index // Covid Economics. 2020. № 3. С. 40–53.
3. *Бухвальд Е.М.* Переживёт ли малый бизнес России шок 2020 года? // Экономика, предпринимательство и право. 2020. № 5. С. 1319–1336.
4. *Авксентьев Н.А., Агранович М.Л., Акиндинова Н.В. и др.* Общество и пандемия: опыт и уроки борьбы с COVID-19 в России. М.: Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, 2020.
5. *Говтвань О.Д.* Денежно-финансовые ограничения экономического роста в России // Проблемы прогнозирования. 2020. № 6 (183). С. 81–91.
6. Ответ российского бизнеса на пандемию COVID-19 (на примере шести отраслевых кейсов) / Под науч. ред. Т.Г. Долгопятовой, Н.В. Акиндиновой, Ю.В. Симачёва, А.А. Яковлева. М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2021.
7. *Радыгин А., Симачёв Ю., Энтов Р.* Государство и разгосударствление: риски и ограничения “новой приватизационной политики” // Вопросы экономики. 2011. № 9. С. 4–26.
8. *Радыгин А., Симачёв Ю., Энтов Р.* Государственная компания: сфера проявления “провалов государства” или “провалов рынка” // Вопросы экономики. 2015. Т. 1. С. 45–79.
9. *Long A., Ascent D.* World Economic Outlook // International Monetary Fund. 2020. <https://www.imf.org/en/Publications/WEO/Issues/2020/06/24/WEOUpdateJune2020>
10. OECD Economic Outlook. V. 2020. Is. 1 : General assessment of the macroeconomic situation. https://read.oecd-ilibrary.org/economics/oecd-economic-outlook-volume-2020-issue-1_3b2afabb-en#page1
11. *Вишневецкий А.Г., Шербакова Е.М.* Демографические тормоза экономики // Вопросы экономики. 2018. № 6. С. 48–70.
12. *Улумбекова Г.Э., Альвианская Н.В.* Финансирование системы здравоохранения РФ: динамика, прогнозы, сравнение с развитыми странами // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. 2021. № 3 (25). С. 36–47.
13. *Широв А.А., Янтовский А.А.* Межотраслевая макроэкономическая модель RIM – развитие инструментария в современных экономических условиях // Проблемы прогнозирования. 2017. № 3 (162). С. 3–18.
14. *Широв А.А.* Многоуровневые исследования и долгосрочная стратегия развития экономики. М.: МАКС Пресс, 2015.
15. *Белоусов Д.Р., Ивантер В.В., Блохин А.А. и др.* Структурно-инвестиционная политика в целях обеспечения экономического роста в России. М.: Научный консультант, 2017.
16. *Милякин С.Р.* Измерение макроэкономических эффектов новых процессов автомобилизации с помощью модели “затраты–выпуск” // Экономическая политика России в межотраслевом и пространственном измерении: материалы второй конференции ИМП РАН и ИЭОПП СО РАН по межотраслевому и региональному анализу и прогнозированию. Новосибирск, 23–24 марта 2020 г. Новосибирск: Институт экономики и организации промышленного производства СО РАН, 2020. С. 107–113.

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

УСЛОВИЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ КОВИДНОГО КРИЗИСА
И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ РОСТ

© 2022 г. Р. И. Нигматулин^{a,b}

^aИнститут океанологии имени П.П. Ширшова РАН, Москва, Россия

^bМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: nigmar@gmail.com

Поступила в редакцию 04.02.2022 г.

После доработки 16.02.2022 г.

Принята к публикации 09.03.2022 г.

В статье обсуждаются острые социально-экономические и демографические проблемы России, обострившиеся вследствие пандемии коронавируса. Автор анализирует тенденции смертности, рождаемости и естественной убыли населения в 2020 и 2021 гг. и их прогноз до 2030 г. Предложены меры для преодоления демографической катастрофы.

Ключевые слова: пандемия коронавируса, смертность, рождаемость, естественная убыль населения, социально-экономическая политика, здравоохранение.

