

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ТОКСАЛЬБУМИНАМИ

Никишин А.С., Ильинский Н.С., Мясников В.А., Гоголевский А.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая д. 4, 8(812)775-02-41, giiivm_2@mil.ru

Резюме. В работе представлен обзор современных подходов к лечению острых отравлений токсальбуминами на примере рицина. Отражены достижения в разработке средств неспецифической и специфической терапии. Определены перспективные направления в лечении острых интоксикаций, вызванных токсальбуминами, реализация которых может привести к снижению летальности.

Ключевые слова: токсальбумины, рицин, химическая безопасность, ранняя терапия, антитела

THE CURRENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF ACUTE TOXALBUMIN POISONING TREATMENT

Nikishin A.S., Ilinskiy N.S., Myasnikov V.A., Gogolevskiy A.S.

State Scientific-research Test Institute of the Military Medicine, Russian Federation Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

Abstract. In this review presented of modern approach to the treatment of toxalbumin acute poisoning by the example of ricin. The achievements in the development of means for unspecified and specified treatment are reported in the article. Perspective directions in toxalbumin acute intoxication treatment, that will lead to decrease of lethality.

Key words: toxalbumins, ricin, chemical safety, early treatment, antibody

Введение. Токсальбумины (ТА) – токсичные вещества белковой природы, широко известные с давних времен и активно использующиеся сейчас в фармакологической, топливной, косметической и других видах промышленности. Наиболее известные представители данной группы, такие как рицин, абрин, волкензин являются высокотоксичными соединениями, воздействие которых на организм человека индуцирует множественные нарушения функций органов и систем, приводящие к отсроченной гибели пострадавших [1].

Проведенный анализ случаев острых отравлений ТА в Соединенных Штатах Америки за период с 2000 по 2011 год выявил 1164 таких факта различной степени тяжести. При этом основной категорией пострадавших являлись дети, которые употребляли в пищу плоды клещевины (*Ricinus communis*). Ввиду широкого ареала произрастания растения, его плоды нередко становятся причиной острых отравлений. Случаи отравлений рицином, в том числе и с летальным исходом, зарегистрированы в Польше, Бельгии, Великобритании, Германии, России и др. странах. Несмотря на статистические данные, демонстрирующие низкий уровень смертности в ситуациях, связанных с непреднамеренными отравлениями данными веществами, целенаправленное применение ТА может стать причиной гибели в короткий промежуток времени, даже на фоне проводимой интенсивной терапии [2, 3].

Доступность субстрата для получения ТА, в частности рицина, неоднократно рассматривалась в контексте разбирательств фактов членовредительства и криминальных отравлений, а простота технологии выделения позволяет получить вещество в достаточно высоких количествах [4, 5].

В условиях расширения использования растительного сырья для производства пищевых продуктов, изменения географии рынков и промышленного производства товаров, отсутствия достаточного импортозамещения становится все более актуальной проблема загрязнения пищевых продуктов, в особенности при нарушении технологий их изготовления в развивающихся странах. Так в ряде исследований определены потенциальные продукты, в процессе производства которых могут сохраняться токсические свойства ТА. В первую очередь, к ним следует отнести молоко и кисломолочную продукцию, так как используемая в процессе их производства пастеризация не способна разрушить ТА. Использование пастеризации в технологическом процессе производства соков и их умеренно кислая рН создают все условия для их контаминации и превращения в источник острых отравлений ТА [6, 7, 8].

В связи с потенциально высоким риском возникновения отравлений ТА, непредсказуемостью результатов лечебных мероприятий, проводимых даже в условиях высокоспециализированного стационара, а также нерешенным вопросом разработки средств специфической терапии, целью нашего исследования стало определение перспективных направлений развития средств неспецифического и специфического лечения острых отравлений токсальбуминами на примере рицина.

