

Рицин и абрин как вероятные агенты биотеррора

Д.В. Печенкин, А.С. Горшков, М.А. Саблина, А.В. Еремкин,
С.С. Ипатов, Г.В. Куклина

Филиал федерального государственного бюджетного учреждения
«48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны
Российской Федерации, 610000, Российская Федерация,
г. Киров, Октябрьский проспект, д. 119

Поступила 15.09.2022 г. Принята к публикации 27.09.2022 г.

Растительные токсины – рицин и абрин, получаемые в очищенном виде из бобов клецелины обыкновенной и абруса молитвенного соответственно, рассматриваются западными экспертами, как потенциальные поражающие агенты биологической природы. Цель работы – рассмотреть опасность применения ризина и абрина в качестве агентов биологического терроризма, а также провести оценку существующих подходов и средств выявления данных токсинов, лечения вызванной ими интоксикации, а также уровень разработки вакцинных препаратов. Оба токсина имеют сходную молекулярную структуру и механизм действия. Состоят из двух субъединиц – А (ферментативная) и В (связывающая), устойчивы к действию высокой температуры и крайних значений рН. В основе механизма их поражающего действия – необратимое ингибирование процесса синтеза белка. LD₅₀ ризина для человека, по разным данным, составляет 3 мкг/кг – при ингаляционном и внутривенном поступлении, 22–25 мкг/кг – при энтеральном, и порядка 500 мкг/кг – при подкожном введении. Абрин обладает большей токсичностью, чем рицин, его LD₅₀ для человека колеблется от 0,1 мкг/кг до 1 мкг/кг в зависимости от пути проникновения. При энтеральном отравлении ризином и абрином у пострадавших в течение нескольких часов от приема токсина появляются симптомы гастроэнтерита: чувство тошноты, рвота и боли в брюшной полости и груди, начинается диарея, может присутствовать кровотечение из различных отделов желудочно-кишечного тракта. В дальнейшем развиваются общеинтоксикационные симптомы (головная боль, слабость, повышение температуры) и симптомы полиорганного поражения – острая почечная недостаточность и острая печеночная недостаточность. В терминальной стадии выражены симптоматика сосудистого шока и сосудистого коллапса. Смерть обычно наступает на третьи сутки или позже. В статье подробно рассмотрена клиника поражения при других способах введения этих токсинов. Описаны случаи их применения в криминальных и террористических целях. Показаны основные подходы и современные средства индикации, средства лечения ризиновой и абриновой интоксикации, а также состояние разработки вакцинных препаратов. Приведенные данные показывают, что опасность этих токсинов, как поражающих агентов, в России недооценена. Необходима разработка диагностических тест-систем, позволяющих на ранних этапах выявлять интоксикацию растительными токсинами у пораженных и сами токсины на объектах внешней среды, а также специфических средств лечения и профилактики острых отравлений ризином и абрином.

Ключевые слова: абрин; биотерроризм; выявление; индикация; растительные токсины; рицин; токсичность.

Библиографическое описание: Печенкин Д.В., Горшков А.С., Саблина М.А., Еремкин А.В., Ипатов С.С., Куклина Г.В. Рицин и абрин как вероятные агенты биотеррора // Вестник войск РХБ защиты. 2022. Т. 6. № 3. С. 243-257. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-6-3-243-257>

Терроризм – идеология насилия и практика воздействия на принятие решения органами государственной власти, органами

местного самоуправления или международными организациями, связанные с устрашением населения и (или) иными формами

противоправных насильственных действий¹. Одной из форм терроризма является биотеррор, который предполагает использование в качестве основного инструмента биологические агенты – бактерии, вирусы и токсины. Несомненно, что одним из концептуальных средств противодействия биотеррору является поиск потенциальных агентов биотерроризма, а также последующая разработка средств диагностики, лечения и профилактики заболеваний и поражений, вызванных их применением, ведь уязвимость общества к биологическим агентам объясняется, главным образом, тем, что система медико-санитарной помощи не способна на данном этапе их своевременно обнаружить и предпринять необходимые меры защиты [1].

Цель работы – рассмотреть опасность применения растительных токсинов рицина и абрина в качестве агентов биологического терроризма, а также провести оценку существующих подходов и средств выявления данных токсинов, лечения вызванной ими интоксикации, а также уровень разработки вакцинных препаратов.

Материалы и методы. Для анализа информации, касающейся механизма действия токсинов, патогенеза, патоморфологических проявлений интоксикации, описания клинических случаев отравлений рицином и абрином использовались литературные источники, доступные через базу данных PubMed, а также полнотекстовые источники, представленные на сайтах тематических журналов *Toxinology* и *Clinical Toxicology*. Для первичного поиска публикаций были использованы следующие условия поиска: «ricin structure», «ricin molecular mechanism», «abrin structure», «abrin molecular mechanism», «ricin poisoning», «abrin poisoning». После просмотра аннотаций из выборки удаляли нерелевантные статьи, ограничений по датам выхода статей не применяли, языковые ограничения не устанавливали. Для анализа информации, посвященной описанию случаев биотеррористического применения рицина и абрина, использовали литературные источники, доступные через поисковую систему Google. Анализ информации проводили от общего к частному. Большинство источников, выявленных через поисковую систему Google, опубликовано в неиндексируемых изданиях, поэтому их не вносили в «Список источников», а указывали в сносках на соответствующих страницах текста статьи.

Актуальность рицина и абрина как агентов биотеррора. Более 20 лет назад центром по контролю заболеваемости США (CDC) были проанализированы более 40 биологических агентов (вирусы или группы вирусов, бактерии, риккетсии, грибы и токсины), разработаны общие критерии отбора тех агентов, которые представляют наибольшую опасность при биотеррористической атаке [2]. На основании проведенного анализа из большого перечня сформированы три категории биологических агентов – А, В и С, включающие агенты по степени значимости угрозы для мирного населения. Необходимо отметить, что данная классификация сохраняет актуальность и на сегодняшний день [3]. Ключевыми критериями, на основании которых производилось распределение биологических агентов по группам, были:

- высокая заболеваемость и смертность;
- потенциал для непосредственной трансмиссии от человека к человеку либо через переносчика;
- низкая инфекционная доза и высокая инфекционность аэрозоля, способная вызывать большие вспышки;
- способность контаминировать продовольственные и водные ресурсы;
- отсутствие специфических диагностических тестов и/или эффективного лечения;
- отсутствие безопасных и эффективных вакцин;
- потенциал вызывать страх у населения и медицинских работников;
- потенциал для использования в качестве биологического оружия.

Большинство предпринимаемых ныне противоэпидемических мер ориентированы на защиту мирного населения именно от агентов, относящихся к категории А (возбудители сибирской язвы, чумы, туляремии, вирусных геморрагических лихорадок, а также ботулинические токсины разных типов и ортопоксвирусы). В то же время, надзор и настороженность в отношении других категорий потенциальных агентов биотерроризма остаются гораздо меньшими. В этом отношении есть основания считать недооцененными растительные токсины – рицин и абрин.

Рицин – высокотоксичное вещество, включенное в первый список «Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и его уничтожении»². С учетом исторических реалий, он прочно ассоциируется с понятием биологи-

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 06.03.2006 № 35-ФЗ (ред. от 26.05.2021) «О противодействии терроризму», ст. 3.

² Приложение о химических веществах. Список 1. URL: <https://www.opcw.org/ru/konvenciya-o-khimicheskomo-uzhii/prilozheniya/annex-chemicals/spisok-1> (дата обращения: 05.09.2022).

