

## Состояние и перспективы разработки средств профилактики и лечения отравления биологическими токсинами — потенциальными агентами биотерроризма

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

**Резюме.** Токсины биологического происхождения представляют собой регуляторные элементы, действующие в гетерологических клеточных системах вне их контроля и сдвигающие равновесие протекающих в них физиологических процессов. По своей природе биологические токсины делятся на фитотоксины, зоотоксины, микробные токсины, синтетические токсины, по роли в жизнедеятельности организма-продуцента — на эндотоксины и экзотоксины (экзотоксины), а по действию на поражаемый организм — на нейротоксины, цитотоксины (токсины-эффекторы), токсины-ферменты, токсины — ингибиторы ферментов. Большое разнообразие биотоксинов и достаточно высокая их биологическая активность по отношению к живому организму, а также отсутствие в своем большинстве эффективных специфических средств профилактики и лечения вызываемых ими патологических процессов ставит проблему их поиска и разработки в категорию значимых и актуальных проблем современного здравоохранения и военной медицины. Применительно к последней значимость и актуальность проблемы подтверждается высокой вероятностью использования биотоксинов в качестве потенциальных агентов биотерроризма. Пристальное внимание уделено современному состоянию профилактики и лечения отравлений биотоксинами, анализу сведений, касающихся перспективности использования в этих целях антительных препаратов. Получены первые результаты относительно профилактической и терапевтической эффективности поливалентных гетерологических сывороток при интоксикациях стафилококковым энтеротоксином, мышино-человеческих химерных антител в отношении стафилококкового энтеротоксина В. В доклинических условиях исследуются препараты на основе моноклональных антител к холерному токсину и шигатоксину.

**Ключевые слова:** агенты биотерроризма, антительные препараты, биотоксины, биотерроризм, ботулинические нейротоксины, лечение интоксикаций биотоксинами, профилактика интоксикаций биотоксинами, рицин, шигатоксин.

Заболевания, опосредованные биотоксинами, достаточно распространены в человеческой популяции. В последнее время на основе биотоксинов разрабатываются лекарственные препараты, с успехом применяемые в косметологии, терапии онкологических заболеваний и других областях медицины. Однако приоритетным является использование биотоксинов в качестве потенциальных поражающих биологических агентов или агентов биотерроризма [4, 24]. Обусловлено это многообразием и тяжестью вызываемых ими патологических состояний, а также их ничтожно малыми концентрациями, способными вызвать подобные состояния у человека. Подтверждением этого являются данные, приведенные в таблице 1. Например, ботулинические нейротоксины (БН) способны вызвать параличи мышц, приводящие к смертельному исходу, стафилококковый энтеротоксин В (СЭВ) при попадании в организм вызывает развитие лихорадки, тошноты, рвоты, диареи, а также синдромы со стороны легочной системы. Эпсилон-токсин *Clostridium perfringens* при аэрозольном применении может вызвать острый отек легких. Рицин, абрин и другие растительные токсины могут вызвать проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, геморрагические поражения слизистой желудка и кишечника, мы-

шечные некрозы после внутримышечного введения, а также тяжелые поражения легких при ингаляционном применении.

Большинство биотоксинов представляют собой А-В структуры, предполагающие наличие В-домена, участвующего в их связывании с соответствующим рецептором на поверхности клетки хозяина и способствующего транспортировке токсинов в клетку, и А-домена, проявляющего ферментативную (токсическую) активность в отношении клетки хозяина.

Структура В-домена зависит от структуры рецепторов-мишеней, с которыми взаимодействует токсин. В то же время структура А-домена более консервативна, особенно в отношении участков, на которые направлено их ферментативное действие [24]. По механизму действия биотоксины подразделяют на 5 типов:

1) порообразующие: действуют посредством встраивания в плазматическую мембрану клетки хозяина, формируют трансмембранные поры, что приводит к лизису клетки-мишени. К их числу отнесены *E. coli* (HlyA), аденилатциклаза *B. pertussis*, лейкотоксин *Pasterella haemolytica* [24];

2) ингибирующие синтез белка: действуют как специфические аденозинтрифосфат (АДФ)-рибозилтрансферазы, которые рибозилируют фактор

**Показатели отдельных биотоксинов в контексте потенциальных агентов биотерроризма (ПАБ) и их сравнение с наиболее важными химическими поражающими агентами (по величине ЛД<sub>50</sub>) [6, 24]**