Рицин – это гетеродимерный (А-В) гликопротеин с глобулярной структурой (молекулярная масса 65 кДа), относящийся к группе рибосом-инактивирующих протеинов 2

типа. Ригин относится к типичным АВ-токсинам, в котором риботоксин (субъединица А, RTA) соединен с галактозосвязывающим лектином (субъединица В, RTB) дисульфидной связью. Субъединица А (active) представляет собой фермент – высокоспецифичную эндонуклеазу (267 аминокислотных остатков), которая отщепляет консервативный остаток аденина с позиции А4324 вблизи 3'-конца 28S рибосомальной РНК [9], в результате чего становится невозможным присоединение фактора элонгации 2 [10]. А-субъединица способна инактивировать до 1500 рибосом в минуту, что приводит к быстрому блокированию синтеза белка на этапе трансляции [9]. Субъединица В (binding) проявляет свойства связывающего лектина (262 аминокислотных остатков), который соединяется с гликолипидными и гликопротеидными рецепторами, содержащими b-1,4-связанные остатки галактозы, на поверхности эукариотических клеток-мишеней, и вызывает структурную перестройку мембраны с образованием трансмембранного канала, через который путем эндоцитоза молекула проникает в клетку, формируя раннюю эндосому, перемещаемую в транспортной сети аппарата Гольджи [10]. Токсическое действие ригина реализуется тогда, когда его молекула, распадаясь на субъединицы, пенетрирует мембрану эндоплазматического ретикулума и А-субъединица проникает в цитозоль, где катализирует депуринизацию рибосом [11]. Важно отметить, что опыты с отдельным парентеральным введением субъединиц ригина показали, что их токсичность ниже, чем единой молекулы. В случае отдельного введения в организм RTA и RTB возможна их самопроизвольная сборка и реконструкция ригина, проявляющего свойства нативного токсина [13].

Наряду с описанными имеются и другие субклеточные механизмы действия ригина: стимуляция апоптоза, прямое повреждение клеточной мембраны, изменение структуры и условий её функционирования, индукция воспаления в результате высвобождения цитокинов-медиаторов [9], липолитическая активность различных его форм [12].

Описанные механизмы внутриклеточного перемещения и превращения ригина в настоящее время представляют интерес как перспективные цели для разработки средств патогенетической терапии.

Выраженность клинической картины, патологические изменения в органах и тканях, равно как и токсичность ригина, варьируют в зависимости от дозы и пути поступления токсиканта. При пероральном отравлении ригином на первый план выходит симптоматика поражения желудочно-кишечного тракта, которая проявляется тошнотой, рвотой, сильными болями в животе, профузной диареей, нередко с кровью, и признаки синдрома системной воспалительной реакции. На высоте интоксикации возможно развитие судорог, почечной и

печеночной недостаточности, сосудистого коллапса. У погибших на аутопсии выявляются мультифокальные изъязвления слизистой оболочки ЖКТ, лимфоидный некроз мезентеральных узлов, поражение печени, диффузный нефрит. В случае вдыхания токсина происходит раздражение верхних дыхательных путей и конъюнктив, возникают приступы удушья. Отравления тяжелой степени сопровождаются выраженной дыхательной недостаточностью, артериальной гипоксемией и ацидозом. Парентеральное поступление токсина сопряжено, в основном, с экстрапульмональными нарушениями, носящими некротический и геморрагический характер и вовлекающими лимфоидные органы, сердце, почки и ЖКТ [5, 9].

Разнообразие и тяжесть развивающейся клинической картины, исходом которой в отсутствии лечения, как правило, становится гибель пострадавшего, подтверждает необходимость изучения подходов к терапии отравлений ТА, применение которых направлено на специфическое связывание и инактивацию токсина и/или неспецифическое купирование основных симптомов отравления. В том и другом случае целью является препятствие развитию токсического процесса.

На сегодняшний день лечение интоксикаций рицином основывается на реализации общих принципов, применяемых в терапии острых отравлений, заключающихся в скорейшем удалении из организма невсосавшегося яда, выведении уже поступившего, а также восстановлении и поддержании нарушенных жизненно важных функций [14]. Комплекс выполняемых мероприятий зависит от пути поступления токсиканта. При энтеральных отравлениях проводится многократное промывание желудка с последующим применением слабительных средств и сорбентов, а также инфузионная терапия, направленная на возмещение объема потерянной жидкости и обеспечение электролитного баланса [3, 15]. В тех случаях, когда рицин поступает через дыхательные пути задача лечения состоит в купировании отека лёгких и обеспечении нормальной лёгочной вентиляции [15].

Данные литературы о клинических случаях острых отравлений рицином свидетельствуют о низкой эффективности неспецифической терапии даже в тех случаях, когда она осуществлялась в условиях специализированного стационара с соблюдением всех общепринятых принципов. Показано, что даже проведение агрессивной инфузионной и вазопрессорной терапии в сочетании с искусственной вентиляцией легких не позволяет спасти жизни пациентов, получивших отравления при внутривенном [16], пероральном [17] или подкожном [18] поступлении токсиканта, особенно, когда его применяли преднамеренно.

