

© Бондаренко А. М., 2024
УДК 616.98:579.852.11:623.458:355.01
DOI 10.11603/1681-2727.2024.2.14614

А. М. Бондаренко

СИБІРКА ЯК БІОЛОГІЧНА ЗБРОЯ: МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПІД ЧАС ВІЙНИ

Криворізький національний університет

У теперішніх воєнних умовах спокуса застосування агресором біологічної зброї, особливо за можливості її прихованого використання під маскою природних епідемій, – вкрай велика.

*Наведено детальний аналіз бойових штамів збудника сибірки – *B. anthracis*, особливостей спричиненої ними епідеміології, патогенезу, клініки, терапії та специфічної імунoproфілактики, що вже сьогодні дозволяє вжити всіх можливих заходів і бути повністю підготовленими до можливого застосування противником цих бойових штамів.*

*З огляду на загрозу реального застосування бойових штамів *B. anthracis* та/або інших видів біологічної зброї необхідно повністю відновити знищену санітарну та протиепідемічну службу як у цивільному секторі, так і в структурі військових і армійських підрозділів, а також спеціалізовані армійські підрозділи щодо запобігання та боротьби з результатами застосування біологічної зброї як зброї масового ураження.*

Ключові слова: біологічна зброя, сибірка, редагування геному, протидія.

Усі наведені в статті дані отримані з абсолютно відкритих і доступних інформаційних джерел.

Сучасні біотехнології, у тому числі й молекулярні, давно вже з наукових лабораторій прийшли у практичний сектор виробництва, а також у нашу повсякденність і навіть побут. Сьогодні їх успішно застосовують в будь-якій галузі діяльності людини. Такий прогрес став можливим завдяки повному розшифруванню геному більшості відомих нам організмів, насамперед вірусів і бактерій, що спричиняють інфекційні захворювання. До того ж, мікроорганізми вже впродовж багатьох десятиліть є не тільки об'єктом наукових молекулярно-генетичних досліджень, а й об'єктом модельних експериментів у цій галузі. Вчені на сьогодні широко впровадили різні засоби та способи генного редагування, створили штучні бактерії на базі створеного геному з неприродними нуклеотидами, навчилися не тільки редагувати, а й вносити в геном невласливі йому в при-

родному середовищі чужорідні гени інших організмів чи штучно сконструйовані гени. Уже розроблені прості та доступні методи генного редагування, створення химерних повністю життєздатних організмів і моделювання навіть людських ембріонів, та їх отримання без статевих клітин, із звичайних стовбурових клітин. Не останню роль відіграє в цьому і використання штучного інтелекту, який сьогодні вже доступний фактично кожному користувачеві мережі Інтернет. Можливість комп'ютерного моделювання з використанням потужних програмних продуктів звільняє дослідника, який вирішив застосовувати сучасні біотехнології, від рутинної наукової роботи, перетворюючи моделювання, наприклад, мікроорганізмів із заданими властивостями, у достатньо простий процес, доступний навіть мало обізаному в галузі біології користувачеві мережевого ресурсу. Штучний інтелект вже став простим і доступним інструментом і моделювання, і створення нових організмів із заданими властивостями.

Розуміння цього є необхідною умовою для подальшого розгляду проблеми розробки, створення та застосування біологічної зброї.

Ще в минулому столітті, фактично на світанку розвитку молекулярних біотехнологій та молекулярної генетики, американський письменник Курт Воннегут в одному зі своїх творів написав: «Над чим би вчені не працювали, у них однаково виходить зброя» [1]. Потім цю цитату багато разів переробляли й адаптували, і зараз вона постає в новому вигляді: «Все, що б не створили вчені, рано чи пізно буде використано військовими».

Реальним і вкрай небезпечним стало створення й застосування військовими біологічної зброї. Пік її усвідомленої розробки та застосування припав на роки Другої світової війни у минулому столітті. На той час ще не були розроблені сучасні біотехнології, але минуло лише 80 років, і сьогодні наука дала нам фактично необмежені можливості не тільки для дослідження, а й для створення нових організмів із заданими властивостями. Яскравим прикладом цього є розробки вчених і медиків

у галузі створення різних видів біологічного озброєння, насамперед, бактеріологічного, що вже має багаторічну історію і розробки, і застосування.

Проблемі біологічних озброєнь присвячено безліч робіт і відкритих публікацій. Пік таких публікацій припав на середину 2000-х років, після біотерористичних актів у США із застосуванням спор збудника сибірки. Поступово активність відкритих досліджень знизилася, але проблема не зникла. Сьогодні, в умовах активної війни в Україні, розв'язаної росією, проблема можливості застосування біологічної зброї стала вкрай актуальною, реальною та готовою перейти у реальне практичне русло, адже держава-агресор має значний біотехнологічний виробничий потенціал, вже здійснила акт екоциду на нашій території, постійно погрожує застосуванням атомних озброєнь та підривом Запорізької атомної електростанції.

Основою цієї роботи стали публікації та дослідження академіка М. А. Андрейчина та професора В. С. Копчі [2-5]. Але з моменту їх публікації вже минуло 10-15 років, і за цей час біотехнології, які успішно та просто можна використовувати для розробки бойових мікроорганізмів, пішли далеко вперед. Особливо це стосується технологій генного редагування, за допомогою яких можна створювати мікроорганізми з новими заданими властивостями.

