

ПРИЛОЖЕНИЕ 2: ТОКСИНЫ

1. Введение

В качестве особой категории токсины в последнее время заняли более видное место в литературе по биологическому оружию (1,2), что произошло, однако, отнюдь не из-за увеличения их потенциальных возможностей для использования в качестве боевых средств, хотя они и относятся к числу наиболее токсичных субстанций, которые известны сегодня. Вместе с тем верно и то, что в настоящее время токсины становятся более доступными для массового производства, чем когда бы то ни было ранее.

«Токсин» - это термин, который не имеет общепринятого толкования в научной литературе. Это обстоятельство вряд ли имеет особое значение для органов здравоохранения государств-членов, за исключением того случая, когда они вынуждены обращаться за международной помощью в связи с угрозой или реальным нападением с использованием боевых отравляющих веществ. По этой причине важно понять, каким образом токсины рассматриваются в Конвенциях о запрещении биологического и химического оружия, поскольку потенциальными источниками оказания такой помощи являются оба эти международных договора, хотя и в разной степени.

Конвенция 1972 г. о запрещении биологического и токсинного оружия охватывает «токсины, каково бы ни было их происхождение или метод производства токсины, каково бы ни было их происхождение или метод производства». Она не дает определения термину токсин, но в материалах подготовительных работ указывается на то, что этот термин означает токсичные химические вещества, которые вырабатываются живыми организмами. В этой связи важное значение приобретают меры, принятые Соединенными Штатами. 14 февраля 1970 г., в ходе переговоров по этой Конвенции, Соединенные Штаты объявили о своем решении прекратить работы, связанные с использованием токсинов в качестве наступательного оружия. Вскоре после этого они проинформировали орган по переговорам, что токсины «являются ядовитыми веществами, которые вырабатываются биологическими организмами, включая микробов, животных и растения» (3). Впоследствии они неоднократно ссылались на это определение и даже расширили его в своем законодательстве, регламентирующем осуществление Конвенции в Соединенных Штатах. Оно гласит следующее:

Термин «токсины» означает ядовитые материалы растений, животных, микроорганизмов, вирусов, грибков или инфекционных субстанций или рекомбинантных молекул, каково бы ни было их происхождение или метод производства, включая – (А) любые ядовитые вещества или биологические продукты, которые могут быть созданы в результате биотехнологий любыми организмами; или (В) любые ядовитые изомеры или биологические продукты, гомологи или производные такого рода веществ (4).

Суть этого определения получила положительную оценку со стороны других участников Конвенции, что нашло отражение в итоговом заявлении второй Конференции по рассмотрению действия Конвенции о запрещении биологического оружия, в котором указано, что данным договором «охватываются токсины (как белковые, так и небелковые) микробного, животного или растительного происхождения и их синтетически произведенные аналоги» (5).

Поскольку токсины являются по своей природе и токсичными, и химическими, они автоматически подпадают под действие Конвенции о запрещении химического оружия 1993 г., которая гласит следующее:

«токсичный химикат» означает любой химикат, который за счет своего химического воздействия на жизненные процессы может вызвать летальный исход, временной инкапацирующий эффект или причинить постоянный вред человеку и животным. Сюда относятся все такие химикаты, независимо от их происхождения или способа их производства и независимо от того, произведены ли они на объектах, в боеприпасах или где-либо еще.

Таким образом, хотя ученые и не пришли к единому мнению по поводу этого термина, тем не менее международное право рассматривает в качестве «токсинов» большую группу различных веществ. В эту группу включены, с одной стороны, токсины бактериального происхождения, такие как токсин возбудителя ботулизма и стафилококковый энтеротоксин, которые и в первом, и во втором случае накапливались в прошлом для военных целей. Оба эти токсина являются белковыми производными с высоким молекулярным весом, которые в настоящее время могут быть произведены в значительных количествах лишь методами промышленной микробиологии. В центре этой группы находятся змеиные яды, яды насекомых, алкалоиды растительного происхождения и ряд других подобных веществ, которые в ряде случаев доступны для химического синтеза, а другие, например кураре, батрахотоксин и рицин, уже использовались в качестве оружия в прошлом. С другой стороны, в эту группу попадают также небольшие молекулы таких веществ, как фторацетат калия (обнаруживаемый в растении *Diccephalatum cymosum*), которые, при необходимости, могут быть получены методом синтеза в результате химических процессов, хотя они вырабатываются также некоторыми организмами, что позволяет на основе этого отнести их к препаратам, юридически определяемым как «токсин». Еще одним таким токсином является цианистый водород. Он встречается у 400 разновидностей растений, у ряда животных и синтезируется, как минимум, одной бактерией (*Bacillus pyocyaneus*).