Кроме того, до настоящего времени нерешенным остается вопрос об эффективности методов эфферентной терапии при отравлениях рицином. Несмотря на имеющиеся утверждения о том, что гемодиализ существенно не влияет на тяжесть состояния пациентов [14], в литературе описаны случаи успешного применения данного метода при лечении перорального отравления семенами клещевины семерых детей. Показано, что после проведения лечебной процедуры все клинические симптомы отравления исчезли, витальные функции быстро нормализовались, при этом грубые дисфункции внутренних органов выявлены не были. Авторами был сделан вывод о том, что гемодиализ может быть использован в качестве метода раннего лечения пероральных отравлений рицином [19].

Достижения в сфере изучения структуры рицина и механизмов его действия определяют направления поиска новых неспецифических препаратов, применение которых может повысить эффективность лечения острых отравлений. В частности, показано, что D-галактоза и её производные могут быть использованы как конкуренты рицина за участки связывания на поверхности клеток-мишеней, противовирусный препарат азидотимидин и антибиотик брэфельдин А, нарушая внутриклеточный транспорт рицина по аппарату Гольджи, препятствуют его доступу к органам мишеням [20]. В настоящее время рассмотренные подходы носят экспериментально-теоретический характер и требуют дальнейшего изучения.

На сегодняшний день большинство авторов склоняется к тому, что наиболее эффективной стратегией в лечении острой интоксикации рицином является применение специфических средств. Проведенные доклинические исследования демонстрируют положительные результаты при профилактическом и раннем терапевтическом использовании антитоксинов, полученных от различных видов животных или с использованием биотехнологических методов. Представлены данные об успешном применении антител через 6 ч [21], 8 ч [22] после отравления рицином при его внутрибрюшинном введении. Терапевтическое окно для лечения антитоксической сывороткой равно 6 ч показано и на модели с интраназальным путем поступления токсиканта [23].

Принимая во внимание тот факт, что существующие методы диагностики способны идентифицировать рицин в различных образцах в течении 24 ч [24], а большинство изучаемых антител к этому времени не выполняют своих защитных функций, многообещающей является информация о лечебных эффектах F(ab)₂ фрагмента овечьего поликлонального антитоксина. Установлено, что его внутривенное введение способствует

100% выживаемости лабораторных животных даже спустя 24 ч после ингаляционного отравления рицином в дозе 3LC₅₀. Важно отметить, что использование фрагментов противорициновых антител, полученных от животных, или их гуманизация способствуют снижению риска развития нежелательных реакций, таких как анафилактический шок, сывороточная болезнь, как при первичном, так и повторном их применении [24]. Другие данные об эффективности применения антитоксических сывороток при остром отравлении рицином представлены в таблице 1.

Таблица 1

Эффективность терапевтического применения антитоксических сывороток при остром отравлении рицином

№ п/п	Вид животных	Модель интоксикации (доза рицина, путь введения)	Характеристика антител	Время введения от момента отравления, путь введения	Критерии эффективности терапии	Источник
1.	Мыши	5 мкг/кг, в/б	Поликлональное антитело кролика, против RTA и RTB	1,5 ч, в/б	Достоверное увеличение выживаемости лабораторных животных при сравнении с группой контроля	[27]
2.	Мыши	15 мкг/кг, в/б	Моноклональное антитело 4C13, против RTA и RTB	6 ч, в/в	Выживаемость лабораторных животных составила 80 %	[21]
3.	Мыши	20 мкг/кг, в/б	Моноклональное антитело RAC18, против RTA	4 ч, в/б	Достоверное увеличение выживаемости лабораторных животных при сравнении с группой контроля	[28]
4.	Мыши	20 мкг/кг, в/б	Поликлональное антитело лошади, против RTA и RTB	4 ч, в/б	Достоверное увеличение выживаемости лабораторных животных при сравнении с группой контроля	[28]
5.	Мыши	10LD ₅₀ , нет данных	Химерное моноклональное антитело PB10, против RTA	4-5 ч, в/б	Выживаемость лабораторных животных составила 90 %	[29]