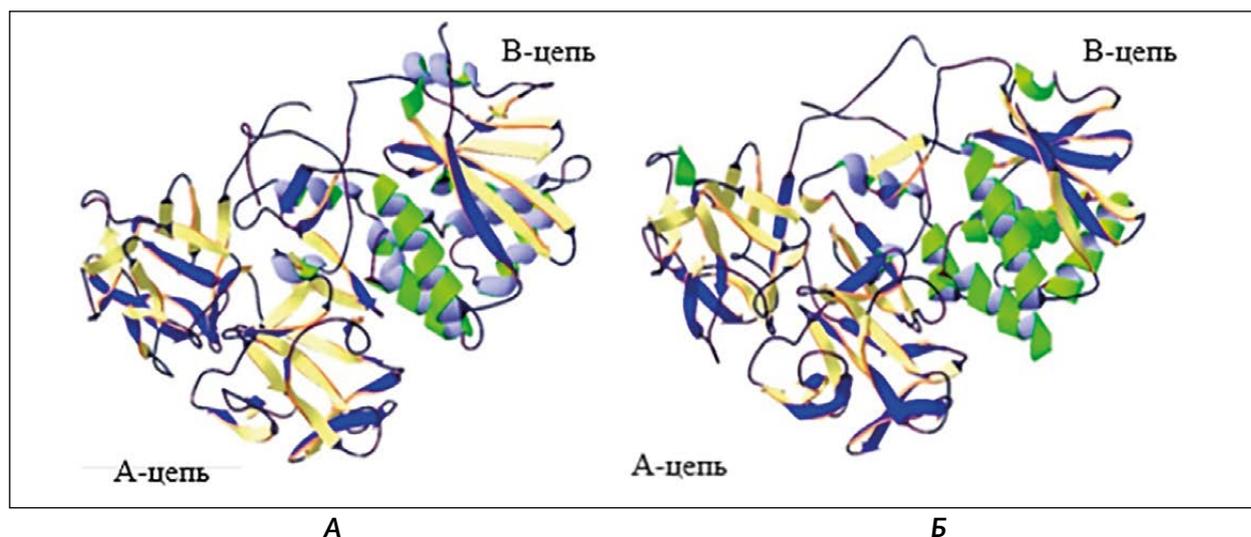


Рисунок 1 – Трехмерная структура рицина и абрина. А – трехмерная структура полипептидных цепей рицина; Б – трехмерная структура полипептидных цепей абрина [5, 6]

ческого оружия и «рукой Москвы», хотя с момента описанного инцидента с Г. Марковым рицин был неоднократно применен на территории США гражданами этой страны с различными целями, в том числе криминальными и террористическими, потому данный случай в статье не рассматривался принципиально. На фоне ангажированности проблематики применения рицина, «в серой зоне» остается проблематика потенциального использования биотеррористами абрина – белка более токсичного, чем рицин, но не включенного в Приложение о химических веществах «Конвенции...».

Структура и механизм действия рицина и абрина. Рицин и абрин – это гликопротеидные фитотоксины, содержащиеся в бобах растений *Ricinus communis* (клещевина) и *Abrus precatorius* (абрус молитвенный, четочник молитвенный) и относящиеся к группе лектинов – белков и гликопротеинов, способных специфически связываться с остатками молекул углеводов на поверхности клеток [4]. Рицин и абрин имеют сходную молекулярную структуру и механизм действия, состоят из двух субъединиц – А (RTA) и В (RTB), а также характеризуются высокой устойчивостью к действию высокой температуры и крайних значений рН. Молекулярная масса обоих токсинов составляет порядка 60000–65000 Дальтон (Да) и зависит от степени гликозилирования белка [5, 6]. Трехмерная структура молекул рицина и абрина представлена на рисунке 1³.

Молекулы токсина проникают в клетку путем рецептор-опосредованного эндоцитоза.

Связь молекулы токсина с чувствительной клеткой путем взаимодействия с гликопротеидными и гликолипидными рецепторами, содержащими остаток галактозы или N-ацетилгалактозамин, обеспечивает субъединица В. После проникновения в клетку токсин попадает в комплекс Гольджи, где происходит его протеолиз на две отдельные субъединицы. Субъединицы А рицина и абрина являются высокоэффективными N-гликозидазами. После выхода из комплекса Гольджи в цитозоль клетки А-субъединицы токсина взаимодействуют с рибосомами путем удаления специфического аденинового основания A4324 вблизи 3'-конца 28S рибосомальной РНК. Одна субъединица А способна инактивировать более 1000 рибосом в минуту. Таким образом, в клетке происходит необратимое ингибирование процесса синтеза белковых молекул, что приводит к гибели пораженной клетки [4, 7, 8].

Рицин и абрин различаются по степени токсичности, которая, в свою очередь, зависит от пути проникновения токсина в организм. Так, LD₅₀ рицина для человека, по разным данным, составляет 3 мкг/кг – при ингаляционном и внутривенном поступлении, 22–25 мкг/кг – при энтеральном, и порядка 500 мкг/кг – при подкожном поступлении [9]. Таким образом, для смертельного отравления бобами клещевины взрослому человеку будет достаточно порядка 20 семян, для ребенка смертельная доза может составлять всего 5–6 бобов [9–12]. Абрин обладает большей токсичностью, чем рицин, его LD₅₀ для человека колеблется от 0,1 до 1 мкг/кг в

³ Сайт моделирования третичных структур белков. RCSB PDB databank. URL: <http://www.rcsb.org>. (дата обращения: 05.09.2022).

Таблица 1 – Полулетальные дозы (LD_{50}) рицина и абрина при внутривенном введении [14]

Токсин	LD_{50} рицина и абрина (нг/кг массы) для			
	мыши	морской свинки	кролика	человека
Абрин	700	400–500	30–60	>300 (расчетно)
Рицин	2700	< 1100	-	>500 (расчетно)

зависимости от пути проникновения [9]. Представленные данные согласуются со значениями, указанными D.M. Gill (таблица 1) [14].

При энтеральном отравлении рицином и абрином у пострадавших в течение нескольких часов от приема токсина появляются симптомы гастроэнтерита: чувство тошноты, рвота и боли в брюшной полости и груди, начинается диарея, может присутствовать кровотечение из различных отделов желудочно-кишечного тракта. В дальнейшем развиваются общеинтоксикационные симптомы (головная боль, слабость, повышение температуры) и симптомы полиорганного поражения – острая почечная недостаточность и острая печеночная недостаточность. В терминальной стадии выражены симптоматика сосудистого шока и сосудистого коллапса. Смерть обычно наступает на третий день или позже. У погибших обнаруживают множественные изъязвления и геморагии на слизистой оболочке желудка и тонкого кишечника, некроз лимфоидных узлов брюшной полости, некроз Купферовских клеток, некротические очаги в печени, диффузный нефрит и сплениит [15].

Ингаляционное поражение рицином и абрином вызывает у лабораторных животных (крысы) диффузную некротизирующую пневмонию через 8 ч после ингаляции. Через 12 ч отмечаются первые признаки нарушения проницаемости гематоальвеолярного барьера, появляется выпот с большим содержанием белка и лейкоцитов. Через 18 ч развивается патоморфологическая картина альвеолярного отека легких. Гибель наступает через 36–48 ч от дыхательной недостаточности [15].

При внутривенном введении рицина и абрина первые симптомы отравления проявляются через 4–6 ч после инъекции. Внутримышечное и подкожное введение токсинов первоначально вызывает отек в области инъекции, который переходит в некроз мягких тканей, также возможно развитие некроза регионарных лимфатических узлов. Первые симптомы общеинтоксикационного характера могут быть гриппоподобными (повышение температуры, слабость, тошнота, боли в мышцах). Дальнейшие симптомы отравления, в основном, схожи с таковыми при энтеральном отравлении [15].

Случаи применения рицина и абрина.

До наших времен дошли сведения о выращивании клещевины еще в Древнем Египте, где касторовое масло использовалось в качестве слабительного средства и технической смазки. Аналогичное применение клещевина нашла и в других древних цивилизациях. История изучения рицина как токсиканта началась в конце XIX в., после обнаружения в бобах клещевины ядовитого белка, способного вызывать агглютинацию эритроцитов и преципитацию белков сыворотки крови. Использование рицина и абрина с научными целями описано в работах Sharon и Lis в 1972 г., антитоксическая сыворотка, способная нейтрализовать данные токсины, была получена Паулем Эрлихом [16].

История применения рицина с целью поражения войск и населения насчитывает порядка ста лет. Поскольку во время Первой мировой войны касторовое масло активно использовалось в авиации в качестве смазочного материала, его производство было достаточно масштабным, что делало легкодоступным сырье для производства рицина (жмых бобов клещевины). Ближе к концу Первой мировой войны служба химического вооружения США (англ. US Chemical Warfare Service) начала изучать рицин как возможный биологический поражающий агент. В силу своей высокой токсичности, доступности сырья и простоты производства рицин под кодовым наименованием «Рецептура W» рассматривался в США в качестве агента для создания биологического оружия в рамках наступательной программы биологической войны (англ. US Offensive Biological Warfare Program). Работа, проведенная в сотрудничестве с Великобританией, привела к разработке «Бомбы W» во время Второй мировой войны. До момента подписания «Конвенции...» в США рицин рассматривался как один из возможных биологических поражающих агентов [16, 17].