За допомогою цих технологій можна модифікувати бойові мікроорганізми, наділяючи їх новими, раніше невідомими характеристиками та особливостями, що зробить їх ефективнішими та спроможними долати наявні системи та засоби захисту [6-8]. Накопичені раніше знання, безсумнівно, безцінні, вкрай важливі та можуть успішно використовуватися на практиці, але вони вимагають подальшого розвитку, доповнення та корекції. Особливо це важливо на новому етапі неконтрольованого застосування біотехнологій, що дають можливість для створення й виробництва нових видів бойових мікроорганізмів.

Одним із найперспективніших кандидатів для створення реальної та контрольованої бактеріологічної зброї є збудник сибірки *B. anthracis*. Цей збудник дуже стійкий у довкіллі, де може зберігатися десятки років, за деякими даними навіть до 100 років [11]. *B. anthracis* при інгаляційному або аліментарному зараженні спричиняє генералізовані, вкрай тяжкі й швидкоплинні форми хвороби у вигляді легеневої та кишкової форм, які швидко переходять у септичну форму з дуже високою летальністю. Крім цього, при розвитку таких форм можливе зараження здорової людини від хворої вже вегетативними формами *B. anthracis*, інфікувальна доза яких на порядок менша, ніж при зараженні спорами *B. anthracis* [11]. Прикладом цього є докладно описаний спалах

сибірки в колишньому СРСР у 1979 р., який стався у результаті аварії на біотехнологічному підприємстві, де був викид аерозолі, який містив спори *B. anthracis* [7]. У результаті на вказаній території виникла епідемія сибірки з інгаляційним шляхом зараження, яка характеризувалася поширенням на кілька районів міста, переважанням легеневої форми захворювання з вкрай високою летальністю.

Вже неодноразово йшлося про те, що надмірна доступність біотехнологій незабаром обернеться для людства серйозною проблемою. І вже є приклади цього. В останні десятиліття практично по всьому світу поширюється тероризм, виникають і множаться терористичні організації, не гребують терористичною діяльністю вже навіть окремі держави. Контролювати цей рух на сьогодні вкрай складно і боротьба з ним відбувається зі змінним успіхом. Саме доступність біотехнологій дає можливість терористам застосовувати різноманітні види біологічних озброєнь. Прикладом цього є застосування в 2001 р. на території США спор сибірки, які адресно розсилали поштою [6, 8, 10].

На жаль, розвиток нових технологій давно вийшов з-під контролю, їх може використовувати будь-хто і з будь-якими цілями. Це призвело до того, що розробкою та створенням біологічної зброї сьогодні можуть приховано і, на жаль, досить успішно займатися невеликі групи осіб, які навіть не мають глибоких спеціальних знань у галузі молекулярної біології, генетики та мікробіології. Глобалізація та загальнодоступність спеціальних досліджень, а також доступність застосування штучного інтелекту, який, по суті, є потужним пакетним програмним і самонавчальним забезпеченням, – дає необмежені можливості окремим особам і групам осіб у створенні нових, у тому числі й бойових, високовірulentних, високопатогенних, висококонтагіозних та стійких у зовнішньому середовищі біологічних організмів. Як я неодноразово говорив, сучасні технології сьогодні доступні навіть в умовах «сарая» або, якщо висловлюватися коректніше – в умовах звичайної домашньої майстерні чи лабораторії.

Відомо, що вибухівку сьогодні можна створити зі звичайних, доступних у будь-якій торговій мережі й окремо абсолютно безпечних компонентів. Так само й компоненти та засоби для конструювання нових організмів сьогодні повністю доступні у вільному продажі, щоправда, у спеціалізованих торгових точках і мережах. Але приховати цілі дослідження або замаскувати їх під звичайні рутинні біологічні дослідження досить просто, що навіть не привертатиме жодної уваги, оскільки сучасні біотехнології вже широко відомі навіть звичайному обивателю та їх активно і постійно обговорюють практично у всіх засобах масової інформації.

Можна заперечити, що на сьогодні діє підписана в 1972 р. конвенція, яка набула чинності в 1975 р., яку підтримують 183 держави з 242 країн світу (з них 193 члени ООН + спостерігачі з Ватикану та Палестини), що забороняє не тільки застосування, а й розробку біологічних і токсинних озброєнь. Щоправда необхідно уточнити, що заборона реально стосується лише бактеріологічної зброї, а поза її дією залишаються інші види біологічної зброї, наприклад, вірусна. Аналогічна конвенція (прийнята 1992 р., але почала діяти тільки з 1997 р. і підтримується 191 державою) стосується хімічної зброї, але, незважаючи на це, у бойових діях вона все ж таки використовується і окремими державами, і окремими терористичними організаціями, хоча вони максимально це приховують.

Ніхто не може гарантувати, що цього не може статися і щодо біологічної зброї, яка вже була застосована на території США біотерористами, про що згадувалося раніше.