С точки зрения Конвенции о запрещении биологического и токсинного оружия «токсин» включает вещества, применительно к которым в обычных обстоятельствах ученые вряд ли стали бы использовать этого термин. Так, например, существуют химические вещества, вырабатываемые естественным образом в теле человека, которые могут обладать токсическим действием в случае их применения в достаточно больших количествах. Там, где ученые усматривают лишь биорегулятор, с точки зрения указанной Конвенции можно видеть ядовитое вещество, которое вырабатывается живым организмом, иными словами токсин, что вполне естественно. Так, совершенно очевидно, что яд ос является токсином, хотя его активной составляющей является гистамин, который также является биорегулятором у человека. Если гистамин сам по себе не может быть превращен в эффективный вид оружия, то этого нельзя сказать в силу очевидных причин по поводу ряда других биорегуляторов.

Сегодня, когда крупные процессы производства биологически активных пептидов и аналогичных им веществ переживают этап быстрого коммерческого развития, биорегуляторы и другие токсины открывают широкие возможности для производства как потенциальных видов оружия, так и фармацевтических препаратов, и в особенности тех видов оружия, которые обладают значительным потенциалом вывода из строя или инкапациации. В этой связи можно только порадоваться тому, что развитие биотехнологий совпало с принятием Конвенции о запрещении химического оружия, поскольку это налагает на государства-участников четкие обязательства принимать меры к тому, чтобы биорегуляторы и другие токсины, подобно всем другим химическим веществам, использовались лишь для тех целей, которые не запрещены данной Конвенцией.

Некоторые из токсинов, которые стали использоваться в качестве оружия, описаны ниже. Другие, например, цианистый водород и его производное хлорциан, рассматриваются в приложении по химическим веществам (приложение 1), так же как и токсин, который широко применяется в качестве средства борьбы с беспорядками, – перцовый аэрозоль, известный также как агент ОС.

Биорегулятор, с которого в 1960-е годы началось рассмотрение этих, зачастую очень сложных, химических веществ в качестве оружия, был эндекапептид, известный как агент Р (6) или тахикинин. В последнее время привлекли к себе внимание и некоторые другие биорегуляторы-пептиды (7-11), но здесь они не рассматриваются.

2. Бактериальные токсины

2.1 Энтеротоксины *Staphylococcus aureus*

Стафилококковые энтеротоксины – распространенная причина связанных с диареей пищевых отравлений вследствие приема неправильно обработанной пищи. Они представляют собой протеины, которые варьируются по своему весу от 23 до 29 кДа и механизм действия которых, как считается, состоит в стимулировании массового высвобождения различных цитокинов, вызывающих различные токсические последствия. Эти токсины известны, по крайней мере, в форме пяти антигенов, из которых наиболее изученным является тип В. Он устойчив к высоким температурам и выдерживает кипячение в водном растворе. Он проявляет свою активность при вдыхании, причем в этом случае вызывает клинические синдромы, которые заметно отличаются по своим проявлениям и зачастую являются гораздо более инвалидизирующими, чем последующее его попадание в желудочно-кишечный тракт. Это боевое вещество рассматривается в качестве агента инкапситурующего действия. Медианная доза инвалидизации человека при вдыхании составляет приблизительно 0,4 нг/кг веса. Соответствующая смертельная доза приблизительно в 50 раз больше (12).

Источники

Токсины выделяются грампозитивными кокками *Staphylococcus aureus*, которые распространены во всем мире. Культивирование ряда штаммов позволяет получать значительные количества энтеротоксина типа В.