6.	Мыши	7,5 мкг/кг, и/н	RA36, RB 34, RB 37 моноклональные антитела при применении в комбинации, против RTA и RTB	7,5 ч, в/в	Выживаемость лабораторных животных составила 90 %	[30]
7.	Мыши	16 мкг/кг, и/т	Гуманизирован- ное моноклональное антитело 43RCA-G1, против RTA	6 ч, и/т	Выживаемость лабораторных животных составила 100 %	[32]
8.	Мыши	16 мкг/кг, и/т	Гуманизирован- ное моноклональное антитело 43RCA-G1, против RTA	6 ч, и/т	Выживаемость лабораторных животных составила 100 %	[32]
9.	Мыши	50 мкг/кг, в/б	Моноклональное антитело mGD12, против RTA	6 ч, в/б	Выживаемость лабораторных животных составила 100 %	[22]
10.	Мыши	50 мкг/кг, в/б	Химерное моноклональное антитело cGD10, против RTA	8 ч, в/б	Выживаемость лабораторных животных составила 80 %	[22]
11.	Мыши	2LD ₅₀ , инг.	MH1, MH36 моноклональные антитела приматов, против RTA	6 ч, в/в	Выживаемость лабораторных животных составила 95 %	[31]
12.	Мыши	2LD ₅₀ , инг.	MH75 и MH77 моноклональные антитела приматов, против RTB	6 ч, в/в	Выживаемость лабораторных животных составила 95 %	[31]
13.	Мыши	5LD ₅₀ , в/б	Гуманизирован- ное антитело мыши D9, против RTB	6 ч, в/б	Выживаемость лабораторных животных составила 100 %	[32]
Примечания: в/в – внутривенно; в/б – внутрибрюшинно; и/т – интратрахеально; и/н – интраназально; инг. – ингаляционно						

Одним из векторов развития исследований по повышению эффективности лечения острых отравлений рицином является изучение подходов как к совместному, так и этапному применению средств специфической и неспецифической терапии. Ряд авторов склоняется к тому, что наилучшей комбинацией является использование антител в сочетании с противовоспалительными и/или иммуномодулирующими препаратами [23]. Так, например, в исследованиях Gal и соавт. продемонстрировано повышение эффективности терапии антителами при их введении через 24 ч после отравления в комбинации с доксициклином

[25] или ципрофлоксацином [26]. При этом изолированное применение данных неспецифических средств способствовало только увеличению времени до наступления гибели лабораторных животных без выраженного влияния на показатели выживаемости. Также в работах Y. Gal и соавт. показано, что синтетический глюкокортикоид дексаметазон, оказался эффективен как в условиях, когда он применялся как средство профилактики за 8 ч до острого отравления рицином, так и через 24 ч после интоксикации, но в комбинации с доксициклином и антирициновыми антителами [25]. Защитные эффекты препарата при монотерапии острых отравлений рицином установлены не были.

Другим перспективным направлением в повышении эффективности терапии ингаляционных отравлений рицином является оптимизация способов доставки лекарственных средств. Использование небулайзеров для транспортировки агентов специфической терапии способствует быстрому и равномерному распределению антитоксина по поверхности легочной ткани. Предложенный вариант доставки создает концентрацию антител в легких в 60 раз выше по сравнению с внутривенным путем их введения [33].

Заключение. Таким образом, особенности механизмов токсического действия растительных ТА, определяющие высокую летальность, представляют собой актуальную проблему современного здравоохранения. При этом наиболее сложными остаются проблемы ранней диагностики и лечения острых отравлений веществами данной группы. Современные подходы к терапии таких интоксикаций требуют дальнейших исследований по повышению эффективности, немаловажную роль в которых играет разработка научно обоснованной системы оказания помощи отравленным ТА, сочетающей применение средств специфической и неспецифической терапии. В этой связи перед медицинскими специалистами различных профилей стоят задачи по разработке средств ранней диагностики отравлений, а также комплекса лечебно-профилактических мероприятий, реализация которых на всех этапах медицинской эвакуации приведет к снижению летальности при отравлениях ТА.