DOI: 10.31857/S0869587322080126

Выдающийся академик Иван Петрович Павлов в мае 1918 г. свою нобелевскую лекцию “О русском уме” начал словами: “Милостивые государи! ...в гнетущее время, которое мы все переживаем... у нас должна быть одна потребность, одна обязанность — охранять единственно нам оставшееся достоинство: смотреть на самих себя и окружающее без самообмана”. И это в 1918 г., когда начинался красный террор!

К великому сожалению, у нас привит обычай недоговаривать тяжёлую правду. В частности, в проекте постановления нынешнего Общего собрания РАН написано, что к декабрю 2021 г. В России от ковида умерли 310 тыс. человек. А в действительности это только те, в телах которых был

найден коронавирус. Но в прирост смертности внесли свой вклад также осложнения, возникшие после того, как ковид был вылечен, а также смерть тех, кого не лечили или не долечили от других болезней из-за перегрузки системы здравоохранения — врачей, поликлиник, больниц. Совокупный прирост смертности от всех причин за 2020–2021 гг. составил 1 млн человек. То есть если ориентироваться на показатели доковидного 2019 г., то за два пандемийных года должно было умереть 3.6 млн человек, а умерли 4.6 млн, или на 28% больше.

Наряду со здравоохранением наше общество удручено состоянием образования, науки, социальной и экономической сфер нашего общества. На протяжении 10 лет (после 2011 г.) мы развиваемся в разы медленнее, чем большинство стран мира. ВВП России на душу населения меньше, чем Португалии и Турции, таких бывших соцстран, как Польша, Чехия, Словакия, Венгрия, Румыния, а также Литвы и Эстонии. Это отставание увеличивается и будет увеличиваться, что создаёт тяжёлые проблемы в социальной сфере, в жизни народа, не способствует устойчивости страны.

Социальный блок. По словам Президента РФ В.В. Путина, “социальный блок — важнейший в бюджете страны”. Но на главную составляющую этого блока, а именно на здравоохранение, обра-



НИГМАТУЛИН Роберт Искандерович — академик РАН, научный руководитель Института океанологии им. П.П. Ширшова РАН, заведующий кафедрой механико-математического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

зование, науку и культуру, в течение 30 лет в консолидированном госбюджете выделяется 9% ВВП, а в странах Европейского Союза — 20%. И это двукратно в долях ВВП недофинансирование по сравнению с Европой продолжается в течение 30 лет, за что расплачивается вся страна.

На встрече с руководством Правительства РФ¹ в сентябре 2021 г. В.В. Путин назвал четырёх главных врагов России: бедность населения, несовершенство систем здравоохранения и образования, неразвитость инфраструктуры. А 23 декабря 2021 г. на большой пресс-конференции Президент РФ указал на обострение демографической ситуации, потому что “и с гуманитарной, и с геополитической точки зрения — 146 млн для нашей огромной территории совершенно недостаточно и, помимо всего, означает недостаток работников в стране”. А Российская академия наук поставила эту проблему ещё более 10 лет тому назад в материалах Совета безопасности для доклада Президенту РФ. Появились эти четыре врага и демографическая проблема вследствие двукратного недофинансирования здравоохранения, образования, науки и культуры в течение 30 лет и разрушительных бюрократических реформ по “оптимизации” этих сфер вопреки мнению учёных.

Поэтому у нас повержено образование, деградирует наука, недостаточны мощности здравоохранения, особенно в регионах. Поэтому у нас самая высокая смертность относительно численности населения среди всех развитых стран.

Смертность и рождаемость в России. После событий 1991 г. и развала СССР в России рождаемость упала на 40%, в то время как смертность катастрофически выросла — на 50%. В Европе же она неуклонно снижается. В 2000 г. естественная убыль населения России (число родившихся минус число умерших) составила 958 тыс. человек.

Для сравнения смертности в разные годы и в разных странах используют коэффициент смертности C , равный числу смертей за год на 1000 человек населения. В 1980-е годы коэффициенты смертности в советской России и в странах Европы были близки, но после 1991 г. смертность в нашей стране существенно увеличилась: с $C = 10.5$ – 11.0 до $C = 16.6$, то есть на 50%, а в Европе она не превышает 9.5–10.0 на 1000 человек.