Основная клиническая картина

В тех случаях, когда *Staphylococcus aureus* как загрязнитель попадает в продукты питания, и образовавшийся в результате этого токсин оказывается в системе пищеварения, симптомы – обычно тошнота, рвота и диарея – проявляются в течение 1-6 часов после употребления зараженных продуктов питания.

После вдыхания стафилококкового энтеротоксина В (СЭВ) признаки отравления проявляются через 3-12 часов в виде внезапного повышения температуры, головной боли, озноба, миалгии и сухого кашля. В наиболее серьезных случаях может появиться одышка и за грудиной боли. В случае проглатывания токсина у многих пострадавших наблюдается тошнота, рвота и диарея, что может привести к значительной потере жидкости. Температура с различными степенями озноба и прострацией может держаться до пяти дней, кашель может сохраняться на протяжении до 4 недель.

Диагностика и обнаружение

Диагностика интоксикации СЭВ в результате вдыхания является клинической и эпидемиологической. Взятые у больных пробы могут дать положительную реакцию на токсин после воздействия аэрозоли только в том случае, если это воздействие обширно, а

пробы взяты быстро. Для обнаружения энтеротоксинов в пробах, взятых из окружающей среды, можно использовать самые разнообразные тесты на антитела.

Медицинское ведение пострадавших

При случайном вдыхании аэрозоля СЭВ можно использовать поддерживающую терапию, которая положительно зарекомендовала себя на практике. При этом особое внимание следует обращать на гидратацию и обеспечение кислородом. В тяжелых случаях, когда развивается отек легких, может потребоваться вентиляция легких с положительным давлением в конце выдоха, а также мочегонные средства. В принципе, после завершения первой острой стадии заболевания большая часть больных должна чувствовать себя нормально, но они не смогут заниматься обычной деятельностью на протяжении 1-2 недель (13). Поскольку это заболевание относится к числу отравлений, изоляция пострадавших или другие карантинные меры не требуются.

Профилактика

Вакцина для человека пока не создана, хотя такие вакцины разрабатываются, в том числе и те, которые в исследованиях на животных подтвердили возможность защиты от вдыхания СЭВ. Кроме того, была подтверждена возможность пассивной защиты.

Стабильность/нейтрализация

Нейтрализовать токсическое действие СЭВ можно на основе лечения 0,5-процентным раствором гипохлорита на протяжении 10-15 минут.

2.2 Нейротоксины *Clostridium botulinum*

Нейротоксины *Clostridium botulinum* являются причиной смертельно опасных пищевых отравлений, связанных с употреблением неправильно приготовленных консервированных продуктов питания. Это белки весом около 150 кДа. По своим культуральным свойствам они относятся к другим белкам, образующим комплексы массой 300-900 кДа. В настоящее время выделено семь форм ботулиновых нейротоксинов, отличающихся по антигенам, каждый из которых состоит из двух цепочек, из которых более тяжелая связана с холинергическими синапсами. Внутренняя более легкая цепочка представляет собой цинковую протеазу, которая расщепляет белки, участвующие в процессе высвобождения ацетилхолина. Специфичность конкретного субстрата варьируется в зависимости от серотипа и может быть связана с наблюдаемой разницей в скорости наступления ботулизма и в продолжительности паралитического состояния. Ботулиновые токсины – наиболее смертельные из всех токсичных веществ естественного происхождения. В качестве порошка они могут сохранять стойкость длительное время. Их действие проявляется как при вдыхании, так и при попадании в желудочно-кишечный тракт, причем клиническая картина в том и другом случае практически одинакова. Длительное время они изучались как боевые вещества смертельного действия (14), что относится прежде всего, хотя и не исключительно, к типам А и В. По проведенным недавно расчетам, средняя летальная доза типа А для человека при вдыхании составляет 2 нг/кг веса. При попадании внутрь организма эта доза, по оценкам, будет в 3 раза меньше (12).

Источники

Токсины выделяются грамположительными спорообразующими бациллами *Clostridium botulinum*, которые обитают в почве и водных осадках во всем мире и размножаются и выделяют нейротоксины в анаэробных условиях.