Литература

1. Roy C.J. et al. Animal models of ricin toxicosis / Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2012. Vol. 357. P. 243-257. doi: 10.1007/82_2011_173.
2. Kaland M., Schwartz W., Anderson B. Toxalbumin exposures: 12 years' experience of U.S. poison centers / Toxicon. 2015. Vol. 99. P. 125-129.
3. Worbs S. et al. Ricinus communis intoxications in human and veterinary medicine – a summary of real cases / Toxins. 2011. Vol. 3. P. 1332-1372. doi: 10.3390/toxins3101332.
4. Roxas-Duncan V. I., Smith L.A. Of beans and beads: ricin and abrin in bioterrorism and biocrime / J. Bioterr. Biodef. 2011. Vol. 5. P. 1-20. doi: 10.4172/2157-2526.S2-002.
5. Супотницкий М.В. Распознавание поражений рицином / Прикл. токсикология. 2013. Т. 4. N 1(9). С. 42-50.
6. Jackson L.S., Zhang Z., Tolleson W.H. Thermal stability of ricin in orange and apple juices / Journal of food science. 2010. Vol. 75. N 4. P. 65-71.
7. Zhang Z. et al. Thermal inactivation reaction rates for ricin are influenced by pH and carbohydrates / Food and chemical toxicology. 2013. Vol. 58. P. 116-123.
8. European Food Safety Authority (EFSA). Ricin (from Ricinus communis) as undesirable substances in animal feed-Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain / Efsa Journal. 2008. Vol. 6. N 9. P. 726.
9. Audi J. et al. Ricin poisoning. A comprehensive review / JAMA. 2005. Vol. 294. N 18. P. 2343-2351.
10. Hsiao Y.C., Ling Y.F, Weng K.L. Ricin and Abrin: A Comprehensive Review of Their Toxicity, Diagnosis, and Treatment / Toxinology. 2014. Vol. 15. N 7. P. 24-36. doi: 10.1007/978-94-007-6645-7_1-1.
11. Bhaskaran M. et al. Pathology of lethal and sublethal doses of aerosolized ricin in rhesus macaques / Toxicol. Pathol. 2014. Vol. 42. N 3. P. 573-581.
12. Leah G.D. Ricin Mechanism of Toxicity, Clinical Manifestation and Vaccine Development / J. of Toxicology. 2004. Vol. 42. N 2. P. 201-208.
13. Lombard S., Helmy M., Pieroni G. Lipolytic activity of ricin from Ricinus sanguineus and Ricinus communis on neutrallipids / Biochem. J. 2001. Vol. 358. N 3. P. 773-781.
14. Лужникова Е.А. Медицинская токсикология: национальное руководство. М.: ГЭОСТАР — Медиа, 2012. 928 с.
15. Kortepeter M. USAMRIID's medical management of biological causalities. Maryland: Fort Detrick, 2001. 352 p.

16. Verougstrate N. et al. Lethal injection of a castor bean extract: ricinine quantification as a marker for ricin exposure using a validated LC-MS/MS method / *J. Anal. Tox.* 2019. Vol. 43. N 3. P. 1-5. doi: 10.1093/jat/bky100.
17. Assiri A. Ricin poisoning causing death after ingestion of herbal medicine / *Ann. Saudi. Med.* 2012. Vol. 32. N 3. P. 315-317.
18. Coopman V. et al. Suicidal death after injection of a castor bean extract (*Ricinus communis* L.) / *Forens. Sci. Int.* 2009. Vol. 189. P. 13-20. doi: 10.1016/j.forsciint.2009.04.019.
19. Wang C.F. et al. Early plasma exchange for treating ricin toxicity in children after castor bean ingestion / *J. Clin. Apher.* 2015. Vol. 30. N 3. P. 141-146. doi: 10.1002/jca.21351.
20. Wannemacher R. W., Anderson J. B. Inhalation ricin: aerosol procedures, toxicology and therapy / *Inhalation toxicology*. 2006. P. 973-980.
21. Dong N. et al. Monoclonal antibody, mAb 4C13, an effective detoxicant antibody against ricin poisoning / *Vac.* 2015. Vol. 33. N 32. P. 3836-3842. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.096.
22. O'Hara J.M. et al. Plant-based expression of a partially humanized neutralizing monoclonal directed against an immunodominant epitope on the ricin toxin a subunit / *Vac.* 2012. Vol. 30. N 7. P. 1239-1243.
23. Gal Y. et al. Treatments for Pulmonary Ricin Intoxication: Current Aspects and Future Prospects / *Toxin.* 2017. Vol. 9. N 10. P. 311-325. doi: 10.3390/toxins9100311.
24. Whitfield S. et al. Production, Characterisation and Testing of an Ovine Antitoxin against Ricin; Efficacy, Potency and Mechanisms of Action / *Toxins*. 2017. Vol. 9. N 10. P. 10-18.
25. Gal Y. et al. Antibody/doxycycline combined therapy for pulmonary ricinosis: Attenuation of inflammation improves survival of ricin-intoxicated mice / *Toxicol.Rep.* 2014. Vol. 1. P. 496-504. doi: 10.1016/j.toxrep.2014.07.013.
26. Gal Y. et al. Potent Antiedematous and Protective Effects of Ciprofloxacin in Pulmonary Ricinosis / *Antimicrob Agents Chemother.* 2016. Vol. 60. N 12. P. 7153-7158.
27. Beyer N.H. et al. A mouse model for ricin poisoning and for evaluating protective effect of antiricin antibody / *Clinic. Tox.* 2009. Vol. 47. P. 219-225. doi: 10.1080/15563650802716521.
28. Pincus S.H. et al. Role of Fc in antibody-mediated protection from ricin toxin / *Toxins*. 2014. Vol. 6. P. 1512-1525.
29. Sully E.K. et al. Chimeric plantibody passively protects mice against aerosolized ricin challenge / *Clin. Vac. Immunol.* 2014. Vol. 21. P. 777-782.