На сьогодні відомі та розшифровані геноми практично всіх відомих нам патогенних для людини й тварин мікроорганізмів. Успіхи сучасного секвенування геномів дозволяють упродовж кількох годин або впродовж кількох днів отримувати повну нуклеотидну послідовність як основних, так і додаткових геномів мікроорганізмів. Щодо бактерій це стосується їх кільцевої ДНК і плазмід. Сьогодні ми знаємо гени, які відповідають за синтез токсинів, гени різних факторів патогенності, стійкості та захисту. Нам відомі не тільки їх функції, а й можливості міжгенної взаємодії. Ми можемо сьогодні конструювати мікроби з нехарактерними їм у природному середовищі чинниками патогенності. Але це може відбуватися і без нашої участі, внаслідок міжвидового генного обміну між бактеріями. Прикладом цього може бути зовсім недавній спалах в Німеччині ешерихіозу, збудник якого – звичайна кишкова паличка – набула гени шигел і стала високівірулентним збудником гострого тяжкого кишкового захворювання з нехарактерною для клінічних форм ешерихіозу клінічною картиною, особливо в плані ураження еритроцитів і нирок. Таким чином, сьогодні досить просто можна створювати бойові штами мікроорганізмів із заздалегідь заданими властивостями, нерідко високоселективними щодо навіть окремих груп людей, включаючи, наприклад, стать або інші генетичні особливості, характерні для певних груп осіб. І це ще зовсім не межа.

Біотехнології вже вийшли з-під контролю, застосування бойових мікроорганізмів можна успішно замаскувати під «природно» і «еволюційно» мутованих представників світу патогенних мікроорганізмів, як під впливом умов, що змінилися в їх екосистемах, так і за рахунок «природного» обміну генами між мікроорганізмами та/або їх колоніями [6].

Застосування бойових патогенних мікроорганізмів може бути успішно замасковано під «природні» епідемічні спалахи й навіть епідемії різних інфекційних хвороб, якщо вони ендемічні для цих територій. Бойову інфекцію можна замаскувати під ендемічне захворювання, пославшись на природний для конкретної інфекції перебіг епідемічного процесу, який в природних умовах не залежить від фактора людського втручання, навіть за активної імунпрофілактики [6]. Також можна створити на окремій території умови для природного виникнення епідемії та, поряд з активацією природних збудників інфекційних хвороб, застосувати відповідні, але вже модифіковані бойові мікроорганізми. Можна ініціювати штучну епідемію, використовуючи природні збудники інфекцій у високих дозах і створивши максимально сприятливі умови для їх поширення, наприклад, свідомо створивши на окремій території проблеми з доступністю питної води, а також забруднивши таку воду збудником гострого інфекційного захворювання з водним шляхом передачі.

Аналіз відкритих і абсолютно доступних інформаційних джерел показав, що на сьогодні є чотири основні вимоги до бойових мікроорганізмів, а саме:

- 1) висока патогенність;
- 2) висока вірулентність;
- 3) висока контагіозність;
- 4) висока стійкість у навколишньому середовищі.

Використовуючи ці вимоги, можна докладніше охарактеризувати бойові бактерії:

- 1) висока патогенність;
- 2) наявність кількох синергічних факторів патогенності;
- 3) висока вірулентність з низькою дозою збудника за LD-50 та LD100;
- 4) максимальний набір механізмів передачі;
- 5) максимальний набір синергічних механізмів передачі;
- 6) переважно аерозольний та фекально-оральний механізми передачі;
- 7) у разі трансмісивного механізму – використання природного переносника;
- 8) максимальний набір шляхів передачі;
- 9) оптимальні шляхи передачі – аерозольний; водний; аліментарний; контактний;
- 10) висока контагіозність, безпосередньо пов'язана з мінімально можливою інфікувальною дозою збудника;
- 11) наявність вегетативної та спорової форм;
- 12) здатність до зараження вегетативними та споровими формами;
- 13) обов'язкова передача інфекції від людини до людини, також бажано передача від тварин до людини;
- 14) відсутність у людини природного імунітету до бойового мікроорганізму;

15) нестійкий у людини природний або набутий (насамперед вакцинний) імунітет до бойового мікроорганізму, створений комерційними вакцинами;

16) спроможність «пробивати» або вислизати від природного або набутого (насамперед вакцинного) імунітету до бойового мікроорганізму;

17) висока стійкість у зовнішньому середовищі;

18) висока стійкість до етіотропних засобів (антимікробних препаратів);

19) висока стійкість до природного та набутого (вакцинного) імунітету.

У клінічному аспекті вимоги до бойових мікроорганізмів мають бути такими:

1) максимально короткий інкубаційний період, бажано не більше кількох годин;

2) переважання генералізованих форм захворювання;

3) максимально тяжкий перебіг хвороби;

4) переважання тяжких і середньотяжких форм хвороби;

5) максимально короткий період часу, впродовж якого стан хворого стає середньотяжким і тяжким;

6) максимально високий рівень летальності;

7) максимально високий рівень інвалідизації після перенесеної хвороби;

8) вкрай тривалий термін реконвалесценції після перенесеного захворювання;

9) максимально високий рівень заразності хворого для оточуючих;

10) низька ефективність або взагалі відсутність набутого (вакцинного) імунітету).

Також необхідно вказати, що є фактори, які знижують ефективність застосування біологічної зброї. Що ж реально знижує ефективність застосування бойових мікроорганізмів? В Японії при розслідуванні аерозольного застосування сибіркових спор терористичною сектою «Аум-Сенрікьо» (у травні 1996 р.) виявилось, що суттєво знижують ефективність такі фактори [6]:

1) низька початкова вірулентність застосованого штаму бойового мікроорганізму;

2) швидка втрата генів патогенності у процесі розвитку епідемії;

3) використання в ролі бойових звичайних природних немодифікованих штамів збудника інфекції, взятих із природного середовища або екосистеми їх проживання;

4) низька концентрація бойового штаму в середовищі зараження, в даній ситуації у початковому аерозолі, а отже й у повітрі, що може бути недостатнім для створення ефективної інфікувальної дози;

5) неефективний спосіб приготування початкового аерозолі;

6) несприятливі метеоумови (несприятливі роза вітрів і сила вітру, висока вологість, опади тощо) у процесі застосування;

7) швидка інактивація збудника у природному середовищі;

8) висока концентрація у початковому аерозолі високочутливих до несприятливих умов навколишнього середовища вегетативних форм бойового штаму та низька концентрація високостійких спорових форм.