Токсин/ХПА	Структура	Механизм действия	Величина ЛД <sub>50</sub> (мышь, в/в, мкг/кг)	Молекулярная масса, кДа
Ботулинические нейротоксины	Белок	Ингибирование ацетилхолинэстеразы (АХЭ)	0,001	150000
Палитоксин	Полиспирт	Блокатор К <sup>+</sup> -каналов	0,15	2700
Тайпотоксин	Белок	Ингибирование выделения АХЭ	2	35000
Рицин	Белок	Блокирование белкового синтеза	3	62000
Тетродотоксин	N-гетероароматическое соединение	Блокатор Na <sup>+</sup> -каналов	8	319
Сакситоксин	N-гетероароматическое соединение	Блокатор Na <sup>+</sup> -каналов	10	299
Физостигмин	Алкалоид	Ингибирование АХЭ	450	275
T-2 токсин	Трихотецен	Ингибирование синтеза белка	1200	466
VX	Фосфорорганическое соединение	Ингибирование АХЭ	15	267
GD	Фосфорорганическое соединение	Ингибирование АХЭ	64	182
GB	Фосфорорганическое соединение	Ингибирование АХЭ	100	140

**Примечание:** ЛД<sub>50</sub> – доза биотоксина, вызывающая 50% гибель экспериментальных животных; ХПА – химический поражающий агент, в/в – внутривенный путь введения биотоксина; VX – фосфорорганическое отравляющее вещество нервно-паралитического действия, O-этил-S-β-диизопропиламиноэтилметилфосфанат, представитель V-серии агентов; GB – изопропиловый эфир метилфторофосфоновой кислоты; GD – пинаколиновый эфир метилфторофосфоновой кислоты.

элонгации 2, инактивируют его и подавляют синтез белка в клетках-мишенях. К их числу отнесены шигатоксин, дифтерийный токсин и др. [6, 7];

3) генерирующие образование вторичных мессенджеров (посредников): ингибируют синтез отдельных белков эукариотических клеток, не приводя к их апоптозу, активируют вторичные мессенджеры, способные усиливать или искажать ответную реакцию эукариотических клеток на внеклеточные сигналы [24];

4) протеолитические: связываются с рецепторами на поверхности пресинаптической мембраны двигательных нейронов периферической нервной системы и вызывают протеолиз белков, приводя к ингибированию высвобождения ацетилхолина и предотвращению мышечных сокращений. К их числу относят БН, столбнячный токсин и др. [10];

5) активирующие иммунный ответ: действуют непосредственно на иммунокомпетентные клетки посредством связывания с различными участками белков главного комплекса гистосовместимости II типа, экспрессированных на антигенпрезентирующих клетках, и бета-элементами T-клеточных рецепторов, приводя в целом к активации процессов их пролиферации, а также синтеза и секреции цитокинов (интерлейкины-1, 2 и 6 типов), γ-интерферона, факторов некроза опухолей α и β и др. [11, 24].

Приоритет в плане предполагаемого использования в качестве ПАБ принадлежит БН, токсинам *Cl. perfringens*, рицину, сакситоксину, шигатоксину, токсинам *S. aureus*, тетродотоксину, веротоксину, афлатоксину, абрину, столбнячному токсину, трихотеценовым микотоксинам [8, 9, 18, 23]. Поэтому наличие

в арсенале современной медицины высокоэффективных средств профилактики и лечения интоксикаций, вызванных этими токсинами, в научно-практическом отношении представляется весьма важным.

С учётом сведений, приведенных в таблице 1, первостепенное значение в плане профилактики и лечения поражений ПАБ отводится средствам, способным повысить невосприимчивость организма к отравлениям БН [2, 20, 25]. В настоящее время арсенал подобных средств включает полианатоксины и генномодифицированные вакцины (средства активной иммунопрофилактики интоксикаций БН), а также препараты на основе гетерологичных и гомологичных специфических антител. Отечественным средством специфической активной иммунопрофилактики отравлений БН является трианатоксин очищенный адсорбированный жидкий, обеспечивающий высокий уровень специфической защиты в отношении БН типов А, В, Е [1]. За рубежом наиболее интенсивно используется пентавалентный ботулоанатоксин. При применении для первичной иммунизации препарат вводят в объеме 0,5 мл по схеме с четырьмя последовательными инъекциями (0,5 мл сразу, через 2 недели, через 12 недель и 24 недели) с последующей ежегодной ревакцинацией. На сегодняшний день привито порядка 200000 человек персонала специализированных лабораторий из числа групп риска и 8000 военнослужащих, при этом показано, что полианатоксин характеризуется безопасностью и умеренно выраженными местными поствакцинальными реакциями [21]. В перспективе за рубежом разрабатывается октавалентный ботулинический анатоксин,

применение которого позволит сформировать невосприимчивость организма одновременно ко всем известным на сегодняшний день типам БН [21].