Таким образом, “революция” 1991 г. привела к большим жертвам нашего народа. С 1992 по 2017 г. избыточная смертность от всех причин относительно 1980–1990 гг. составила 14 млн человек. Кроме того, мы недоиспользовали столько же неродившихся детей, и это сказывается на сегодняшнем низком уровне рождаемости.

После прихода во власть В.В. Путина началось улучшение жизни народа и укрепление государ-

ственного здравоохранения, кратное увеличение его финансирования. В результате существенно упала смертность и выросла рождаемость. А в 2012–2014 гг. рождаемость даже превысила смертность. Но после 2015 г. рождаемость вновь стала катастрофически сокращаться и к 2020 г. снизилась с 1.95 млн человек до 1.4 млн, или на 28% (кстати, в соответствии с предшествующим прогнозом Института социально-экономических проблем народонаселения РАН). Смертность же снижалась очень мало.

Чем же объясняется такое сокращение рождаемости? Во-первых, падением уровня жизни народа. Во-вторых, демографическим провалом, обусловленным низкой рождаемостью в тяжёлые 1990-е годы; соответственно сейчас в репродуктивный возраст вошло малочисленное поколение 90-х. В настоящее время именно женщины в возрасте 18–35 лет рожают 80% детей. Численность женщин этого возраста с 2015 г. уменьшилась с 17.5 до 13 млн, а к 2027 г. упадёт до 10.5 млн, то есть снижение рождаемости продолжится. С 2018 г. сокращение рождаемости сопровождается исчерпанием ресурса снижения смертности вследствие прекращения роста госбюджетного финансирования здравоохранения, разрушительных чиновничьих реформ.

Следствия пандемии ковида. А теперь о влиянии пандемии на демографические тенденции.

Ещё до пандемии у нас умирало на 200 тыс. человек в год больше, чем это должно было бы быть исходя из норм советской России и новых стран ЕС (бывших соцстран) и на 400 тыс. больше, чем по нормам Западной Европы. В 2020 г. в результате эпидемии ковида на фоне и без того высокой смертности её прирост от всех причин относительно 2019 г. составил 338 тыс. человек, а в 2021 г. — 640 тыс.² Таким образом, за два года пандемии прирост числа смертей от всех причин достиг 978 тыс. человек. Практически 1 млн человек! Относительно численности населения это в разы больше, чем в Европе, США³ и других развитых странах. Естественная убыль населения (превышение числа смертей над числом рождённых) в 2020 г. составила у нас 702 тыс. человек, а в 2021 г. — 1.05 млн, или за два года 1.707 млн.

Вопреки заявлениям официальных лиц, что мы успешнее всех в мире преодолели пандемию коронавируса, в действительности мы преодолеваем её тяжелее многих, с наибольшими потерями населения, несмотря на быстрое изобретение вакцин нашими выдающимися вирусологами,

² Эта цифра за 2021 г. соответствует данным Росстата за 10 месяцев и оценке о числе смертей за ноябрь и декабрь.

³ В частности, в США, прирост смертности за два пандемийных года почти такой же, как в России. Но численность населения этой страны 330 млн человек, то есть в 2.26 раза больше, чем население РФ.

¹ <https://lenta.ru/news/2021/09/27/chetire/>

поддержавшими авторитет науки и Академии наук, несмотря на героический труд наших врачей.

Система здравоохранения не справляется с перегрузкой, обусловленной пандемией. Но даже до ковида российская система здравоохранения была далека от совершенства: об этом свидетельствует самая высокая смертность в Европе в трудоспособном возрасте (от 16 до 64 лет) — у мужчин в 3 раза выше, чем в ЕС, у женщин в 2 раза.

Пандемия коронавируса и проявления экономического кризиса способствовали росту социально-стрессовых расстройств. Они ведут к падению цены жизни, потере перспектив, безынициативности, а также к проявлениям агрессии.