Сьогодні, після акту екоциду на Каховській ГЕС, на доволі великій території виникли обґрунтовані та вкрай високі ризики розвитку епідемії одразу кількох особливо небезпечних і карантинних інфекцій.

Насамперед це стосується холери, черевного тифу та паратифів, лептоспірозу, а також сибірки. Але з цього переліку інфекцій тільки збудник сибірки вже багато десятиліть є об'єктом розробки бактеріологічної зброї, незважаючи на конвенцію про її заборону, ухвалену та ратифіковану більшістю країн світу ще 1972 р. Також слід зазначити, що усвідомлене, саме усвідомлене застосування *B. antracis* як біологічної зброї, було розпочато людством ще в роки Першої світової війни (1914-1918 рр.) [6].

Після руйнування Каховської ГЕС склалися всі умови для виникнення епідемії у південних областях України, ендемічних для цього регіону. Однією з таких ендемічних інфекцій є сибірка. Тому сьогодні вкрай великий ризик застосування росією бойових штамів цього збудника саме в південних регіонах України, які постраждали від аварії на Каховській ГЕС, зі спробою замаскувати їх під епідемію сибірки, що виникла з природних причин.

Росія не гребує ні актами екоциду, ні мінуванням та залякуванням підризу Запорізької АЕС, тому ми маємо бути готові й до прихованого застосування противником біологічної зброї, тим більше, що саме росія вже не один рік звинувачує Україну в розробці саме таких озброєнь, постійно вкидаючи неправдиву інформацію про біолабораторії, які займаються такими дослідженнями.

Тому ми, як клініцисти, і, насамперед, інфекціоністи, першими зіткнемося з результатами можливого застосування бойових штамів *B. antracis*, а отже повинні бути готові до цього і вжити всіх доступних заходів для максимальної локалізації можливої епідемії сибірки, активної та ефективної боротьби з нею, розробки заходів щодо максимальної ефективності її профілактики, у тому числі й імуніпрофілактики, а також розробки найоптимальніших і найефективніших алгоритмів етіотропної терапії цього захворювання, з урахуванням того, що спалах буде спричинений не природними штамми *B. antracis*, а її бойовими похідними.

Для цього ми навели перелік необхідних даних, які дозволять максимально підготуватися до такого можливого сценарію подій.

Почнемо з характеристики збудника сибірки. Мінімальна інфікувальна доза *B. anthracis* для людини у спорових і вегетативних форм різна, а також залежить від шляху передачі або проникнення в організм.

У звичайних умовах природні штами *B. anthracis* при тривалому перебуванні у ґрунті поступово знижують свою патогенність і вірулентність, але при проростанні спор та переході у вегетативні форми через 5-8 пасажив навіть на живильному середовищі, а краще на чутливих тваринах, повністю відновлюють свої патогенні властивості [6, 9]. Тому перші випадки хвороби при природному збуднику сибірки не будуть тяжкими і перебігатимуть у вигляді локальних форм, що відразу дозволить відрізнити природну епідемію від застосування бойових штамів *B. anthracis*.

Спори сибірки стійкі до кип'ятіння і до сухого жару при 150 °С протягом 1 год, при автоклавуванні при 110 °С – протягом 10 хв. Також *B. anthracis* стійкі до звичайних дезінфікувальних засобів. Наприклад, до 96 % етилового спирту спори *B. anthracis* стійкі протягом 50 діб, до 5-10 % розчину хлораміну – протягом кількох діб, до 3 % розчину перекису водню – протягом 1 год [9].

Для спорових форм природної та немодифікованої *B. anthracis* при інгаляційному зараженні мінімальна інфікувальна доза у вигляді Lct50 складає лише близько 20×10^3 спор, така сама доза необхідна для інфікування при об'ємній швидкості дихання 10 л/хв. При пероральному та аліментарному зараженні мінімальна інфікувальна доза у вигляді LD50 для людини складає близько $1,25 \times 10^7$ спор. Але при використанні бойових штамів *B. anthracis* інфікувальна доза буде значно меншою [6].

За несприятливих умов *B. anthracis* з вегетативних форм у присутності кисню (як несприятливого фактора) та достатньої вологості протягом 32-48 год перетворюються на спори, які можуть зберігати життєздатність багато десятиліть та вкрай стійкі у зовнішньому середовищі. Є і зворотний процес, коли потрапляючи у сприятливі умови, як правило, анаеробні, особливо у сприйнятливий організм, *B. anthracis* проростає зі спор, утворюючи вегетативну біологічно активну форму, лише протягом 1-2 год і, рідше, – до 10 год для «старих» спор, що покоїлися десятиліттями. Така висока швидкість трансформації, особливо при високодозовому та інгаляційному чи пероральному зараженні, й забезпечує вкрай короткий інкубаційний період, що триває від кількох годин до 1 доби [9].