Одной из ключевых причин рассматривать рицин в качестве объекта исследований в данном направлении была и остается относительная легкодоступность сырья в виде жмыха – остатков технологического процесса получения касторового масла. В настоящее время ежегодный мировой оборот касторового масла оценивается примерно в 2,0–2,5 млн т.

Основными импортерами касторового масла на мировом рынке являются Европейский Союз, США и Япония. Предварительный рост мирового спроса на касторовое масло прогнозируется в районе от 3 до 5 % в год [18]. Во многом это связано с тем, что возрастает роль минеральных масел в создании смазочных компонентов и так называемого «биодизеля»: после этерификации и снижения вязкости такое масло можно использовать в качестве компонента топлив, доводя его долю в смеси вплоть до 20 %. К тому же, клещевина известна как декоративное садовое растение, и ее семена можно приобрести в садовых магазинах.

Технология выделения рицина из семян клещевины достаточно подробно описана в открытой научной литературе [19]. Несомненно, что для масштабного получения очищенного препарата рицина потребуются его ступенчатая очистка методом хроматографии, что затруднительно произвести в кустарных условиях. Тем не менее, доступ экстремистов к соответствующему оборудованию и технологиям – скорее, дело времени, чем принципа. Стоит принимать во внимание, что даже кустарно произведенные, неочищенные препараты рицина представляют реальную опасность для окружающих. В мире отмечено большое количество случаев использования неочищенных и слабоочищенных экстрактов рицина с целью суицида и покушения на убийство. Так, сравнительно недавно (2020 г.) в зарубежной литературе был описан случай очень тяжелой рициновой интоксикации экстрактом бобов клещевины кустарного производства [20]. Молодой человек в возрасте 21 года (студент университета) произвел себе подкожную инъекцию экстракта бобов клещевины в область левого локтевого сгиба в объеме 3 мл, после чего сообщил своей матери о том, что умрет в течение трех суток. После такого сообщения он был доставлен в течение 1 ч в медицинское учреждение, где получал необходимую детоксикационную интенсивную терапию, а также хирургическую помощь (некрэктомию кожных покровов с последующей пластикой). Оказалось, что для производства яда молодой человек получил мякоть 30 бобов клещевины (растения росли на придомовом участке) и растер ее в насыщенном солевом растворе (солевая экстракция белка). Внешний вид флакона с экстрактом, места инъекции и самих бобов представлены на рисунке 2.

Лечебные мероприятия заняли 113 суток, по окончании пациент был выписан с выздоровлением. Эти же авторы систематизировали в статье еще 10 случаев рициновой интоксикации с различными целями (суицид, убийство).

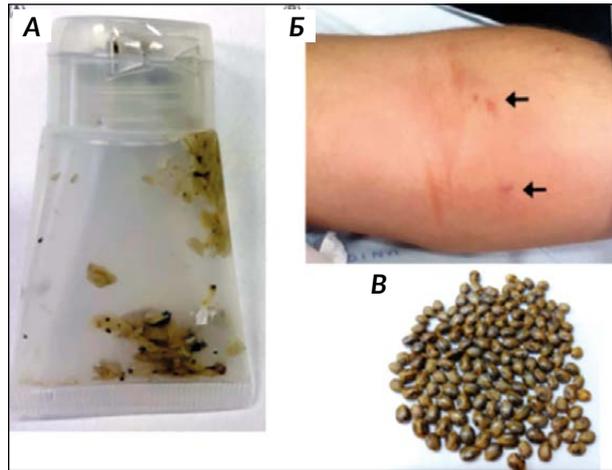


Рисунок 2 – Касторовые бобы, солевой экстракт и место инъекции экстракта у пациента, приводится по F. Viscaretti с соавт. А – флакон с экстрактом бобов клещевины; Б – место инъекции через час после введения препарата; В – бобы клещевины, обнаруженные дома у пациента [20]

Согласно данным М. Abbes с соавт., по состоянию на январь 2021 г. в мире описано 46 случаев отравления рицином [21]. Авторы провели большую работу по поиску и анализу литературы, проанализировав 2546 публикаций в поисковых системах Google, PubMed и Science Direct. Исключив данные исследований *in vitro*, дублирующиеся статьи и обзоры, авторы выбрали для анализа 33 сообщения в периодической научной печати за период с 1980 по 2020 гг. Оказалось, что большинство сообщений – 15 публикаций, отражающих 22 случая, приходятся на период после 2010 г., 7 публикаций (отражающих 9 случаев) приходится на период 2000–2010 гг., 3 публикации (отражающих 5 случаев) приходятся на период 1990–2000 гг. и 6 публикаций (отражающих 14 случаев) приходится на период ранее 1990 г. Как можно отметить, актуальность рициновой интоксикации в последнее время неуклонно возрастает. При этом 19 случаев пришлось на страны Азии, 12 – на страны Европы, 15 – на страны Америки, 3 – на страны Африки и 1 – на Австралию. Большинство пострадавших были младше 18 лет (24 случая, 48 %). Для возрастного периода 18–40 лет было зафиксировано 12 случаев (24 %). В более старших возрастных группах случаи рициновой интоксикации были распространены гораздо реже. Таким образом, рицин действительно является удобным высокотоксичным препаратом, получение которого возможно в кустарных условиях, что подтверждается не только общетеоретическими работами, но и фактами его криминального применения.

Рицин как оружие террористов применяется достаточно давно, факты его исполь-



Рисунок 3 – Машинка с имитатором рицина в аккумуляторном отсеке

зования предаются широкой огласке мировой общественности⁴. Большое количество случаев применения рицина зафиксировано в США. Так, в 1982 г. Техасский адвокат William Chanslor был приговорен к тюремному заключению за покушение на убийство своей жены рицином [22]. В 1995 г. Debora Green, онколог из штата Канзас, попыталась убить своего мужа, кардиолога Michael Farrar, рицином [22]. В ноябре 1999 г. агентами ФБР был задержан Dwayne Kuehl за угрозу убить рицином чиновников [22]. В 2002 г. за хранение одного грамма рицина в Вашингтоне был арестован Kenneth Olsen [22]. Если до 2000 г. преобладали сообщения криминального характера применения рицина, то после 2000 г. появились сообщения об использовании рицина крупными международными террористическими организациями. В августе 2002 г. в прессе появилось сообщение

о том, что боевики суннитской группировки «Ансар-аль-Ислам» проводят аэриобиологические испытания биологического оружия, в том числе рицина [22]. В декабре 2002 г. в Англии были арестованы шесть террористов, квартира которых служила «рициновой лабораторией». Нарработкой рицина при этом занимался 27-летний химик. В 2003 г. в газете «Коммерсантъ» со ссылкой на Главу Администрации Президента Российской Федерации появилось сообщение о том, что у одного из ликвидированных чеченских террористов при обыске была найдена методичка по производству рицина⁵.

Громкий мировой скандал по поводу рассылки «писем с сибирской язвой» оттеснил на второй план известия о рассылке аналогичных писем с рицином, относящиеся к 2003 г., когда неизвестный экстремист, именующий себя «падший ангел», послал письма с рицином в Белый Дом (США). Результаты расследования о содержании этих писем можно найти в открытом доступе⁶. В 2013 г. письма с рицином были направлены должностным лицам США Роджеру Уикеру⁷, Бараку Обаме⁸, судье Сэдди Холланд⁹, мэру Нью Йорка Майклу Блумбергу¹⁰. В 2015 г. в Ливерпуле был задержан Мохаммед Али, который вдохновился просмотром сериала «Во все тяжкие» и пытался приобрести рицин в Даркнете. Имитатор рицина был послан Мохаммеду сотрудникам полиции в аккумуляторном отсеке игрушечной машинки¹¹ (рисунок 3).

В 2018 г. в Германии был арестован выходец из Туниса, который хранил рицин у себя дома¹². В сентябре 2020 г. письма с рицином были направлены президенту США Дональду Трампу¹³.

⁴ URL: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_incidents_involving_ricin (дата обращения: 01.09.2022).