Основная клиническая картина

Ботулизм в естественном виде вызывается употреблением в пищу недоброкачественных продуктов питания и является тяжело протекающим заболеванием, которое зачастую

оказывается смертельным как для животных, так и для человека. Согласно данным за период до 1950 г., смертность в результате ботулизма составляла 60%. Он хорошо описан в медицинской литературе (15). Что касается ботулизма, вызванного ингаляционным путем, то он весьма редок, однако в последнее время были сделаны попытки для его описания на систематической основе (12, 13, 16).

После ингаляции симптомы появляются в течение 2-3 дней, причем чем меньше доза, тем позже наступают первые симптомы. Вначале проявляются признаки бульбарного паралича, глазные симптомы, такие как понижение зрения в связи с расширением зрачка, диплопия, птоз и фотофобия, а также другие бульбарные признаки, такие как дизартрия, дисфония и дисфагия. За ними обычно следует скелетно-мышечный паралич на фоне симметричной, опускающейся и прогрессирующей слабости. Это может внезапно закончиться остановкой дыхания.

Диагностика и обнаружение

Неверная диагностика ботулизма имеет место достаточно часто (16). Его зачастую путают с инсультом, синдромом Гийена-Барре или тяжелой миастенией. Чтобы исключить эти синдромы, которые не имеют к нему никакого отношения, следует провести несколько диагностических тестов, поскольку для подтверждения точного диагноза «ботулизм» может потребоваться несколько дней, а пациент нуждается в лечении незамедлительно. Диагноз зависит от установления присутствия токсина в пробах крови на основе использования одной из форм реакции антиген-антитело. При естественном течении заболевания бактерии и/или сам выделенный токсин могут быть выявлены путем анализа проб продуктов питания, не попавших в пищу.

Медицинское ведение пострадавших

Лечение тяжелых случаев ботулизма в основе своей является поддерживающим, проводимым на основе механической вентиляции. Этому может содействовать использование иммуноглобулина (человека или неспецифичного конского) для нейтрализации токсина, который еще не вступил в реакцию с холинергическими синапсами. Самым серьезным осложнением и наиболее распространенной причиной смерти при ботулизме является остановка дыхания, которая стоит на втором месте после паралича диафрагмальных мышц. Может также потребоваться интубация и вентиляция, а также трахеотомия. Поскольку инфекция отсутствует, изоляции пострадавших или особые санитарно-гигиенические меры не требуются.

Профилактика

Вакцины на основе анатоксина против типов А-Е были разработаны и проверены в ходе исследований на животных и человеке. В Соединенном Королевстве разрешено производить анатоксин типа А. Для обеспечения защиты современные вакцины на основе анатоксина должны вводиться несколькими дозами на протяжении нескольких недель. Исследования на приматах также подтверждают выработку пассивной защиты при вдыхании или инъекции токсина за счет использования конского или человеческого иммуноглобулина (17). Степень защиты зависит исключительно от стехиометрического соотношения между количеством циркулирующих антител и количеством токсина, действию которого подвергся человек.

Стойкость/нейтрализация

Инактивация токсинов ботулина производится достаточно легко. Для этого продукты питания или напитки следует нагреть до температуры 85°C и продержать при этой температуре более пяти минут. При распылении в воздухе токсин разлагается под воздействием температуры или влажности. Согласно произведенным расчетам, коэффициент нейтрализации аэрозольного токсина составляет 1-4% в минуту в

зависимости от погодных условий (16). Загрязненные поверхности следует очищать с помощью 0,1-процентного раствора гипохлорита, если их нельзя оставить на протяжении нескольких часов или дней для обеспечения естественного распада.