Преодоление демографического кризиса: необходимые меры. Прежде всего необходимо резко снизить смертность вследствие ковида с помощью вакцинации, которая должна охватить 80% населения, а также благодаря применению новых лекарств (как в Европе и других развитых странах). Мы отстаём по уровню вакцинации от всех передовых стран, что говорит о необходимости расширения этой кампании.

Для характеристики затрат государственного бюджета на финансирование здравоохранения в разные времена и в разных странах имеет смысл использовать величину этих затрат M , выраженную в долларах по паритету покупательной способности ($\$_{\text{ППС}}^4$) и отнесённую к численности населения. Анализ корреляции коэффициента смертности C и подушевых затрат M на финансирование здравоохранения в долларах показывает, что, если подушевое финансирование $M < 1.0$ – $1.5 \text{ к}\$_{\text{ППС}}/(\text{душа} \times \text{год})^5$, то увеличение финансирования на ΔM сразу уменьшает смертность на ΔC по линейному уравнению

$$\Delta C = -K \Delta M$$

$$(K \approx 6.3 (\text{к}\$_{\text{ППС}})^{-1} \approx 6.3 (\text{к}\$_{\text{ППС}})^{-1} \approx 0.23 (\text{кР})^{-1}).$$

⁴ Именно по паритету покупательской способности (ППС) сравниваются ВВП разных стран. По последним данным $\$_{\text{ППС}}$ оценивается равным 26–30 руб. Курс доллара по ППС принципиально отличается от курса доллара Центрального Банка ($\$_{\text{ЦБ}}$), который в настоящее время равен примерно 75 руб. Практически во всех странах с преобладающим сырьевым экспортом, за счёт которого они зарабатывают доллары, курс доллара ЦБ всегда устанавливается выше курса по ППС, чтобы защитить национальную валюту от бегства капиталов из страны, снизить импортные издержки.

Курс ЦБ, по которому обмениваются валюты, определяет соотношение между экспортом и импортом. Но для сравнения социальной значимости ВВП разных стран и соотношений цен на различные товары (в том числе на услуги), производимые внутри страны, на товары народного потребления, следует ориентироваться на курс по ППС с учётом доли экспортных компонентов в цене товара.

⁵ Ниже используются обозначения: к\$ = 1000 \$, Г\$ = млрд \$, Т\$ = трлн \$, а также к Р = 1000 руб., ГР = млрд руб., ТР = трлн Р.

А при государственном финансировании на здравоохранение $M > 2.0$ – $2.5 \text{ }\$_{\text{ППС}}/(\text{душа} \times \text{год})$ смертность слабо зависит от финансирования и определяющую роль играют другие факторы.

После 2003 г. Президент РФ В.В. Путин инициировал кратное увеличение ресурсного обеспечения государственного здравоохранения, произошло существенное снижение смертности с $C = 16.7$ в 2003 г. до $C = 12.4$ к 2017 г., то есть за этот период была продлена жизнь 4 млн человек. Но к 2017–2018 гг. государственное финансирование здравоохранения достигло 3.5% ВВП, и его рост прекратился, а с ним прекратилось и снижение смертности, то есть остановилось на уровне 12.3 на 100 человек населения. Как же приблизиться к стандартам Европы — $M > 2.0 \text{ к}\$_{\text{ППС}}/(\text{душа} \times \text{год}) \approx 50 \text{ кР}/(\text{душа} \times \text{год})$, — по отношению к которой у нас даже до ковида умирали на 400 тыс. человек в год больше?

В 2019 г. (до пандемии) государственное финансирование здравоохранения на душу населения в России составляло около 25 тыс. руб. в год. Чтобы уменьшить смертность (без учёта ковида) до уровня советской России и “новой Европы” ($C = 10.5$ – 11.0), надо увеличить финансирование в 1.5 раза, а до уровня Европы в целом — в 2 раза. Для этого необходимо в течение пяти лет к государственными затратам на здравоохранение добавлять 400 млрд руб. в год, и тогда через пять лет они увеличатся с 4 трлн в год до 6 трлн в год (в ценах 2020 г.), а число смертей относительно 2019 г. сократится на 200 тыс. в год.