⁵ Раскрыт заговор чеченских химиков. URL: <https://www.kommersant.ru/doc/358770> (дата обращения: 03.09.2022).

⁶ URL: http://ftp.cdc.gov/pub/epr/planning/prepconf2005/presentations/cross_cutting_goals/surveillance/DanielDrociuk.pdf (дата обращения: 03.09.2022).

⁷ Envelope tests positive for ricin at Washington mail facility. URL: <https://edition.cnn.com/2013/04/16/us/tainted-letter-intercepted> (дата обращения: 03.09.2022).

⁸ Authorities arrest Mississippi man in ricin letters to Obama, senator. URL: <https://news.yahoo.com/blogs/ticket/letter-addressed-obama-contained-suspicious-substance-153931701--politics.html> (дата обращения: 03.09.2022).

⁹ FBI searches for clues in ricin investigation. URL: <https://edition.cnn.com/2013/04/24/us/ricin-suspect-released/index.html> (дата обращения: 03.09.2022).

¹⁰ Мэру Нью-Йорка прислали письмо с рицином. URL: <https://lenta.ru/news/2013/05/30/letter/> (дата обращения: 03.09.2022).

¹¹ Breaking Bad fan jailed over Dark Web ricin plot. URL: <https://www.bbc.com/news/uk-england-34288380> (дата обращения: 03.09.2022).

¹² Суд выдал ордер на арест в Кельне тунисца за хранение сильного яда. URL: <https://www.dw.com/ru/суд-выдал-ордер-на-арест-в-Кельне-тунисца-за-хранение-сильного-яда/a-44213540> (дата обращения: 03.09.2022).

¹³ A package containing the poison ricin and addressed to Trump intercepted by law enforcement. URL: <https://edition.cnn.com/2020/09/19/politics/package-poison-ricin-addressed-to-trump-intercepted/index.html> (дата обращения: 03.09.2022).

По сравнению с рицином, абрин реже используется как препарат для суицида. Тем не менее, случаи изготовления и применения абрина как яда в литературе встречаются, а технология получения неочищенного препарата практически не отличается от таковой для рицина. Так же, как и семена касторовых бобов, семена абруса относительно доступны и применяются в восточных странах с декоративными целями (изготовление четок), а также в качестве компонента смесей для ароматического курения.

В 2015 г. был зафиксирован случай отравления бобами абруса у мальчика в возрасте 18 мес. Первоначально ребенок попал в больницу с симптомами интоксикации, рвотой и поносом. При сборе анамнеза от родителей удалось выяснить, что в кале ребенка (при смене подгузника) обнаруживались разноцветные семена, которые впоследствии были идентифицированы как семена *A. precatorius*. Помимо симптоматики гастроэнтерита, у ребенка был отмечен синдром цитолиза (щелочная фосфатаза 3600 ЕД/л). Вероятно, вследствие функциональной незрелости ферментных систем желудочно-кишечного тракта, ферментация оболочки семян абруса была неполной, поэтому количество активного токсина было минимальным. Благодаря этому, а также своевременной детоксикационной и патогенетической терапии, ребенок был выписан с полным выздоровлением [24].

В 2017 г. острая интоксикация абрином была зафиксирована у 16-летней девочки, которая преднамеренно проглотила 10 измельченных бобов *A. precatorius* (порядка 5 г по весу). Через 2 ч после приема у девочки были отмечены симптомы гастроэнтерита (боль в эпигастрии, понос) с признаками желудочно-кишечного кровотечения (стул черного цвета). В дальнейшем развилась полиорганная недостаточность, которая потребовала проведения детоксикационных мероприятий на аппарате «искусственная печень» и гемодиализа. На фоне проводимой патогенетической терапии (коррекция водно-электролитного баланса, гепатопротекторная терапия, коррекция гемостаза и др.) в течение трех месяцев состояние пациентки нормализовалось, и она была выписана с выздоровлением [25]. По сравнению со случаем, описанным М. Alhamdani с соавт. [24], более выраженные поражения были обусловлены тем, что в организм девочки бобы поступили в предварительно измельченном виде, что облегчило экстракцию абрина (соляной кислотой желудочного сока) в полости желудочно-кишечного тракта.

Известны также и другие случаи применения абрина. Так, в 2008 г. подросток после



Рисунок 4 – Рабочее место с семенами абруса и принадлежностями для изготовления экстракта, приводится по G.R. Rinner с соавт. [28]

ссоры с отцом принял около 15 измельченных бобов абруса. В отличие от описанных выше случаев, клиническая картина была нехарактерной для абриновой интоксикации, и выражалась преимущественно в нейродегенеративных процессах (демиелинизирующий энцефалит) [26].

Благодаря своевременной терапии глюкокортикостероидами, процесс удалось купировать. Еще один случай интоксикации абрином с клиникой нейродегенеративного процесса с неблагоприятным исходом был описан в 2020 г. В.З. Horowitz с соавт. [27]. Мужчина в возрасте 20 лет приобрел в интернете 1000 бобов абруса, раздавил их и проглотил с целью самоубийства. В течение последующих 24 ч у него, помимо геморрагических явлений и гастроэнтерита, развились галлюцинации, хорея и тонико-клонические судороги. Через пять суток после приема бобов пациент погиб.

В 2020 г. в журнале *Clinical Toxicology* был достаточно подробно описан случай применения абрина, закончившийся смертельно [28]. Мужчина в возрасте 30 лет поступил в госпиталь через 17,5 ч после того, как произвел самому себе подкожную инъекцию экстракта из семян абруса (было использовано 150 семян). Этиология отравления была подтверждена на основании анамнеза, а также исследования биологических жидкостей пациента (моча) методом хромато-масс-спектрометрии в нескольких независимых исследовательских лабораториях, в том числе CDC (Центр по контролю за заболеваемостью США). В доме пациента было обнаружено рабочее место изготовления препарата (рисунок 4) [28].

Проводимые детоксикационные мероприятия не дали эффекта. У пациента развились нарушения ритма (наджелудочковая тахи-



Рисунок 5 – Внешний вид тест-систем BioThreat Alert®. А – иммунохроматографические элементы набора; Б – устройство для считывания результатов «TX Flex»

кардия) и полиорганная недостаточность. На четвертый день госпитализации у пациента наблюдалась гипотензия, неконтролируемая вазопрессорными препаратами и глюкокортикоидами. Альтернативные процессы в миокарде привели к появлению в крови большого количества тропонина, угнетение миелоидного ростка привело к тромбоцитопении, что в сочетании с коагулопатией было расценено крайне неблагоприятно в прогностическом отношении. Через 84 ч после инъекции абрина у пациента наступила смерть.

В настоящее время на странице CDC, посвященной абрину, указано, что до сих пор он не использовался в качестве отравляющего вещества ни в каких войнах и террористических актах¹⁴. Тем не менее, такая опасность реально существует, поскольку на «черном рынке» имелись предложения продажи очищенного абрина, количества которого хватит для убийства взрослого человека средней массы. Описан случай торговли абрином на «черном рынке»¹⁵, когда ФБР арестовало продавца – подростка в возрасте 19 лет. Он не только произвел запрашиваемое количество яда, но и смог замаскировать флаконы с абрином в восковых свечах.

Подходы к выявлению рицина и абрина. Для того, чтобы противостоять угрозе, ее необходимо «знать в лицо». Применительно к проблеме биотерроризма – это наличие комплекса средств выявления агентов биотерроризма, диагностики вызываемых ими заболеваний/поражений, а также системы здравоохранения, подготовленной к выявлению и ликвидации вспышек инфекционных заболеваний с ати-

пичными эпидемиологическими особенностями [29].

Несомненно, что современные средства выявления патогенных биологических агентов в целом (и агентов биотерроризма в частности) базируются на мультидисциплинарном подходе и охватывают широкий спектр направлений от аналитической химии до генетической инженерии. Применительно к рицину и абрину наиболее распространенными являются следующие подходы:

- выявление токсинов иммунохимическими методами (ИФА, ИХА и др.);
- выявление примесных алкалоидов в препаратах токсинов методами хромато-масс-спектрометрии;
- выявление примесных нуклеиновых кислот в препаратах токсинов.