2.3 Афлатоксины и другие грибковые токсины

До 1960 г. грибковым токсинам в качестве одной из важнейших причин заболеваний уделялось на систематической основе мало внимания; литература по этому вопросу появилась в основном после завершения работы над Конвенцией о запрещении биологического и токсинного оружия. Теперь хорошо известно, что если некоторые виды грибов вырабатывают один-единственный токсин, то другие могут вырабатывать много, причем различные виды грибов могут производить один и тот же микотоксин. В принципе микотоксины вырабатываются многими разновидностями, включая *Acremonium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Claviceps*, *Fusarium* и *Penicillium*. Практические данные указывают на то, что употребление в пищу различных видов заплесневелого корма для скота является главным источником возникновения животных микотоксикозов; находящиеся в воздухе во взвешенном состоянии грибковые споры и инфицированные частицы растений могут также приводить к заболеванию, которое ведет к гибели как животных, так и людей (18). В этой связи не исключалась возможность использования таких аэрогенных токсинов в военных целях, хотя в полученной в 1992 г. на основании КБО информации о мерах укрепления доверия, в которой Российская Федерация сообщила о программах научных исследований и разработок в области наступательного биологического оружия, осуществлявшихся начиная с 1946 г., было указано, что, «по мнению экспертов, с военной точки зрения микотоксины не представляют интереса» (19).

И тем не менее в качестве боевых отравляющих веществ были рассмотрены две категории микотоксинов – афлатоксины и трихотецины, которые будут вкратце проанализированы ниже. Специальная комиссия Организации Объединенных Наций (ЮНСКОМ) по Ираку в своем сводном докладе за январь 1999 г. обратила внимание на использование в военных целях афлатоксина, отметив, что вопрос о целях и причинах выбора афлатоксина в качестве отравляющего вещества остается открытым. Вместе с тем, в нем содержится ссылка на один из иракских документов, в котором «говорится о необходимости использования афлатоксина в военных целях в качестве агента, вызывающего рак печени, и идет речь об эффективности его применения для ударов по военным и гражданским объектам» (20). В свое время утверждалось, что трихотецины использовались в военных целях (в качестве «желтого дождя») в Камбодже и Лаосской Народно-Демократической Республике в 1975-1984 гг., однако впоследствии эти утверждения были опровергнуты (21).

Афлатоксикоз у людей ассоциируется с потреблением афлатоксинов, содержащихся в продуктах питания, загрязненных плесенным грибом *Aspergillus flavus*, который выделяет ряд афлатоксинов с различной степенью воздействия (B1>G1>B2>G2), причем степень воздействия зависит от вида плесенного грибка. К симптомам, ассоциируемым с афлатоксикозом, относят желтуху, лихорадку, асциты, отеки конечностей и рвоту. У 397 больных, которые, по оценкам, потребляли на протяжении месяца от 2 до 6 мг афлатоксина в день, 106 умерли. Расчеты показывают, что летальный исход также неизбежен в случае приема 12 мг афлатоксина B1 на кг веса. Пятилетнее наблюдение за теми, кто остался в живых после острого отравления (включая биопсию печени), указывает на практически полное выздоровление. Особая проблема в связи с афлатоксином (особенно B1) связана с возможностью развития рака печени, что связано с хроническим употреблением в пищу заплесневелых продуктов питания.

В настоящее время химические и метаболические свойства афлатоксинов описаны достаточно полно. Афлатоксин В1 превращается в целый ряд метаболитов микросомальными системами. Предполагается, что активным метаболитом является афлатоксин В1-8,9-эпоксид. Инактивация зависит от конъюгации глутатиона с проявлением чувствительности на острую интоксикацию в зависимости от активности фермента глутатиона-S-трансферазы. Эпоксид В1 ковалентно связывается с рядом белков, которые выполняют структурные и ферментные функции. Фосфорилирование белка также изменяется афлатоксином В1. Все афлатоксины являются генотоксичными (22, 23).

Микотоксины трихотецина представляют собой группу структурно связанных токсинов, которые выделяются грибами *Fusarium*, поражая ряд культур, а также другими разновидностями плесенных грибов, например *Stachybotrys*. Они относятся к сесквитерпеноидам с низким молекулярным весом, который варьируется в диапазоне 250-550 Да. Двумя более известными токсинами являются Т-2 и дезоксиниваленол (или vomitоксин). Симптомы, которые вызываются этими токсинами, многообразны и включают рвоту, диарею, атаксию и кровотечение. Указанные токсины являются иммунодепрессантами и ингибируют синтез белков на рибосомном уровне. Они связываются с подгруппой 60S эукариотических рибосом, воздействуя на активность пептидилтрансферазы. Ингибирование активности ферментов зависит от структуры токсина и приводит к блокированию или элонгации полипептидной цепной реакции. Показатели токсичности токсинов при испытании *in vitro* могут отличаться на четыре порядка (24).