Перспективным представляется направление создания генно-инженерных ботулинических вакцин. Так, рекомбинантные тяжелые цепи БН возможно наработать с помощью *Escherichia coli* и *Pichia pastoris*. В доклинических исследованиях показано, что мыши, иммунизированные рекомбинантными тяжелыми цепями БН, становятся невосприимчивыми к отравлению БН. Вакцинные препараты на основе рекомбинантных тяжелых цепей БН были высокоиммуногенными и продуцировали высокие уровни антитоксических антител, что говорит об их эффективности и подтверждает перспективность их использования при терапии ботулизма [21]. Ботулинический нейротоксин рекомбинантного типа А (BoNT/A<sup>RYM</sup>) характеризуется высокой иммуногенностью. Исследования на мышах показали, что при их иммунизации BoNT/A<sup>RYM</sup> (1,0 мкг) животные выживали даже при заражении дозами, в 10000 превышающими 1 BoNT/A ЛД<sub>50</sub>. Дезоксирибонуклеиновокислотные (ДНК)-вакцины также изучаются в противоположность рекомбинантным субъединичным вакцинам, причем они достаточно просты при получении и очистке [5]. Плазмидные ДНК реплицируют векторы, являющиеся дериватами таких альфа-вирусов, как синдбис (СИН) и вирус леса Семлики (ВЛС), используются для формирования бустерного иммунного ответа. Иммуногенность плазмидной ДНК-вакцины (pSCARSHc), кодирующей домен тяжелой цепи БН типа А, сравнивали с обычной плазмидной ДНК-вакциной (pcDNASHc), кодирующей аналогичный антиген. pSCARSHc более выражено, чем pcDNASHc, индуцировала БН типа А – специфические антитела у мышей, вызывая параллельно с этим формирование защиты против отравления ботулотоксином. Потенциальное использование аденовирус-векторной рекомбинантной вакцины, основанной на тяжелой цепи БН типа С, в настоящее время активно изучается. Вакцина способствует формированию выраженного иммунного ответа против отравления БН типа С на достаточно продолжительный период времени [1]. Активно изучается бивалентная А/В Н<sub>С</sub>-вакцина, которая к настоящему времени прошла доклинические и клинические исследования [5].

Помимо БН, средства активной специфической иммунопрофилактики имеются и в отношении отравлений столбнячным токсином. Невосприимчивость организма к упомянутому токсину в основном обеспечивается иммунобиологическими лекарственными препаратами (ИЛП), составным компонентом которых является столбнячный анатоксин [1, 16]. Основными препаратами для активной специфической профилактики отравлений столбнячным токсином являются вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная жидкая (АКДС-вакцина); анатоксин-дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АДС-анатоксин); анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с умень-

шенной концентрацией антигена жидкий (АДС-М); анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АС-анатоксин); тетраанатоксин очищенный концентрированный адсорбированный жидкий для одновременной специфической иммунопрофилактики интоксикаций БН типов А, В, Е и столбнячного токсина; вакцина комбинированная гепатита В и анатоксин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным содержанием антигенов, сорбированных на алюминия гидроксиде (БУБО-м-вакцина) [1]. Аналогичным образом обстоит дело и в отношении интоксикаций, вызванных токсинами клостридий – потенциальных этиологических агентов раневой инфекции. В этом аспекте также приоритет в области формирования активного иммунитета отдается анатоксинам [1].

В отношении других биотоксинов – ПАБ – средства активной специфической иммунопрофилактики либо отсутствуют вовсе, либо находятся в самом начале разработки. При этом приоритет отдается сывороточным и/или иммуноглобулиновым препаратам. Исследования проходят как в направлении создания моно- и поливалентных гетерологичных (лошадиных) сывороток, так и препаратов на основе моноклональных гомологичных и гетерологичных антител (мАТ) к соответствующему биотоксину. В частности, показано, что сыворотка, полученная от людей, контактировавших с *S. aureus*, содержала поликлональные антитела к антигенам упомянутого микроорганизма и стафилококковому энтеротоксину. Ее применение через 4 ч после заражения полностью защищало приматов от аэрозольного заражения стафилококковым энтеротоксином В в дозе 5 ЛД<sub>50</sub> [15]. Доклиническую оценку проходят препараты на основе мышино-человеческих химерных антител в отношении стафилококкового энтеротоксина В, например HuMAb-154. Препарат обладает способностью нейтрализовать энтеротоксин *in vitro* и *in vivo*, связывается с СЭВ с аффинностью 0,29 нМ и перекрестно реагирует со стафилококковым энтеротоксином типов А, С1 и D [3]. Два химерных IgG, представляющих собой парентеральные мАТ, исследуются в доклинических условиях на мышинной модели отравления рицином. При этом мышинные мАТ 4С13 применяли в дозе 100 мкг/мышь (n=4) внутривентриально через 30 мин после интоксикации 2 мкг рицина (10 ЛД<sub>50</sub>) и получили полную защиту отравленных [22]. Вторые мышинные мАТ RAC18 оценивали на аспирационной модели отравления, когда рицин и мАТ вводили в орофарингиальную область животным. При этом мышей (n=10) заражали 16 мкг/кг (~3 ЛД<sub>50</sub>) рицина перед применением 50 мкг антител. Полное выживание животных регистрировали, если мАТ применяли через 4 ч после введения рицина, 60 и 50% животных выживало, если мАТ применяли через 18 ч и 24 ч после отравления рицином соответственно. Заметим, что мАТ RAC18, нейтрализующие рицин, являются более близкими к человеку, поскольку относятся к scFv анти-RTA 43RCA-антителам, выделенным от иммунизированных обезьян [12, 13]. Препараты антител активно разрабатываются в отношении шига-