В отличие от других токсинов, механизм развития интоксикации рицином и абрином не обладает ткане- и органоспецифичностью, поэтому биопроба с использованием лабораторных животных для выявления рицина и абрина не обладает такой информативностью, как, например, для ботулинического токсина. Попытки подобрать чувствительную культуру эукариотических клеток показали, что к абрину чувствительны различные типы клеток, такие как A549 (в большей степени), COLO 205, HEK 293, HeLa, Hep G2, Jurkat и SH-SY5Y, что также не позволило выбрать модельный объект, подходящий для целей выявления абрина в пробах [30]. Поэтому для прямого обнаружения рассматриваемых токсинов целесообразнее всего использовать иммунохимические тесты, ос-

¹⁴ Facts About Abrin. URL: <https://emergency.cdc.gov/agent/abrin/basics/facts.asp> (дата обращения: 03.09.2022).

¹⁵ Teen Arrested for Selling Deadly Toxin in Online Black Market Sting. URL: <https://mashable.com/archive/black-market-reloaded-toxin> (дата обращения: 03.09.2022).

Таблица 2 – Основные аналитические характеристики набора BioThreat Alert®

Заболевание/токсин	Возбудитель/продуцент	Чувствительность
Сибирская язва	<i>Bacillus anthracis</i>	10 ⁴ –10 ⁶ спор/мл
Ботулинический токсин	<i>Clostridium botulinum</i>	5–20 нг (для типа А) 25–50 нг (для типа В)
Чума	<i>Yersinia pestis</i>	10 ⁵ –10 ⁶ КОЕ/мл
Рицин	<i>Ricinus communis</i>	2–5 нг/мл
Абрин	<i>Abrus precatorius</i>	10–20 нг/мл
Оспа	<i>Variola virus</i>	4×10 ⁷ –1×10 ⁸ БОЕ/мл
Стафилококковый энтеротоксин В	<i>Staphylococcus aureus</i>	5–10 нг/мл
Туляремия	<i>Francisella tularensis</i>	3×10 ⁴ –4×10 ⁵ КОЕ/мл

нованные на использовании специфических моноклональных антител (ИФА, ИХА, микрофлюидные биочипы). В мире разработаны и приняты на вооружение армий стран НАТО иммунохроматографические тест-системы, способные обнаружить ряд патогенов, в том числе рицин и/или абрин. К основным ИХА-продуктам такого типа следует отнести: BADD™, Pro Strips, Smart™-II, IMASS™, RAID™, KDTB GOLD®, BioDetect™, RAMP®, BioThreat Alert® (рисунок 5).

В качестве примера основные аналитические характеристики набора BioThreat Alert® представлены в таблице 2.

В Российской Федерации экспресс-тест для выявления рицина разработан специалистами ФГУП «ГосНИИБП» ФМБА России и выпускается в составе мультианалитного иммунохроматографического устройства, предназначенного для детекции биопатогенов токсинной природы.

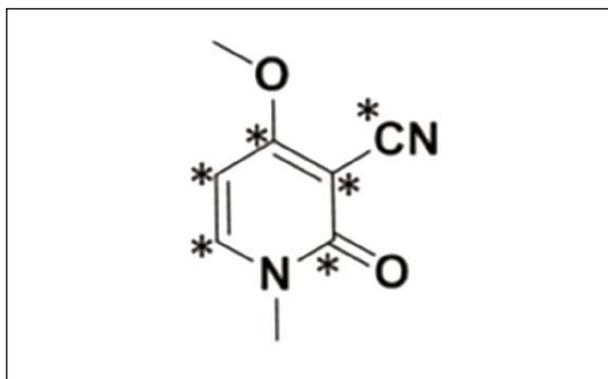
Кроме того, для выявления рицина и/или абрина за рубежом разработаны биологические иммуносенсоры, такие как RAPTOR™, BioHawk™, pBDi, CANARY, которые также стоят на вооружении силовых структур стран НАТО.

Одним из высокочувствительных методов выявления рицина и абрина является соче-

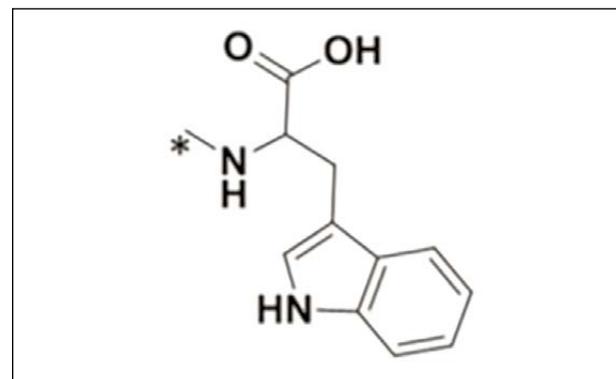
тание высокоэффективной жидкостной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. Оказалось, что практически во всех препаратах рицина и абрина вне зависимости от степени их очистки содержатся алкалоиды – рицинин (в англоязычной транскрипции «ricinin») и абрин (N-метилтриптофан, в англоязычной транскрипции «abrine») соответственно (рисунок 6).

Алкалоид рицинин можно использовать для индикации рицина как в объектах внешней среды, так и в биологических жидкостях пациентов с подозрением на отравление рицином. Наиболее репрезентативными субстратами для определения рицинина являются плазма крови и моча, в которых его содержание может достигать 63,7 и 1470 нг/мл соответственно. Абрин (N-метилтриптофан) как маркер наличия абрина имеет низкую диагностическую ценность при анализе проб сыворотки крови, поскольку структурно схож с триптофаном. Тем не менее, моча как субстрат для его определения вполне пригодна. Оба анализа стабильны в указанных биологических жидкостях вплоть до 30 суток, что свидетельствует о высокой ценности метода хромато-масс-спектрометрии для диагностики поражений рицином и абрином [31].

Обнаружение растительных токсинов также возможно с использованием метода



А



Б

Рисунок 6 – Химическая структура рицинина (А) и абрина (Б) [31]

ПЦР. Поскольку в большинстве случаев при индикации рицина и абрина исследователи сталкиваются с кустарными препаратами токсинов слабой степени очистки, то в их составе, как правило, содержится примесь растительной ДНК *R. communis* и *A. precatorius* соответственно. Было показано, что количество примесной ДНК *A. precatorius*, имеющейся в составе препаратов абрина, вполне достаточно для исследования методом ПЦР при использовании стандартных подходов к выделению и очистке из состава пробы [32].

Лечение отравлений рицином и абрином. Специфическая профилактика. Лечение абриновой и рициновой интоксикации в настоящее время преимущественно патогенетическое и проводится в соответствии с представлениями о механизме поражения данными токсинами и развившимися синдромами: купирование острой почечной недостаточности, острой печеночной недостаточности, детоксикационная терапия, коррекция гемостаза, коррекция нарушений ритма и проводимости, некрэктомия (при подкожном и внутривенном введении) [20–28].

Однако в последнее время в открытой периодической печати появляются результаты научных исследований по специфической профилактике и терапии рицин/абриновой интоксикации. В качестве примера можно привести результаты исследований Р. Phatak с соавт., согласно которым в качестве антидота отравлений рицином и абрином можно использовать ряд низкомолекулярных соединений, которые показали свою эффективность в отношении экстренной профилактики интоксикации рибосом-инактивирующими белками – шига-токсинами. В исследовании *in vitro* и *in vivo* авторами было изучено 35 перспективных соединений. Из них одно – E-N-(2-acetyl-phenyl)-3-phenyl-acrylamide показало наибольшую эффективность и обеспечило наибольшую выживаемость лабораторных животных (мыши) после введения рицина и абрина. В условиях *in vitro* на модели клеток A549 (карцинома легкого человека) 50 % цитотоксические концентрации (CC₅₀) составили порядка 1 нг/мл для абрина и 10 нг/мл для рицина. После добавления в культуральную среду указанного препарата минимально переносимые клетками дозы токсинов составили порядка 500 мкМ, CC₅₀ – порядка 2500 мкМ, IC₅₀ (50 % ингибирующая концентрация) – 160,6±7,1 мкМ для абрина и 300±8,24 мкМ для рицина соответственно [33].