У животных токсичность Т-2 в значительной мере зависит от вида. У кошек рвота начинается после перорального приема 0,1-0,2 мг/кг веса. Морские свинки не реагируют даже на дозу 0,75 мг/кг веса в день в рационе питания, но при приеме 2,3 мг/кг веса в день у них появляется раздражение и изъязвления желудочно-кишечного тракта. У макак-резусов при дозе 0,5 мг/кг веса и у мышей при дозе 20 мг/кг веса наблюдается иммунодепрессия. ЛД₅₀ у мышей после внутрибрюшного применения составляет, по данным, 5,2 мг/кг. Таким образом, токсичность трихотецинов в сравнении с другими токсинами является сравнительно низкой. Вместе с тем их следует отнести к числу необычных токсинов с учетом их свойства вызывать повреждения кожных покровов, кожные боли, зуд, волдыри, некроз и омертвление эпидермы.

Объединенный комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам провел оценку безопасности афлатоксинов и трихотецинов в продуктах питания на своем пятьдесят шестом заседании в феврале 2001 г. (25)

2.4 Токсины из водорослей и других растений

2.4.1 Сакситоксин

Сакситоксин является одним из фикотоксинов, выделяемых моллюсками, который приводит к отравлениям, вызывающим паралич. Его можно также получить и синтетическим путем, хотя и с трудом. Употребление в пищу морепродуктов, зараженных морскими водорослевыми токсинами, может приводить к параличу или диарее в результате отравления моллюсками (ПСП или ДСП). Кроме морских водорослей, токсины ДСП могут также вырабатываться определенными бактериями, цианобактериями и красными водорослями. В зависимости от замещающих их побочных групп они представляют собой небольшие молекулы весом приблизительно 300 Да. Исходное соединение, то есть сам сакситоксин, является сильным нейротоксином, который соединяется с высокой степенью аффинности с натриевыми каналами в мембранах клетки, препятствуя поступлению ионов натрия в клетки без какого-либо воздействия на отток

ионов калия. Потенциал действия клеток при этом подавляется и наступает паралич, степень которого зависит от дозы. Сакситоксин, связанный с натриевыми каналами, носит обратимый характер. Этот токсин растворим в воде и стабилен, поэтому он поддается распылению в виде аэрозоля. Летальный исход у взрослых был зарегистрирован после употребления внутрь 0,5-12,4 мг. Минимальная летальная доза для детей составляет, по расчетам, 25 мкг/кг (26, 27).

Источники

Токсины ПСП, включая сакситоксин, могут быть выделены из двусторчатых моллюсков, например *Saxidona giganteus* – съедобный моллюск, известный под названием «баттерклем», которые накапливают в процессе питания производящие ПСП динофлагелаты, такие как *Gonyaulax catanella*. По сообщениям, в одном эксперименте было переработано около 8 тонн моллюсков, для того чтобы получить один грамм сакситоксина (28).

Основная клиническая картина

Описанные клинические симптомы дают представление о результатах употребления сакситоксина с пищей. Симптомы проявляются обычно в течение 10-60 минут. Онемение или раздражение губ и языка (объясняемое локальным проникновением) постепенно распространяется на лицо и шею, после чего начинается покалывание в кончиках пальцев на руках и ногах. При умеренном и сильном отравлении онемение распространяется на руки и ноги. Происходит сокращение моторных функций, речь становится нечленораздельной, дыхание учащается. Люди зачастую погибают от остановки дыхания. Терминальная стадия наступает через 2-12 часов. В медицинской литературе не сообщается о попадании токсина в организм через дыхательные пути, но, как свидетельствуют опыты на животных, синдром проявляется очень быстро, и смерть может наступить через несколько минут.

Диагностика и обнаружение

Диагноз подтверждается по результатам обнаружения токсина с использованием метода ЭЛИЗА или проверки на мышах с помощью проб содержимого желудка, воды или пищи.