Геном *B. anthracis* невеликий, досить простий і складається лише з приблизно 575 генів, що містять у середньому по 710 пар нуклеотидів. Але основні гени, що

кодують синтез екзотоксину, а точніше його компонентів, а також провідні фактори патогенності та вірулентності, містяться не в кільцевій ДНК, а в плазмідах бактерії [6].

Найлегше сховати сліди генетичної трансформації саме в кільцевій ДНК, оскільки внесення плазмід буде на сьогодні досить очевидним. Так, при внесенні в кільцеву ДНК *B. anthracis* усього двох генів, що кодують сфінгомеліназу і фосфоліпазу, які нехарактерні для *B. anthracis*, збудник набуває здатності «пробивати» поствакцинальний активний і протективний щодо природних штамів *B. anthracis* імунітет, створений комерційними вакцинами [13, 16, 17].

Крім того, не слід забувати й про зараження вегетативними формами *B. anthracis*. Інфікувальна доза для цих форм буде не менш, ніж на порядок нижчою, аніж дози для спорових форм. На сьогодні у відкритому інформаційному просторі немає даних про те, що при генералізованих формах інфекції людина може бути джерелом збудника, але випадки зараження від хворих з локальними формами хвороби абсолютно доведені й ні в кого не викликають сумніву.

У цьому світлі слід зазначити, що хворі на сибірку, передусім на генералізовані форми, виділяють у довшій здебільшого вегетативні форми збудника разом зі споровими формами, що також доведено, насамперед для кишкової форми хвороби, при якій спори *B. anthracis* виділяються у процесі пасажу з кишечника. Ці дані стосуються природних штамів *B. anthracis* [9-13].

Таким чином, людина теоретично і практично може бути джерелом *B. anthracis* для навколишніх, і, найімовірніше, такі дані є, але вони, швидше за все, закриті з цілком очевидних мотивів. Особливо це може стосуватись бойових штамів, патогенність, вірулентність, а відповідно й контагіозність яких суттєво посилені, порівняно зі звичайними штамми *B. anthracis*. Але саме висока внутрішньовидова контагіозність є однією з найважливіших характеристик бойових штамів біологічних озброєнь. Тому такий «неправильний» шлях передачі повинен бути обов'язково врахований для бойових штамів *B. anthracis*. Його в жодному разі не можна ігнорувати, а також прив'язувати до властивостей звичайних, навіть високовірулентних природних штамів *B. anthracis*, передача яких від людини до людини у практичному секторі епідеміології та інфектології вважається неможливою. Але звичайний і бойовий штами *B. anthracis* не можуть бути зіставлені, так само як звичайна практична медицина й епідеміологія та їх військово-ві похідні, що мають кардинальні відмінності.

Слід зазначити, що вже є генно-інженерні бойові штами *B. anthracis*, геном яких у кільцевій ДНК доповнено окремими генами патогенності. І саме такі штами здатні долати поствакцинальний імунітет. Провідним фак-

тором патогенності у *B. anthracis* є антраксин – білковий екзотоксин, який кодується плазмідом, що має універсальну структуру. Екзотоксин складається із субодиниці В, що забезпечує зв'язок зі специфічним рецептором (протективний антиген) і власне двома токсичними субодиницями А: набрякового і летального або некротичного фактора. Гени екзотоксину та його субодиниць розташовані в плазмідах бактерії, тому можуть бути легко модифіковані у бік посилення токсичності та підвищення адгезивності до специфічних рецепторів. Слід також вказати, що комерційні вакцини, особливо комбіновані, викликають активний синтез антитіл саме до протективної субодиниці, що робить її об'єктом модифікації з метою подолання імунітету, створеного комерційними вакцинами [6].

Для природних штамів *B. anthracis* імунітет після перенесеного захворювання стійкий, але не абсолютний. Відомі випадки повторного захворювання через 2 роки. Поствакцинний імунітет після повного курсу вакцинації також нестійкий і, залежно від виду вакцини, вимагає ревакцинації з інтервалом 1-2 роки. Вакцини зазвичай живі спорів або комбіновані з очищеним протективним антигеном [9].

Не будемо зупинятись на докладному описі клінічної картини генералізованих форм сибірки. Їхня клініка досить відома і докладно описана у звичайних підручниках з інфекційних хвороб. Але необхідно наголосити, що при використанні бойових штамів *B. anthracis* переважатимуть саме генералізовані форми сибірки. Найефективнішою буде реалізація дії цієї зброї при інгаляційному ураженні, тому основною формою хвороби буде легенева форма сибірки. У разі зараження води та їжі переважатиме кишкова форма хвороби. Але і в першому, і в другому випадку, або при їх комбінованому застосуванні, обидві форми швидко трансформуватимуться в септичну форму хвороби [8].

Втім, незважаючи на високий рівень схожості тяжких генералізованих форм сибірки, при зараженні звичайними природними штамми *B. anthracis* і при застосуванні бойових штамів їх клінічна картина все ж таки значно відрізнятиметься.