Полученные данные позволили перейти к исследованиям в условиях *in vivo*. При внутривенном введении мышам Balb/c (масса 22–25 г) показатель LD₅₀ для абрина составил 1 мкг/кг, для рицина – 10 мкг/кг соответственно. При пероральном введении препаратов показа-

тель LD₅₀ для абрина составил 36,7 мг/кг, для рицина – 13,4 мг/кг. На фоне введения мышам пяти полудетальных доз абрина препарат E-N-(2-acetyl-phenyl)-3-phenyl-acrylamide (20 мМ) обеспечил выживаемость 50 % животных к концу эксперимента (14 сутки наблюдения). Аналогичный показатель выживаемости животных после внутривенного введения пяти полудетальных доз рицина составил 22 %. Таким образом, авторы сделали вывод об эффективности синтезированного соединения. Вероятно, при дополнительном включении в схемы лечения рицин/абриновой интоксикации подхода, направленного на патогенетическое лечение (купирование острой почечной недостаточности, гепатопротекторная терапия и др.) показатель выживаемости животных был бы выше. Возможно, это потребует смены лабораторной модели (кролики, приматы), позволяющей приближенно к клиническим случаям своевременно оценивать и контролировать стандартные лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, показатели водно-электролитного баланса, газы крови, скорость клубочковой фильтрации, печеночные пробы) и функциональные показатели (электрокардиография) состояния макроорганизма [33].

Одним из перспективных средств антитоксической терапии острых отравлений рицином и абрином является использование специфических моноклональных антител или их производных, например F_{ab}-фрагментов. Так, внутривенное введение моноклональных антител к субъединице А (PB10) и субъединице В (SylH3) рицина позволило добиться 100 % выживаемости лабораторных животных (мыши) при получении ими аэрогенно десяти полудетальных доз рицина [34]. В дальнейшем авторы исследования получили различные варианты протективных препаратов, в том числе Fab-фрагменты антител и гуманизированные антитела, перспективные для использования в антитоксической терапии рициновой интоксикации у человека.

Антитела против абрина также могут быть использованы в качестве одного из компонентов антитоксической терапии абриновой интоксикации. Так, моноклональное антитело S008, специфичное к субъединице А абрина, оказалось эффективно как в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo*. Нейтрализующая активность на уровне IC₅₀ была выражена для клеток Jurcat и Vero при содержании антител S008 в культуральной жидкости 0,642 и 2,826 нг/мл соответственно. Повышение содержания антител в культуральной среде до 100 нг/мл обеспечивало полную защиту клеток линий Jurcat и Vero от токсического воздей-

ствия абрина. В условиях *in vivo* авторы использовали абрин в дозе 0,25 мг/кг, обеспечивающий гибель 100 % мышей, взятых в опыт. Введение лабораторным животным антител в дозе 50 мкг/кг обеспечило 100 % выживаемость на фоне введения абрина в дозе 0,25 мг/кг [35].

В настоящее время, помимо разработки средств постконтактной профилактики и лечения развившейся интоксикации, ведется разработка вакцин, позволяющих защитить макроорганизм от поражений растительными токсинами. Большое количество работ было посвящено исследованию тех иммуногенных эпитопов субъединиц рицина, антитела к которым обладали бы антитоксическим эффектом. На субъединице А были обнаружены шесть таких эпитопов [36], на субъединице В были найдены иммуногенные эпитопы, но только часть из них позволяли получить антитела с протективным эффектом. Так, до 2006 г. было детально описано только одно RTB-нейтрализующее антитело 75/3В12 [37]. Позднее было получено еще одно антитело 24В11, специфичное к субъединице В, обладающее антитоксическим эффектом [38]. К сожалению, анти-рициновые антитела некоторой специфичности могут оказаться не только бесполезными с точки зрения вакцинации, но и усиливать токсический эффект рицина, что впервые было показано в работах М. Colombatti с соавт. [37].

В работе J.M. O'Hara с соавт. [39] подробно обобщена проблематика иммуногенных эпитопов рицина и предложена схема нейтрализующих и ненейтрализующих эпитопов на молекуле голотоксина рицина (рисунок 7).

По перечисленным выше причинам наиболее перспективным компонентом для создания рициновой вакцины является субъединица А. В работе J.M. O'Hara с соавт. [39]

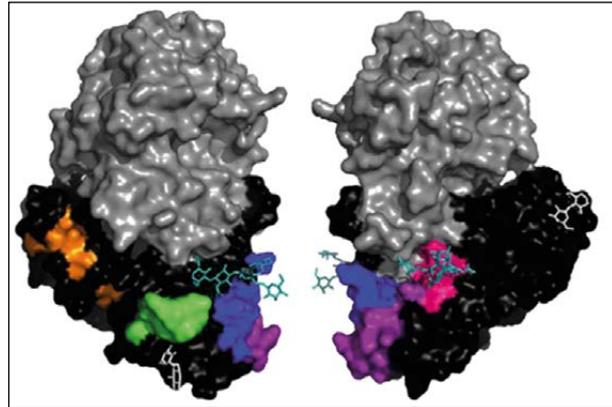


Рисунок 7 – Основные значимые иммуногенные эпитопы молекулы рицина, приводится по O'Hara J.M. с соавт. Расположение нейтрализующих и ненейтрализующих эпитопов на голотоксине рицина. Кристаллическая структура голотоксина (PDB: 2AAI) воссоздана с помощью инструмента PyMOL. Эпитопы, распознаваемые нейтрализующими (голубого цвета) и ненейтрализующими (оранжевого цвета) моноклональными антителами выделены на обеих субъединицах RTA и RTB. Активные сайты выделены красным цветом. Боковые цепи маннозы на цепи RTB выделены голубым цветом, остатки лактозы окрашены белым цветом [39]

отмечено, что в армии США в качестве основного компонента рициновой вакцины используется несколько укороченная субъединица А. Зарегистрированная вакцина RiVax¹⁶ от компании Soligenix, а также кандидатная вакцина RVeс также основаны на компонентах цепи А и являются субъединичными¹⁷.

Если рициновая вакцина уже зарегистрирована и коммерчески доступна, то в отношении абрина имеются данные только о кан-

¹⁶ RiVax® to Prevent Ricin Poisoning. URL: <https://www.soligenix.com/pipeline-programs/rivax-to-prevent-ricin-poisoning/> (дата обращения: 27.09.2022).

¹⁷ Тема создания антирициновых вакцин будет продолжена в 2023 г. Основные трудности при создании антирициновых вакцин, обобщены в описании к патенту ВОИС, заявленном UA Army Medical Research and Materiel Command (03/072018, опублик. 04.09.2003):

остаточная ферментативная активность субъединицы А, проявляющая себя токсическим воздействием на печень и селезенку вакцинируемого;

без использования технологий рекомбинантной ДНК сложно отделить друг от друга субъединицы А и В, вследствие чего в препарате может присутствовать нативный рицин;

существует возможность восстановления нативной структуры денатурированных субъединиц рицина после удаления денатурирующего агента;

возможны побочные эффекты со стороны химических соединений, использованных для денатурации субъединиц рицина, например, формальдегида;

гетерогенность партий конечного продукта из-за различного воздействия денатурирующих соединений;

гетерогенность конечного продукта из-за вариаций в структуре рицина, выделенного из различных субваров касторовых бобов;

гетерогенность гликозилирования субъединицы А рицина разного происхождения;

быстрый клиренс субъединицы А из-за ее разрушения в печени, вследствие чего иммунная система реагирует на нее не эффективно;

наличие гидрофобного домена у субъединицы А, следствием чего является ее плохая растворимость без взаимодействия с субъединицей В, и самоагрегация и преципитация из растворов при физиологических условиях;

дидатных вакцинах, при этом они могут быть основаны как на рекомбинантной субъединице А [40], так и на рекомбинантной субъединице В [41]. Ряд авторов сообщает об эквивалентной эффективности обоих подходов: на А-субъединице абрина к настоящему времени охарактеризовано пять иммунодоминантных эпитопов, антитела к которым обладают протективными свойствами, на субъединице В – шесть [42].

Выводы:

1. Риксин и абрин представляют опасность как потенциальные агенты биологического оружия и могут использоваться в актах биотеррора. Оба токсина высокотоксичны для людей. По разным данным, LD₅₀ для человека риксина составляет 3 мкг/кг – при ингаляционном и внутривенном поступлении; 22–25 мкг/кг – при энтеральном; и порядка 500 мкг/кг – при подкожном введении. Абрин обладает большей токсичностью, чем риксин, его LD₅₀ для человека колеблется от 0,1 мкг/кг до 1 мкг/кг в зависимости от пути проникновения. Сырье для их изготовления легкодоступно, технологии также

относительно просты, поэтому в мире отмечено большое количество случаев применения риксина и абрина с криминальными (покушение на убийство, самоубийство) и террористическими (рассылка писем с ядом и угрозами) целями.