Медицинское ведение пострадавших

Поскольку никаких антидотов не существует, лечение является симптоматическим. Токсин обычно выводится из организма с мочой, поэтому те, кто сумел выжить в течение 12-24 часов, обычно выздоравливают. В некоторых случаях могут оказаться полезными диуретики. На животных были успешно применены конкретные виды антитоксинной терапии.

Профилактика

Вакцины против сакситоксина для применения человеком не разработаны.

Стойкость/нейтрализация

Сакситоксин сохраняет свою активность в воде, нагретой до 120°C.

2.4.2 Рицин

Рицин является высокотоксичным гликопротеином (относится к группе лектинов) массой приблизительно 65 кДа, обнаруживаемый в плодах касторовых бобов *Ricinus communis*. Рицин состоит из двух белковых цепей, большая из которых (В, 34 кДа) прикрепляется к поверхностным рецепторам клетки и содействует проникновению меньшей цепи (А, 32 кДа), которая воздействует на рибосомную активность клетки. Она ингибирует синтез белка в эукариотических клетках и является токсичной независимо от пути проникновения

в организм, в том числе через дыхательные пути и при попадании в организм с пищей, хотя в этом случае в несколько меньшей степени. Среди животных наиболее подвержены воздействию рицина лошади. Крупный рогатый скот и свиньи подвержены меньше, и наименее подвержены утки и куры. У мышей системный ЛД₅₀ составляет 2,7 мкг/кг (12,13).

Источники

Рицин может быть получен сравнительно легко из касторовых бобов, которые ежегодно перерабатываются в объеме около одного миллиона тонн для производства касторового масла. Рицин составляет приблизительно 5% по весу от всех отходов.

Основная клиническая картина

Латентный период после попадания в организм продолжается много часов, иногда дней. При вдыхании возникает легочная патология, сопровождаемая повышенным содержанием цитокина, резко выраженным воспалением и отеком легких. Попадание в организм с пищей вызывает острый гастроэнтерит, часто геморрагический. Могут также развиваться конвульсии, шок и отказать почки. Рицин также поражает нервные клетки, сердце и селезенку. Пыльца рицина может вызывать местное раздражение глаз, носа и горла (26). Были описаны сублетальные формы легочной патологии у иммунизированных мышей после контрольного заражения аэрозольной формой рицина. У оставшихся в живых после аэрозольного заражения рицином могут сохраняться некоторые патологически изменения, в особенности легких.

Диагностика и обнаружение

Первичная диагностика является клинической и эпидемиологической. Для подтверждения диагноза может использоваться специальный тест ЭЛИЗА на сыворотке или иммуногистохимические методы непосредственного анализа ткани.

Медицинское ведение пострадавших

Лечение является поддерживающим и должно включать интраваскулярные меры. Антитоксин пока не разработан.

Профилактика

Апробированных методов профилактики для применения человеком пока нет, хотя в настоящее время изучается как активная иммунизация, так и пассивная профилактика с помощью антител. Для иммунизации крыс против рицина с успехом используются анатоксины формальдегида. Анатоксин вводился подкожно тремя дозами с интервалом в три недели и предупреждал летальный исход у животных, на которых было оказано воздействие дозами в размере 5 LC₅₀ при контрольном заражении ингаляцией (29).

Стойкость/нейтрализация

Рицин растворяется в воде, но раствор является менее стойким, чем сухой препарат. В виде порошка он стоек при комнатной температуре, но денатурируется при высоких температурах, причем с увеличением влажности его стойкость уменьшается (30).

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Madsen JM. Toxins as weapons of mass destruction. *Clinics in Laboratory Medicine*, 2001, 21:593–605.
2. Roberts B, Moodie M. *Biological weapons: towards a threat reduction strategy*. Washington, DC, National Defense University, 2002 (Defense Horizons, No. 15).