Це проявлятиметься наступним:

1) дуже короткий інкубаційний період – всього лише кілька годин, необхідних для трансформації спор у вегетативні форми та накопичення критичної маси збудника в тканинах;

2) швидкий, нерідко блискавичний перебіг хвороби;

3) бурхлива клінічна картина;

4) швидке, прогресивне та неухильне обтяження стану зі швидким переходом у тяжкий та вкрай тяжкий стан;

5) висока летальність, навіть за своєчасно розпочатої етіотропної та патогенетичної терапії;

6) низька ефективність етіотропної терапії;

7) переважно генералізовані форми хвороби – або легенева, або кишкова (залежно від шляху інфікування та виду застосованого озброєння), або комбіновані форми (при комбінованих шляхах інфікування – інгаляційному та пероральному);

8) легенева та кишкова форми, як правило, будуть первинними;

9) кишкова форма може бути вторинною як прояв септичної та легеневої форм;

10) швидка трансформація легеневої та кишкової у септичну форму;

11) швидкий розвиток шоку, який має змішаний патогенез (екзотоксиновий та інфекційно-токсичний);

12) швидкий розвиток ДВЗ-синдрому на тлі прямої, посиленої для бойових штамів *B. anthracis*, токсичної дії екзотоксину на тканини і передусім на мікросудини, особливо в місці інфікування (легені та кишечник), у вигляді масивного геморагічного некрозу;

13) дуже короткий період хвороби, що не перевищує 1-2-3 діб, із летальним вислідом;

14) висока контагіозність для оточуючих;

15) неефективність раніше набутого напруженого та протективного (для природних штамів *B. anthracis*) вакцинного імунітету від комерційних вакцин;

16) масовість захворювання на обмеженій території.

Лікування сибірки, спричиненої бойовими штамми *B. anthracis*, має певні особливості. Бойове ураження сибіркою зазвичай відбувається інгаляційним шляхом. Тому основною первинною формою хвороби буде саме легенева, із швидкою трансформацією у септичну форму хвороби. Бойові штами *B. anthracis*, як правило, є антибіотикорезистентними, принаймні до пеніциліну і ципрофлоксацину, до яких природні збудники сибірки високочутливі. Тому лікування спочатку доведеться підбирати емпірично, до визначення чутливості бойового штаму до антибіотиків. Але досвід лікування хворих з інгаляційним ураженням у США показав, що стартова етіотропна терапія повинна починатися з доксицикліну в обов'язковій комбінації з одним із антибіотиків, до яких є високочутливими природні штами *B. anthracis* [8]. Це еритроміцин, левоміцетин і гентаміцин. Тривалість такої стартової терапії може бути обмежена 24 годинами, оскільки цього часу достатньо для виявлення антибіотикочутливості при використанні сучасних баканалізаторів. Але цей час може бути скорочений до кількох годин при використанні сучасних діагностичних тестів для ПЛР, які дозволяють відразу виявити геномну або плазмідну стійкість за відповідними генами збудника. Далі етіотропна терапія здійснюється з урахуванням

антибіотикограми. При використанні класичних методик визначення чутливості до антибіотиків, з урахуванням того, що *B. antracis* є факультативним анаеробом і добре росте на звичайних живильних середовищах, може піти від 12 до 48 год, що суттєво знизить ефективність терапії, особливо при масовому ураженні.

Як додатковий елемент антимікробної терапії можуть використовуватися сибіркові антитіла у вигляді IgG. Але це лише додатковий компонент [9].

З огляду на поліантибіотикорезистентність бойових штамів *B. antracis*, уже сьогодні необхідна розробка старого, забутого, але дуже ефективного способу етіотропної терапії – фаготерапії. До цих етіотропних засобів, які надзвичайно селективні, на сьогодні у більшості штамів *B. antracis* стійкості немає [6]. Крім цього, фаги легко конструювати та модифікувати у край стислі терміни. Єдиною досі не цілком вирішеною проблемою фаготерапії залишається системне парентеральне застосування фагів, хоча введення їх у порожнини та відкриті рани вже давно й ефективно використовувалося.

Для активної імунопрофілактики необхідне застосування некомерційних спеціально розроблених вакцин, після використання яких набутий імунітет не може бути подоланий бойовими штамми *B. antracis* [6].

Також дуже корисною може бути мікробіологічна та молекулярно-генетична діагностика бойових штамів *B. antracis*. Насамперед для таких штамів будуть характерні нові, нетипові для природної *B. antracis*, гени та мутації, а також сліди застосування генних редакторів різного походження.

Можна відзначити такі відмінності бойового штамів від природного збудника ендемічної інфекції:

- 1) поліантибіотикорезистентність;
- 2) стійкість до антибіотиків, до яких високочутливі природні штамми *B. antracis*;
- 3) наявність нехарактерних для природних штамів *B. antracis* факторів патогенності та вірулентності;
- 4) вища інтенсивність прояву факторів патогенності;
- 5) сліди застосування генних редакторів у кільцеподібній ДНК *B. antracis*;
- 6) наявність у збудника додаткового плазмідного набору;
- 7) наявність у збудника плазмід зі слідами застосування генних редакторів;
- 8) вища стійкість до несприятливих чинників довкілля;
- 9) здатність викликати інфікування вегетативними формами *B. antracis*;
- 10) здатність долати набутий імунітет, створений комерційними сибірковими вакцинами, як у моделях тварин, так і в людини.

Підбиваючи підсумок, можна з упевненістю стверджувати: якщо на ендемічній території щодо конкретної інфекції виникла епідемія цього інфекційного захворювання, але воно має «неправильну» епідеміологію та нетипову клінічну картину на тлі масової одночасної захворюваності з величезним переважанням тяжких і вкрай тяжких форм з високою летальністю, то є дуже висока ймовірність того, що на цій території було застосовано біологічну зброю під маскою виникнення природної епідемії ендемічної інфекції.