Для достижения европейской нормы ($C = 9.5$ – 10.0) необходимо в течение следующих пяти лет добавлять по 400 млрд руб. в год. Тогда число смертей (относительно 2019 г.) уменьшится ещё на 200 тыс. в год. В итоге за 10 лет можно сократить смертность на 400 тыс. в год. Это соответствует вышеописанным экспериментальным (статистическим) данным.

Теперь о рождаемости, которую поднять гораздо труднее. После 2015 г. она упала на 28% и, в соответствии с прогнозом Института социально-экономических проблем народонаселения РАН, будет продолжать падать. Что же надо делать, чтобы поднять рождаемость, приблизив её хотя бы к уровню 2015 г.?

Первый шаг — поднять доходы 80% населения и сбалансированно к этим доходам расширить производство товаров народного потребления.

Второй шаг —кратно усилить поддержку материнства: увеличить материнский капитал в 2 раза и обеспечить пособия до 50% средней заработной платы для женщин с детьми в возрасте до семи лет. Особую поддержку следует оказать семьям, имеющим 3–4 детей, а для матерей таких семей следует предусмотреть повышенные коэффициенты при расчёте их пенсий.

По оценке академика А.Г. Аганбегяна и профессора Г.Э. Улумбековой, в этом случае поддержка женщин с детьми вырастет с 1.6 до 3% ВВП, как в странах Европы с улучшающейся демографией (Франция, Швеция). Там это помогло.

Президент В.В. Путин неоднократно инициировал поддержку семей с детьми, и деньги для этого в федеральных резервах имеются. Главная проблема состоит не в деньгах, а в том, что перечисленные меры поддержки здравоохранения, семей с детьми и материнства должны быть спланированы и сбалансированы так, чтобы быть обеспечены кадрами (врачами, профессорами, организаторами здравоохранения, медсёстрами и т.д.), а также товарами, программами строительства медицинских учреждений и закупками оборудования, в том числе и за счёт импорта. Нужно спланировать, какие затраты требуются на стройки, на зарплаты медикам и учёным, на сколько должно быть увеличено обеспечение населения товарами за счёт внутреннего производства и импорта, сколько выделить денег на приборы и оборудование, в том числе на их импорт. Если не соблюдать балансы, инвестиции породят инфляцию, то есть приведут к повышению цен. А для соблюдения балансов нужны квалифицированные руководители и специалисты, которые, помимо прочего, должны инициировать экономический рост и прежде всего производство товаров народного потребления.

Последствия нынешней политики Правительства.

Президент РФ В.В. Путин издавал актуальные Указы о национальных целях в 2012 и в 2020 гг. В Указе 2012 г. были поставлены жизненно важные задачи к 2020 г., а именно: войти в пятёрку крупнейших экономик мира, создать 25 млн высокотехнологичных рабочих мест, преодолеть бедность, установить минимальную зарплату 24 тыс. руб. в месяц и др. В Указе 2020 г. выдвигались не менее амбициозные цели: обеспечить к 2030 г. устойчивый рост численности населения, снизить уровень бедности в 2 раза, войти в десятку сильнейших стран мира по качеству образования и по объёму НИР.

Цели Указа 2012 г. к 2020 г. не были да и не могли быть достигнуты. Не сможем мы достичь и целей, намеченных на 2030 г., если не реформируем экономику и не сменим кадровую политику. В связи с этим группа академиков РАН по предложению академика А.Г. Аганбегяна в начале сентября перед обсуждением госбюджета в Госдуме направила письмо председателю Правительства РФ М.В. Мишустину с предупреждением о тяжёлом демографическом кризисе, который переживает страна, и предложениями по его преодолению, о которых я говорил выше. Письмо подписали 23 академика, в том числе известные медики. Но ответа мы не получили.

Как вы все знаете, в 2020 г. в связи с пандемией Правительство РФ по указанию Президента страны увеличило ресурсное обеспечение здравоохранения и поддержку семей с детьми, но в бюджете на 2022–2024 гг. это обеспечение вновь сокращается, возвращая нас к двукратному отставанию от стран ЕС и углублению демографического кризиса.