3. Соединенные Штаты Америки. *Рабочий документ по токсинам*. Конференция Комитета по разоружению, 21 апреля 1970 г. (документ CCD/286).
4. United States Code; Title 18, Crimes and Criminal Procedure; Chapter 10, Biological Weapons; Section 178, Definitions.
5. *Итоговый документ второй Конференции по рассмотрению действия Конвенции о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия*. Женева, Организация Объединенных Наций, 1986 г. (документ BWC/CONF.II/13).
6. Koch BL, Edvinsson AA, Koskinen LO. Inhalation of substance P and thiorphan: acute toxicity and effects on respiration in conscious guinea pigs. *Journal of Applied Toxicology*, 1999, 19:19–23.
7. *Novel toxins and bioregulators*. Ottawa, Ministry of External Affairs and International Trade, 1991.
8. *Оценка биологических агентов и токсинов: рабочий документ, представленный Хорватией*. Женева, специальная группа государств-участников Конвенции о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия и об их уничтожении. Женева, Организация Объединенных Наций, 19 июля 1999 г. (документ BWC/ADHOCGROUP/WP.356/Rev.1).
9. Bokan S, Breen SG, Orehovec Z. An evaluation of bioregulators as terrorism and warfare agents. *ASA Newsletter*, 2002, 90:16–19.
10. Dando M. *The new biological weapons: threat, proliferation, and control*. Boulder, CO, Lynne Rienner, 2001:67–85.
11. Kagan E. Bioregulators as instruments of terror. *Clinics in Laboratory Medicine*, 2001, 21:607–618.
12. Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, eds. *Medical aspects of chemical and biological warfare*. Washington, DC, Department of the Army, Office of The Surgeon General and Borden Institute, 1997.
13. *Handbook: medical management of biological casualties*, 2nd ed. Fort Detrick, MD, United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, 1996.
14. Patocka J, Splino M. Botulinum toxin: from poison to medicinal agent. *ASA Newsletter*, 2002, 88:14–19.
15. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiological review. *Annals of Internal Medicine*, 1998, 129:221–228.
16. Arnon SS et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 285:1059–1070.
17. Franz DR et al. Efficacy of prophylactic and therapeutic administration of antitoxin for inhalation botulism. In: Dasgupta BR, ed. *Botulinum and tetanus neurotoxins: neurotransmission and biomedical aspects*. New York, Plenum, 1993:473–476.

18. Malloy CD, Marr JS. Mycotoxins and public health: a review. *Journal of Public Health Management and Practice*, 1997, 3:61–69.
19. *Компиляция информационных заявлений государств-участников КБО в соответствии с расширенными мерами укрепления доверия, согласованными на третьей Конференции по рассмотрению действия Конвенции*. Нью-Йорк, Организация Объединенных Наций, Департамент по вопросам разоружения, 1992 г. (документ DDA/4-92/BW3, Add.1, Add.2 и Add.3: Форма F, представленная Российской Федерацией).
20. *Доклад о разоружении* (препровожденный Председателю Совета Безопасности 27 января 1999 г. и впоследствии распространенный в качестве документа S/1999/94 от 29 января 1999 г.). Нью-Йорк, Организация Объединенных Наций, 1999 год.
21. Tucker JB. The "Yellow Rain" controversy: lessons for arms control compliance. *The Nonproliferation Review*, 2001, 8:25–42.
22. *Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1993:245–384 (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 56).
23. Eaton DL, Groopman JD, eds. *The toxicology of aflatoxins. Human health, veterinary and agricultural significance*. London, Academic Press, 1994.
24. Rotter BA, Prelusky DB, Pestka JJ. Toxicology of deoxynivalenol (vomitoxin). *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1996, 48:1–34.
25. *Evaluation of certain mycotoxins in food. Fifty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO Technical Report Series, No. 906).
26. United States National Library of Medicine. Hazardous Substances Data Bank, 1999 (имеется по адресу: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>).
27. Aune T. Health effects associated with algal toxins from seafood. *Archives of Toxicology Supplement*, 1997, 19:389–397.
28. Schantz EJ. Biochemical studies on paralytic shellfish poison. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1960, 90:843–855.
29. Griffiths GD et al. Protection against inhalation toxicity of ricin and abrin by immunisation. *Human and Experimental Toxicology*, 1995, 14:155–164.
30. Cope AC, Dee D, Cannan RK. Ricin. In: Renshaw B, ed. *Summary Technical Report of Division 9, NDRC. Vol. 1: Chemical warfare agents and related chemical problems, parts I–II*. Washington, DC, National Defense Research Committee, 1946:179–203.