Насамперед це стосуватиметься нетиповості епідемічного процесу, або так званої «неправильної» епідеміології, не характерної для природних штамів *B. antracis*.

У природних осередках сибірка є типовим зоонозом, людина для збудника є тупиковою гілкою, тому що при природньому поширенні сибірки людина заражається від тварин, продуктів їх тканин і при вживанні частин хворих тварин.

При інфікуванні природними штамми *B. antracis* зараження людини від людини не описані, навіть при генералізованих формах хвороби [9]. Але це захворювання трапляється не так часто і в його клініці при зараженні природними штамми *B. antracis* переважають тільки локальні форми хвороби. Генералізовані форми при зараженні природними штамми *B. antracis* є винятком і з'являються тільки при активному хірургічному втручанні в ділянці сибіркового карбункула (це септична форма), а також при аерогенному зараженні спорами *B. antracis* при вичинюванні шкур, виробництві тканин із шерсті заражених тварин (легенева форма) і дуже рідко – при вживанні масивно інфікованих тканин тварин у їжу (кишкова форма) [11-13].

Сезонність при природних формах сибірки досить чітка – а саме з березня по серпень, з піком у липні. Як правило, епідемія провокується і посилюється посухою, неврожаєм трав і зернових культур.

Відносно нетипової епідеміології природної інфекції можна відзначити, що при використанні бойового штамів збудника захворювання:

- 1) має масовий характер за типом епідемічного спалаху, швидко переростає в епідемію;
- 2) людина є радше неприродним для збудника чутливим організмом;
- 3) має неприродні та додаткові механізми і шляхи передачі;
- 4) набуває нових і нехарактерних для нього механізмів і шляхів передачі;
- 5) серед механізмів переважають аерозольний та фекально-оральний;
- 6) серед шляхів передачі переважають повітряно-крапельний, аерогенний, інгаляційний, водний та контактно-побутовий;

- 7) має високу контагіозність;
- 8) набуває здатності передачі від людини до людини;
- 9) набуває здатності до зараження вегетативними формами *B. anthracis*;
- 10) має змінену контагіозність;
- 11) виникає можливість неприродного для типової інфекції передачі збудника (наприклад, від людини до людини або від тварини до людини);
- 12) виникає на неендемичній для неї території;
- 13) може мати змінену статеву, вікову, расову тропність, не характерну для природної інфекції;
- 14) перебіг епідемічного процесу не підпорядковується основним законам епідеміології.

Щодо патогенезу неприродної інфекції можна відзначити, що при використанні бойового штаму збудника захворювання має:

- 1) нові та/або додаткові патомеханізми;
- 2) змінені патомеханізми;
- 3) посилення у бік обтяження клінічних проявів природних патомеханізмів.

Щодо клінічної картини неприродної інфекції можна відзначити, що при використанні бойового штаму збудника захворювання має:

- 1) короткий та/або вкрай короткий інкубаційний період;
- 2) переважання тяжких і вкрай тяжких форм хвороби;
- 3) переважання генералізованих форм хвороби;
- 4) швидке наростання клінічної картини зі швидким формуванням тяжких форм хвороби;
- 5) наявність блискавичних форм хвороби;
- 6) наявність нетипових для природної інфекції клінічних форм;
- 7) висока летальність;
- 8) низька та вкрай низька ефективність етіотропної терапії;
- 9. низька та вкрай низька ефективність патогенетичної терапії;
- 10) тривала реконвалесценція;
- 11) високий рівень інвалідизації після перенесеної інфекції.

Раніше був проведений детальний аналіз характеристик бойових штамів *B. anthracis*, особливостей спричиненого ними епіпроцесу, патогенезу, клініки, терапії та імунопрофілактики сибірки, що вже сьогодні дозволяє нам вжити всіх можливих заходів і бути підготовленими до можливого застосування бойових штамів *B. anthracis*.

Загроза застосування біологічної зброї в сучасних війнах вкрай висока, дуже велика спокуса використати таку зброю, і, на жаль, сторона, що застосувала її, обґрунтовано чекатиме від такого застосування високої ефективності. На жаль, на користь таких невтішних прогнозів свідчить сумний досвід пандемії COVID-19,

який показав, що до реальної біологічної загрози не була готова жодна з країн. Жодна з держав, незважаючи на прогрес і наявність високих технологій і можливостей, у тому числі й фінансових, не змогла реально протистояти цій пандемії та не змогла розробити жодних ефективних засобів ні етіотропної терапії, ні імунопрофілактики. Пандемія та її збудник пройшли абсолютно закономірний та природний шлях еволюції, підпорядковуючись основним законам розвитку епіпроцесу, і жодним чином не залежали від діяльності людини. Також не останню роль у пандемії COVID-19 відіграли й реальна слабкість провідних міжнародних організацій, зниження їх авторитету та ефективності, що стосується й збройних конфліктів і воєн у сучасному світі та підтверджується низькою ефективністю міжнародних угод, договорів, меморандумів і конвенцій.

Безкарність завжди закономірно призводить до свавілля та беззаконня, в тому числі й на міжнародному рівні, тому, незважаючи на конвенції про заборону хімічних, бактеріологічних і токсинних озброєнь, їх час від часу застосовують і, на жаль, продовжують розробляти. Провідну роль у цьому процесі в світі сьогодні відіграють різні терористичні організації, а боротьба з ними все ще малоєфективна.