Как же будет развиваться демографическая ситуация после ковидного удара при нынешней политике Правительства России? Думаю, даже если мы полностью преодолеем последствия пандемии к 2023 г., убыль населения после 2025–2026 гг. вследствие падения рождаемости будет равна 0.5 млн человек в год. Это сама по себе удручающая цифра, но, кроме того, эпидемия коронавируса, конечно же, не обойдётся без последствий. Чтобы их преодолеть, нужно увеличить ресурсное обеспечение здравоохранения, а этого в ближайшие три года не предусмотрено. Миллионы наших граждан, переболевшие ковидом, не леченные и недолеченные от других болезней, будут создавать дополнительную нагрузку на здравоохранение, будет сокращаться общая продолжительность жизни, повышаться смертность.

Общеизвестно, что главная мера предупреждения сверхсмертности в период пандемии — регулярная вакцинация каждые шесть месяцев, охватывающая более 80% населения, а также разработка новых лекарственных средств против ковида. Мы отстаём по уровню вакцинации от всех развитых стран, что говорит о необходимости усиления этой кампании. В Великобритании, Франции, Германии, других европейских странах и в США ежедневно инфицируется более 100 тыс. человек, а у нас — менее 30 тыс. А умирает у нас значительно больше заболевших, что объясняется опять-таки меньшей долей вакцинированных.

Повторюсь: необходимо увеличить финансовую поддержку государственного здравоохранения, которая позволит снизить смертность до уровня советской России и “новых” стран ЕС, а затем и до уровня “старых” членов союза. Наконец, нужно реализовать программу по двукратному увеличению поддержки материнства, что будет способствовать уменьшению спада рождаемости, а в последующем её росту с ориентацией на показатели 2015 г. Эти меры позволили бы преодолеть доковидную убыль населения в 0.5 млн человек в год и перейти к устойчивому росту.

Одна из главных проблем нашей страны — бедность основной части населения — представляет собой угрозу устойчивости страны в масштабе десятилетия. Здесь к месту будет высказывание Стива Форбса, издателя знаменитого журнала “Форбс”, относящееся к 2015 г.: “Поразительная неспособность экономистов и политических ли-

дерев оценить, чем сегодня болеет большинство экономик, и назначить правильное лечение удручает и свидетельствует об их твердолобом отказе изучать факты, приверженности фальшивым идеям и умственной лени”. Недомыслие присуще многим правительствам.

Препятствия для осуществления государственных инвестиций. Во всём мире усилилась менеджеризация реальности и снижение уровня принимаемых решений. Яркий пример этого — закрытие в Европе атомных электростанций. При этом министры и партийные деятели проигнорировали мнение специалистов по энергетике.

Менеджеризация затронула и нашу экономику и на фоне бедности миллионов наших сограждан негативно сказалась на подходе к решению критически важных проблем общества. Недостаточное производство товаров народного потребления, неэффективность руководителей приводят к тому, что государственные инвестиции и социальная поддержка малоимущих создают риски инфляции и голландской болезни. Очевидно, что каждая мера должна реализовываться поэтапно и с соответствующей коррекцией. К решению общегосударственных задач обязательно нужно привлекать частный капитал в виде государственно-частного целевого партнёрства с чёткой программой, строгим соблюдением сроков и контролем использования ресурсов.

У нас ощущается острая необходимость в смене кадровой политики, во главу угла следует поставить привлечение специалистов, обладающих опытом созидания, вместо так называемых менеджеров, в том числе привлекаемых из-за рубежа. Усиление эффективности руководства народнохозяйственным комплексом — общенациональная задача. С этой целью необходимо активизировать вклад учёных всех специальностей в принятие стратегических решений, особенно в критических ситуациях, которые сегодня сложились в таких областях, как демография, вирусология, комплекс климатических и энергетических проблем, истощение природных ресурсов, техническое и технологическое перевооружение реально-го сектора экономики.