2. Поскольку средства специфической терапии острых отравлений риксином и абрином (гуманизированные моноклональные антитела), а также специфической профилактики (вакцины) не внедрены в широкую клиническую практику, мировая система здравоохранения, по сути, не готова столкнуться с лечением пораженных этими токсинами. Все это обуславливает необходимость разработки диагностических тест-систем, позволяющих на ранних этапах выявлять интоксикацию растительными токсинами у пораженных и сами токсины на объектах внешней среды, а также специфических средств лечения и профилактики острых отравлений риксином и абрином.

3. Защита персонала при работе в лаборатории с обоими токсинами в настоящее время может быть достигнута только тщательным соблюдением специальной техники безопасности.

сложность подбора аминокислотных замен в молекуле субъединицы А, которые бы не приводили к нестабильности белка и его самосборке в иммунологически неактивную структуру (**Примечание редакции**).

Вклад авторов/Authors Contribution

Все авторы внесли свой вклад в концепцию рукописи, участвовали в обсуждении и написании этой рукописи, одобрили окончательную версию. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи / All authors contributed to the conception of the manuscript, the discussion, and writing of this manuscript, approved the final version. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе.

Финансирование. Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации», г. Киров.

Список источников/References

1. Онищенко Г.Г., Сандахчиев Л.С., Нетесов С.В., Мартынюк Р.А. Биотерроризм: национальная и глобальная угроза // Вестник Российской академии наук. 2003. Т. 73. № 3. С. 195–204.
Onishenko G.G., Sandahchiev L.S., Netesov S.V., Martinyuk R.A. Bioterrorism: national and global threat // Journal of the Russian Academy of Science. 2003. V. 73(3). P. 195–204 (in Russian).
2. Rotz L.D., Khan A.S., Lillibridge S.R. et al. Public Health assessment of potential biological terrorism agents // Emerg. Infect. Dis. 2002. V. 8. № 2. P. 225–230.

<https://doi.org/10.3201/eid0802.010164>

3. Green M.S., Le Duc J., Cohen D., Franz D.R. Confronting the threat of bioterrorism: realities, challenges, and defensive strategies // Lancet Infect. Dis. 2019. V. 19. № 1. P. e2–e13. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30298-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30298-6)
4. Chen H.Y., Foo L.Y., Loke W.K. Abrin and ricin: understanding their toxicity, diagnosis, and treatment / Eds. Gopalakrishnakone P., Balali-Mood M., Llewellyn L., Singh B.R. Biological Toxins and Bioterrorism // Toxinology. 2015. P. 79–102. <https://doi.org/10.3201/eid0802.010164>

doi.org/10.1007/978-94-007-5869-8_1

5. Janik E., Ceremuga M., Saluk-Bijak J., Bijak M. Biological toxins as the potential tools for bioterrorism // *Intern. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. P. 1181. <https://doi.org/10.3390/ijms20051181>

6. Olsnes S., Refsnes K., Christensen T.B., Pihl A. Studies on the structure and properties of the lectins from *Abrus precatorius* and *Ricinus communis* // *Biochim. Biophys. Acta.* 1975. V. 405. № 1. P. 1–10. [https://doi.org/10.1016/0005-2795\(75\)90308-6](https://doi.org/10.1016/0005-2795(75)90308-6)

7. Tam C.C., Henderson T.D., Stanker L.H. et al. Abrin toxicity and bioavailability after temperature and pH treatment // *Toxins.* 2017. V. 9. P. 320. <https://doi.org/10.3390/toxins9100320>

8. Bigalke H., Ruinmel A. Medical aspects of toxin weapons // *Toxicology.* 2005. V. 214. P. 210–220.

9. Maman M., Yehezkelii Y. Ricin: A Possible noninfectious biological weapon. in bioterrorism and infectious agents: a new dilemma for the 21st Century. Boston: Springer, 2005. P. 205–216.

10. Patel V.R., Dumancas G.G., Kasi Viswanath L.C. et al. Castor oil: properties, uses, and optimization of processing parameters in commercial production // *Lipid Insights.* 2016. V. 9. P. 1–12. <https://doi.org/10.4137/LPI.S40233>

11. Griffiths G.D. Understanding ricin from a defensive view point // *Toxins.* 2011. V. 3. P. 1373–1392. <https://doi.org/10.3390/toxins3111373>

12. Zheng J., Zhao C., Tian G., He L. Rapid screening for ricin toxin of letter papers using surface enhanced Raman spectroscopy // *Talanta.* 2017. V. 162. P. 552–557. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.10.052>

13. Zhou Y., Tian X.L., Li Y.S. et al. Development of a monoclonal antibody-based sandwich-type enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of abrin in food samples // *Food Chem.* 2012. V. 135. P. 2661–2665. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.047>

14. Gill D.M. Bacterial toxins: a table of lethal amounts // *Microbiol. Rev.* 1982. V. 46. № 1. P. 86–94. <https://doi.org/10.1128/mr.46.1.86-94.1982>

15. Franz D., Jaax N. Ricin toxin // *Medical aspects of chemical and biological warfare. Textbook of military medicine / Specialty eds. Sidell F.R., Takafuji E.T., Franz D.R.* Washington. 1997. P. 631–642.

16. *Medical aspects of chemical and biological warfare. Textbook of military medicine / Specialty eds. Sidell F.R., Takafuji E.T., Franz D.R.* Washington. 1997. 721 p.

17. Супотницкий М.В. Биологическая война. Введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и биологических поражений: монография / М.: «Кафедра», «Русская панорама». 2013. 1136 с.

Sopotnitskiy M.V. Biological war. Introduction in epidemiology of artificial processes and biological damages: monography. Moscow: «Kafedra», «Russian panorama». 2013. 1136 p. (in Russian).

18. Садов А.А., Потетня К.М. Получение и применение касторового (рицинового) масла в странах

БРИКС // *Молодежь и наука.* 2018. № 3. С. 89.

Sadov A.A., Potetnya K.M. Obtaining and using of castor (ricin's) oil in BRICKS countries // *Youth and Science.* 2018. № 3. P. 89 (in Russian).

19. Lin J.-Y., Liu S.-Y. Studies on the antitumor lectins isolated from the seeds of *Ricinus communis* (castor bean) // *Toxicon.* 1986. V. 24. № 8. P. 757–765. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(86\)90100-5](https://doi.org/10.1016/0041-0101(86)90100-5)

20. Bucarechi F., Borrasca-Fernandes C.F., Prado C.C. et al. Near-fatal poisoning after ricin injection // *Clin. Toxicol. (Phila).* 2021. V. 59. № 2. P. 158–168. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1771358>

21. Abbes M., Montana M., Curti C., Vanelle P. Ricin poisoning: a review on contamination source, diagnosis, treatment, prevention and reporting of ricin poisoning // *Toxicon.* 2021. V. 195. P. 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2021.03.004>

22. Bozza W.P., Tolleson W.H., Rivera Rosado L.A., Zhang B. Ricin detection: tracking active toxin // *Biotechnol. Advances.* 2015. V. 33. P. 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.11.012>

23. Smart J.K. History of chemical and biological warfare: an american perspective. *Medical aspects of chemical and biological warfare. Part I: warfare, weaponry and the casualty.* Washington. 1997. P. 9–86.

24. Alhamdani M., Brown B., Narula P. Abrin poisoning in an 18-month-old child // *Am. J. Case Rep.* 2015. V. 16. P. 146–148. <https://doi.org/10.12659/AJCR.892917>

25. Huang J., Zhang W., Li X. et al. Acute abrin poisoning treated with continuous renal replacement therapy and hemoperfusion successfully: a case report // *Medicine (Baltimore).* 2017. V. 96. № 27. P. e7423. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007423>

26. Sahoo R., Hamide A., Amalnath S.D., Narayana B.S. Acute demyelinating encephalitis due to *Abrus precatorius* poisoning-complete recovery after steroid therapy // *Clin. Toxicol. (Phila).* 2008. V. 46. № 10. P. 1071–1073. <https://doi.org/10.1080/15563650802334671>

27. Horowitz B.Z., Castelli R., Hughes A. et al. Massive fatal overdose of abrin with progressive encephalopathy // *Clin. Toxicol. (Phila).* 2020. V. 58. № 5. P. 417–420. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1655150>

28. Rinner G.R., Watkins S.A., Shirazi F.M. et al. Fatal abrin poisoning by injection // *Clin. Toxicol. (Phila).* 2021. V. 59. № 2. P. 169–171. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1771360>

29. Онищенко Г.Г., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Топорков В.П., Топорков А.В., Ляпин М.Н., Кутырев В.В. Концептуальные основы биологической безопасности. Часть I // *Вестник РАМН.* 2013. Т. 10. С. 4–13.