Тому спокуса застосування біологічної зброї, особливо за можливості її прихованого використання під маскою природних епідемій, – вкрай велика. Тому з огляду на загрозу реального застосування бойових штамів *B. anthracis* та/або інших видів біологічної зброї ми повинні повністю відновити знищену санітарну та протиепідемічну службу як у цивільному секторі, так і в структурі військових і армійських підрозділів, а також спеціалізовані армійські підрозділи щодо запобігання та боротьби з результатами застосування біологічної зброї як зброї масового ураження.

За зразок можна взяти досвід епідслужби США, де роль протиепідемічної служби, у тому числі й у цивільному секторі, бере на себе інститут армійських епідеміологів і відповідних армійських підрозділів. Вкрай необхідною умовою для підготовки таких фахівців буде обов'язкове відновлення у ВНЗ підготовки та повноцінного випуску лікарів санітарно-гігієнічного профілю, а для швидкого поповнення їх нестачі у військах та у цивільному секторі потрібна підготовка лікарів такого профілю в інститутах або на кафедрах післядипломної підготовки протягом короткого терміну, не менше 6 міс.

Реалізація такої програми – необхідна та обов'язкова умова нашої біоекобезпеки у системі колективної безпеки. Крім цього, нам конче необхідне створення біотехнологічних лабораторій з розробки систем захисту від біологічних загроз, реальність і ризик застосування яких на сьогодні вкрай високий.

Література

- Vonnegut, K. (2010). Cat's cradle. *M.: "AST"*, 288 [in Russian].
- Andreychyn, M. A., Kopcha, V. S. (2004). Biological weapons and bioterrorism. *Zdorovya Ukrainy – Health of Ukraine*, 5(90), 40–41 [in Ukrainian].
- Andreychyn, M. A., Kopcha, V. S. (2004). Medical problems of combating bioterrorism. *Suchasni infektsiyi – Modern infections*, 1, 94–108 [in Ukrainian].
- Andreychyn, M. A., Kopcha, V. S. (2005). Bioterrorism: Medical countermeasures. *Ternopil: Ukrmedknyha*, 300 [in Ukrainian].
- Andreychyn, M. A., Kopcha, V. S. (2011). Medical aspects of combating bioterrorism. *SES profilaktychna medytsyna – SES preventive medicine*, 2, 8–14 [in Ukrainian].
- Darling, G., Noste, E. E., Chap, R. (2016). Future Biological and Chemical Weapons. *Ciottoni's Disaster Medicine*, 80, 489–498.
- Nikolakakis, I., Michaleas, S. N., Panayiotakopoulos, G., Papaioannou, T. G., Karamanou, M., Michaleas, S., & Papaioannou, T. (2023). The History of Anthrax Weaponization in the Soviet Union. *Cureus*, 15(3).
- Inglesby, T. V., O'Toole, T., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., Eitzen, E., ... & Working Group on Civilian Biodefense. (2002). Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *Jama*, 287(17), 2236–2252.
- Vozianova, Zh. I. (2002). Infectious and parasitic diseases: In 3 volumes. *K: Health, Volume 3* [in Russian].
- Johari, M. R. (2002). Anthrax-biological threat in the 21st century. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, 9(1), 1.
- Kemper, M. J. (2012). Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by *E. coli* O104: H4 in Germany: a pediatric perspective. *Pediatric Nephrology*, 27, 161–164.
- Bower, W. A., Schiffer, J., Atmar, R. L., Keitel, W. A., Friedlander, A. M., Liu, L., ... & Hendricks, K. (2019). Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2019. *MMWR Recommendations and Reports*, 68(4), 1.
- Wright, J. G., Quinn, C. P., Shadomy, S., Messonnier, N., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2010). Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm. Rep.*, 59(RR-6), 1–30.

ANTHRAX AS A BIOLOGICAL WEAPON: POSSIBILITIES OF APPLICATION DURING WAR

A. M. Bondarenko

Kyryv Rih National University

SUMMARY. *In the current war conditions, the temptation to use biological weapons by an aggressor, especially if it is possible to use them covertly under the guise of natural epidemics, is extremely great.*

*A detailed analysis of combat strains of the causative agent of anthrax – *B. anthracis*, features of epidemiology, pathogenesis, clinic, therapy and specific immunoprophylaxis caused by them is presented, which already allows us to take all possible measures and be fully prepared for the possible use of combat strains of *B. anthracis* by the enemy.*

*In view of the threat of actual use of combat strains of *B. anthracis* and/or other types of biological weapons, it is necessary to fully restore the destroyed sanitary and anti-epidemic service both in the civilian sector and in the structure of military and army units, as well as specialized army units for the prevention and control of*

results of the use of biological weapons as weapons of mass destruction.

Key words: *biological weapons; anthrax; genome editing; countermeasures.*

Відомості про автора:

Бондаренко Анатолій Миколайович – д. мед. наук, завідувач кафедри екології «Криворізького національного університету»; консультант лікар-інфекціоніст «Криворізької міської клінічної лікарні № 2»; консультант лікар-інфекціоніст «Криворізького міського центру здоров'я»; e-mail: kryobon@ukr.net

Information about the author:

Bondarenko A. M. – MD, Head of the Department of Ecology of Kryvyi Rih National University, Ukraine; consulting infectious disease specialist of Kryvyi Rih City Clinical Hospital No. 2; consulting infectious disease specialist of Kryvyi Rih City Health Center; e-mail: kryobon@ukr.net

Конфлікт інтересів: немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 26.10.2023 р.