Необходимо восстановить роль и место Российской академии наук в жизни общества, возродить Российскую академию медицинских наук и Российскую академию сельскохозяйственных наук, вернуть им функции учредителя институтов и назначения руководителей, планирования государственных заданий, распределения базового финансирования и оценки деятельности подведомственных учреждений. Помимо прочего это будет дешевле, чем содержать аппарат Минобрнауки России. То, что сегодня важнейшие стратегические проблемы решаются чиновниками без участия учёных, уже имеет своим следствием де-

градацию науки и всей социально-экономической сферы.

Социально-экономические цели, выдвинутые Президентом страны, не выполняются уже 10 лет, и при нынешних стратегии и госбюджете не будут выполнены и ещё через 10 лет. Надо добиваться того, чтобы Президент, Правительство, Федеральное собрание и общество получали и обсуждали рекомендации Академии наук, в том числе касающиеся организации науки и её финансирования. Именно учёные РАН обязаны не только разрабатывать, но и внедрять в общественное сознание и во власть научные и теоретические основы преодоления экономических, технологических, социальных и гуманитарных проблем. Это всегда непросто. Академик Я.Б. Зельдович говорил, что всякое внедрение вызывает сопротивление. Сейчас это особенно заметно.

17 февраля 2021 г. Президент В.В. Путин признал: “Люди требуют ощутимых перемен”. Кто же как не члены Российской академии наук, избранные в это учёное сообщество за выдающиеся научные достижения, может обеспечить теоретическую базу этих перемен?! Нас должны вдохновлять имена и деяния наших великих предшественников академиков Ивана Павлова, братьев Николая и Сергея Вавиловых, Петра Капицы, Александра Несмеянова, Игоря Курчатова, Андрея Сахарова и многих других выдающихся учёных.

1. За два года пандемии (2020 и 2021 гг.) в России прирост смертности от всех причин относительно 2019 г. составил 1 млн человек, что относительно численности населения страны в разы больше, чем в Европе, США и других развитых странах.

2. После 2015 г. в России сокращается рождаемость, к 2020 г. она снизилась с 1.95 млн до 1.4 млн, или на 28%.

3. За 2020–2021 гг. естественная убыль населения (превышение смертности над рождаемостью) достигла 1.75 млн человек.

4. Даже если удастся полностью и без последствий преодолеть коронавирусный удар к 2023 г., убыль населения после 2025–2026 гг., обусловленная падением рождаемости, будет равна 0.5 млн человек в год.

5. Чтобы преодолеть последствия ковида и снизить за 10 лет смертность до уровня стран ЕС, необходимо предпринять следующие меры:

- по примеру европейских и других развитых стран активизировать систематическую вакцинацию, охватывающую более 80% населения, и разработку новых лекарств против ковида;

• подготовить и реализовать программу усиления ресурсного обеспечения государственного здравоохранения с финансированием 400 млрд руб/год (в ценах 2020 г.). В программе должно быть запланировано обеспечение кадрами (врачами, профессорами, организаторами, медсёстрами и т.д.), товарами, строительство медицинских учреждений, закупка оборудования, в том числе за счёт импорта. Затраты необходимо сбалансировать по статьям расходов таким образом, чтобы они не стимулировали инфляцию.

6. Чтобы смягчить падение рождаемости, а через несколько лет её увеличить, приблизив к уровню 2015 г., необходимо: поднять доходы 80% населения и соответственно этому расширить производство и импорт товаров народного потребления; за пять лет усилить поддержку материнства и семей с детьми с 1.6% до 3% ВВП, сбалансировав эти затраты с товарным обеспечением.

7. Необходимы перемены в экономическом порядке и в кадровой политике. Иначе значительная часть инвестиций будет использована неэффективно.

8. Необходимо активизировать участие учёных, в частности членов Российской академии наук, в принятии стратегических решений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит академика РАН А.Г. Аганбегяна, директора Института проблем энергетики, доктора технических наук Б.И. Нигматулина, ректора Высшей школы организации и управления здравоохранением, членов-корреспондентов РАН А.А. Макоско и Ю.А. Александровского, доктора медицинских наук Г.Э. Улумбекову и директора Института социально-экономических проблем народонаселения РАН, доктора экономических наук В.В. Локосова за обсуждение и предоставленные материалы.