30. Prigent J. et al. Neutralising antibodies against ricin toxin / PLoS. 2011. Vol. 6. P. 315-324.
31. Noy-Porat T. et al. Isolation of Anti-Ricin Protective Antibodies Exhibiting High Affinity from Immunized Non-Human Primates / Toxin. 2016. Vol. 8. N 3. P. 64-79. doi: 10.3390/toxins8030064.
32. Hu W.G. et al. Conformation-dependent high-affinity potent ricin-neutralizing monoclonal antibodies / BioMed Res. Int. 2010. Vol. 185. N 1. P. 729-737.
33. Respaud R. et al. Development of a drug delivery system for efficient alveolar delivery of a neutralizing monoclonal antibody to treat pulmonary intoxication to ricin / J. Cont. Rel. 2016. Vol. 234. P. 21-32. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.05.0

Reference

1. Roy C.J. et al. Animal models of ricin toxicosis / Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2012. Vol. 357. P. 243-257. doi: 10.1007/82_2011_173.
2. Kaland M., Schwartz W., Anderson B. Toxalbumin exposures: 12 years' experience of U.S. poison centers / Toxicon. 2015. Vol. 99. P. 125-129.
3. Worbs S. et al. Ricinus communis intoxications in human and veterinary medicine – a summary of real cases / Toxins. 2011. Vol. 3. P. 1332-1372. doi: 10.3390/toxins3101332.
4. Roxas-Duncan V. I., Smith L.A. Of beans and beads: ricin and abrin in bioterrorism and biocrime / J. Bioterr. Biodef. 2011. Vol. 5. P. 1-20. doi: 10.4172/2157-2526.S2-002.
5. Supotnitsky M.S. The recognition of damage by ricin. Prikladnaja toksikologija = Applied toxicology / 2013. Vol. 4. N. 1(9). P. 42-50 [In Russian].
6. Jackson L.S., Zhang Z., Tolleson W.H. Thermal stability of ricin in orange and apple juices / Journal of food science. 2010. Vol. 75. N 4. P. 65-71.
7. Zhang Z. et al. Thermal inactivation reaction rates for ricin are influenced by pH and carbohydrates / Food and chemical toxicology. 2013. Vol. 58. P. 116-123.
8. European Food Safety Authority (EFSA). Ricin (from Ricinus communis) as undesirable substances in animal feed-Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain / Efsa Journal. 2008. Vol. 6. N 9. P. 726.
9. Audi J. et al. Ricin poisoning. A comprehensive review / JAMA. 2005. Vol. 294. N 18. P. 2343-2351.
10. Hsiao Y.C., Ling Y.F, Weng K.L. Ricin and Abrin: A Comprehensive Review of Their Toxicity, Diagnosis, and Treatment / Toxinology. 2014. Vol. 15. N 7. P. 24-36. doi: 10.1007/978-94-007-6645-7_1-1.