Onishenko G.G., Smolenskiy V.J., Ejlova E.B. et al. Conceptual basis of biological safety. Part I. // *Journal of the Russian Academy of Medical Science.* 2013. V. 10. P. 4–13 (in Russian).

30. Saxena N., Phatak P., Chauhan V. Differential toxicity of abrin in human cell lines of different organ

origin // *Toxicol. In Vitro*. 2022. V. 78. P. 105250. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105250>

31. Isenberg S.L., Carter M.D., Miller M.A. et al. Quantification of ricinine and abrine in human plasma by HPLC-MS/MS: biomarkers of exposure to ricin and abrin // *J. Anal. Toxicol.* 2018. V. 42. № 9. P. 630–636. <https://doi.org/10.1093/jat/bky040>

32. Behnaq M.H., Karami A., Choopani A. Development of PCR-based method for rapid detection of abrin gene // *J. Appl. Biotechnol. Rep.* 2016. V. 3. № 3. P. 473–476.

33. Phatak P., Chauhan V., Dhaked R.K. et al. E-N-(2-acetyl-phenyl)-3-phenyl-acrylamide targets abrin and ricin toxicity: hitting two toxins with one stone // *Biomed Pharmacother.* 2021. V. 143. P. 112134. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112134>

34. Rong Y., Pauly M., Guthals A. et al. A humanized monoclonal antibody cocktail to prevent pulmonary ricin intoxication // *Toxins (Basel)*. 2020. V. 12. № 4. P. 215. <https://doi.org/10.3390/toxins12040215>

35. Peng J., Wu J., Shi N., et al. A novel humanized anti-abrin a chain antibody inhibits abrin toxicity in vitro and in vivo // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. P. 831536. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.831536>

36. Castelletti D., Fracasso G., Righetti S. et al. A dominant linear B-cell epitope of ricin A-chain is the target of a neutralizing antibody response in Hodgkin's lymphoma patients treated with an anti-CD25 immunotoxin // *Clin. Exp. Immunol.* 2004.

V. 136. P. 365–372. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02442.x>

37. Colombatti M., Johnson V.G., Skopicki H.A., et al. Identification and characterization of a monoclonal antibody recognizing a galactose-binding domain of the toxin ricin // *J. Immunol.* 1987. V. 138. P. 3339–3344.

38. McGuinness C.R., Mantis N.J. Characterization of a novel high-affinity monoclonal immunoglobulin G antibody against the ricin B subunit // *Infect. Immun.* 2006. V. 74. P. 3463–3470. <https://doi.org/10.1128/IAI.00324-06>

39. O'Hara J.M., Yermakova A., Mantis N.J. Immunity to ricin: fundamental insights into toxin-antibody interactions // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2012. V. 357. P. 209–241. <https://doi.org/10.1007/822011193>

40. Zhang T., Kang L., Gao S. et al. Truncated abrin A chain expressed in *Escherichia coli*: a promising vaccine candidate // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014. V. 10. № 9. P. 2648–2655. <https://doi.org/10.4161/hv.29645>

41. Wang J., Gao S., Xin W. et al. A novel recombinant vaccine protecting mice against abrin intoxication // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015. V. 11. № 6. P. 1361–1367. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1008879>

42. Gal Y., Sapoznikov A., Falach R. et al. Equal neutralization potency of antibodies raised against abrin subunits // *Antibodies (Basel)*. 2020. V. 9. № 1. P. 4. <https://doi.org/10.3390/antib9010004>

Об авторах

Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, 610000, Российская Федерация, г. Киров, Октябрьский проспект, д. 119.

Печенкин Денис Валериевич. Начальник научно-исследовательского отдела, канд. мед. наук.

Горшков Антон Сергеевич. Научный сотрудник научно-исследовательского отдела, канд. мед. наук.

Саблина Марина Александровна. Младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела.

Еремкин Андрей Валентинович. Заместитель начальника научно-исследовательского отдела, канд. биол. наук.

Ипатов Сергей Сергеевич. Младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела.

Куклина Галина Викторовна. Младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела, канд. биол. наук.

Контактная информация для всех авторов: 23527@mil.ru

Контактное лицо: Печенкин Денис Валериевич; 23527@mil.ru

Ricin and Abrin as Possible Agents of Bioterror

D.V. Pechenkin, A.S. Gorshkov, M.A. Sablina, A.V. Eremkin, S.S. Ipatov, G.V. Kuklina

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

Received 15 September 2022. Accepted 27 September 2022.

Plant toxins – ricin and abrin, obtained in a purified form from the beans of the castor bean and *Abrus precatorius* respectively, are considered by Western experts as potential damaging agents of

a biological nature. *The purpose of this work* is to consider the danger of using ricin and abrin as agents of biological terrorism, as well as to assess the existing approaches and means for identifying these toxins, treating the intoxication caused by them, as well as the level of development of vaccine preparations. Both toxins have a similar molecular structure and mechanism of action. They consist of two subunits – A and B, resistant to high temperatures and extreme pH values. The mechanism of their damaging action is based on irreversible inhibition of the process of protein synthesis. The LD₅₀ of ricin for humans, according to various sources, is 3 µg/kg for inhalation and intravenous intake, 22–25 µg/kg for enteral intake, and about 500 µg/kg for subcutaneous intake. Abrin is more toxic than ricin, with an LD₅₀ for humans ranging from 0.1 µg/kg to 1 µg/kg depending on the route of entry. In case of enteral poisoning with ricin and abrin, the victims develop symptoms of gastroenteritis within a few hours: nausea, vomiting and pain in the abdominal cavity and chest, diarrhea. Bleeding from various parts of the gastrointestinal tract may be present. In future, general intoxication symptoms (headache, weakness, fever) and symptoms of multiple organ damage (acute renal failure and acute liver failure) develop. In the terminal stage, symptoms of vascular shock and vascular collapse are expressed. Death usually occurs on the third day or later. Cases of the use of ricin and abrin for criminal and terrorist purposes are described in the article. The main approaches and modern means of indication, means of treating ricin and abrine intoxication, as well as the state of development of vaccine preparations are shown. The given data show that the danger of these toxins as damaging agents is underestimated in Russia. It is necessary to develop diagnostic test systems that allow early detection of intoxication with plant toxins in the affected and the toxins themselves on environmental objects, as well as specific means for the treatment and prevention of acute poisoning with ricin and abrin.

Keywords: *abrin; bioterrorism; identifying; indication; plant toxins; ricin; toxicity.*

For citation: *Pechenkin D.V., Gorshkov A.S., Sablina M.A., Eremkin A.V., Ipatov S.S., Kuklina G.V. Ricin and Abrin as Possible Agents of Bioterror // Journal of NBC Protection Corps. 2022. V. 6. № 3. P. 243–257. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-6-3-243-257>*

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Peer review information

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

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

References

See P. 254–256.

Authors

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

Denis Valerievich Pechenkin. Chief of the Scientific and Researcher Department. Candidate of Medical Science.

Anton Sergeevich Gorshkov. Researcher of the Scientific and Researcher Department. Candidate of Medical Science.

Marina Alexandrovna Sablina. Junior Researcher of the Scientific and Researcher Department.

Andrey Valentinovich Eremkin. Deputy Chief of the Scientific and Researcher Department. Candidate of Biological Science.

Sergey Sergeevich Ipatov. Junior Researcher of the Scientific and Researcher Department.

Galina Victorovna Kuklina. Junior Researcher of the Scientific and Researcher Department. Candidate of Biological Science.

Contact information for all authors: 23527@mil.ru

Contact person: Denis Valerievich Pechenkin; 23527@mil.ru