11. Bhaskaran M. et al. Pathology of lethal and sublethal doses of aerosolized ricin in rhesus macaques / *Toxicol. Pathol.* 2014. Vol. 42. N 3. P. 573-581.
12. Leah G.D. Ricin Mechanism of Toxicity, Clinical Manifestation and Vaccine Development / *J. of Toxicology.* 2004. Vol. 42. N 2. P. 201-208.
13. Lombard S., Helmy M., Pieroni G. Lipolytic activity of ricin from *Ricinus sanguineus* and *Ricinus communis* on neutrallipids / *Biochem. J.* 2001. Vol. 358. N 3. P. 773-781.
14. Luzhnikov E. A. Medical toxicology: national guide. M.: GEOSTAR — Media, 2012. 928 p. [In Russian].
15. Kortepeter M. USAMRIID's medical management of biological causalities. Maryland: Fort Detrick, 2001. 352 p.
16. Verougstrate N. et al. Lethal injection of a castor bean extract: ricinine quantification as a marker for ricin exposure using a validated LC-MS/MS method / *J. Anal. Tox.* 2019. Vol. 43. N 3. P. 1-5. doi: 10.1093/jat/bky100.
17. Assiri A. Ricin poisoning causing death after ingestion of herbal medicine / *Ann. Saudi. Med.* 2012. Vol. 32. N 3. P. 315-317.
18. Coopman V. et al. Suicidal death after injection of a castor bean extract (*Ricinus communis* L.) / *Forensis. Sci. Int.* 2009. Vol. 189. P. 13-20. doi: 10.1016/j.forsciint.2009.04.019.
19. Wang C.F. et al. Early plasma exchange for treating ricin toxicity in children after castor bean ingestion / *J. Clin. Apher.* 2015. Vol. 30. N 3. P. 141-146. doi: 10.1002/jca.21351.
20. Wannemacher R. W., Anderson J. B. Inhalation ricin: aerosol procedures, toxicology and therapy / *Inhalation toxicology.* 2006. P. 973-980.
21. Dong N. et al. Monoclonal antibody, mAb 4C13, an effective detoxicant antibody against ricin poisoning / *Vac.* 2015. Vol. 33. N 32. P. 3836-3842. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.096.
22. O'Hara J.M. et al. Plant-based expression of a partially humanized neutralizing monoclonal directed against an immunodominant epitope on the ricin toxin a subunit / *Vac.* 2012. Vol. 30. N 7. P. 1239-1243.
23. Gal Y. et al. Treatments for Pulmonary Ricin Intoxication: Current Aspects and Future Prospects / *Toxin.* 2017. Vol. 9. N 10. P. 311-325. doi: 10.3390/toxins9100311.
24. Whitfield S. et al. Production, Characterisation and Testing of an Ovine Antitoxin against Ricin; Efficacy, Potency and Mechanisms of Action / *Toxins.* 2017. Vol. 9. N 10. P. 10-18.

25. Gal Y. et al. Antibody/doxycycline combined therapy for pulmonary ricinosis: Attenuation of inflammation improves survival of ricin-intoxicated mice / *Toxicol.Rep.* 2014. Vol. 1. P. 496-504. doi: 10.1016/j.toxrep.2014.07.013.
26. Gal Y. et al. Potent Antiedematous and Protective Effects of Ciprofloxacin in Pulmonary Ricinosis / *Antimicrob Agents Chemother.* 2016. Vol. 60. N 12. P. 7153-7158.
27. Beyer N.H. et al. A mouse model for ricin poisoning and for evaluating protective effect of antiricin antibody / *Clinic. Tox.* 2009. Vol. 47. P. 219-225. doi: 10.1080/15563650802716521.
28. Pincus S.H. et al. Role of fc in antibody-mediated protection from ricin toxin / *Toxins.* 2014. Vol. 6. P. 1512-1525.
29. Sully E.K. et al. Chimeric plantibody passively protects mice against aerosolized ricin challenge / *Clin. Vac. Immunol.* 2014. Vol. 21. P. 777-782.
30. Prigent J. et al. Neutralising antibodies against ricin toxin / *PLoS.* 2011. Vol. 6. P. 315-324.
31. Noy-Porat T. et al. Isolation of Anti-Ricin Protective Antibodies Exhibiting High Affinity from Immunized Non-Human Primates / *Toxin.* 2016. Vol. 8. N 3. P. 64-79. doi: 10.3390/toxins8030064.
32. Hu W.G. et al. Conformation-dependent high-affinity potent ricin-neutralizing monoclonal antibodies / *BioMed Res. Int.* 2010. Vol. 185. N 1. P. 729-737.
33. Respaud R. et al. Development of a drug delivery system for efficient alveolar delivery of a neutralizing monoclonal antibody to treat pulmonary intoxication to ricin / *J. Cont. Rel.* 2016. Vol. 234. P. 21-32. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.05.0

ii.