токсина и токсина *Vibrio cholerae*. Получены химерные моноклональные антитела H $\alpha$ Stx1 и H $\alpha$ Stx2 (Shigamabs<sup>®</sup>, также именуемые c $\alpha$ Stx1 и c $\alpha$ Stx2) в отношении Stx 1 и Stx 2 шигатоксинов, продуцируемых *E. coli*. Оба препарата проходят вторую фазу клинической апробации. Защитная эффективность антительного препарата H $\alpha$ Stx1 оценивалась на модели отравления животных (белые мыши) Stx1 токсина. При этом антительный препарат вводился дважды внутривенно в разовой дозе 2,05 мкг за 24 ч до заражения и одновременно с заражением. В результате регистрировалась полная защита экспериментальных животных (n=5) от внутривенного введения 20 ЛД<sub>50</sub> Stx1 [14]. Используя аналогичную схему применения, но против отравления Stx2 токсина, антительный препарат H $\alpha$ Stx2 применяли двукратно по 0,5 мкг против 10<sup>10</sup> колониеобразующих единиц (КОЕ) *E. coli* штамм 86–24 (продуцирует Stx2) или двукратно по 116 мкг против 10<sup>8</sup> КОЕ *E. coli* штамм O91:H21 (продуцирует Stx2d). В обоих случаях обеспечивалась 100% выживаемость животных, инфицированных каждым токсигенным штаммом *E. coli*. Наиболее известные разработки специфических антительных препаратов в отношении холерного токсина основаны на использовании мышинных антилиполисахаридных моноклональных антител 72, 1, которые направлены против *Vibrio cholerae* и защищают против обоих токсигенных штаммов возбудителя Огава (O395) и Инаба (569В). В случае, когда в ходе экспериментальных исследований 50 мкг моноклональных антител предварительно смешивали с 10<sup>8</sup> КОЕ бактерий каждого штамма и в дальнейшем перорально вводили эту смесь интактным животным (белые мыши, n=5), то случаев летальности среди них не определялось [14].

Эпсилон-токсин *Cl. perfringens* является одним из немногих биотоксинов, в отношении которого, несмотря на его потенциальную опасность в качестве ПАБ, эффективные средства активной профилактики только-только начинают разрабатываться. В основном подобные исследования относятся к области ветеринарии, поскольку именно там он с высокой степенью поражающего действия может быть с успехом применен в качестве ПАБ. При этом уже разработана формалин-инактивированная вакцина и гетерологичный (лошадиный) антитоксин. В отношении защиты человека от интоксикаций данным токсином пока осуществляется поиск специфических высокоаффинных антагонистов эпсилон токсина, в частности на основе МАТ, селективных олигонуклеотидов (аптаймеров) и дендримеров [17, 19, 26].

**Заключение.** Таким образом, биологические токсины представляют собой уникальную подгруппу ПАБ, среди которых ввиду своей потенциально высокой токсичности и поражающей активности, в том числе и в плане применения в качестве ПАБ, большинство экспертов отдают приоритет БН, не сбрасывая со счетов и другие виды биотоксинов, в том числе стафилококковый энтеротоксин В, ризин, шигатоксин и др. В связи с

этим с целью эффективного их купирования необходимо использовать специфические средства профилактики и лечения. Вместе с тем нельзя не признать, что спектр терапевтических и профилактических средств пока в основном паллиативен и ограничивается симптоматическими мероприятиями. Исключением могут служить подходы к профилактике и терапии отравлений БН, столбнячным токсином, раневыми клостридиальными токсинами и в какой-то степени ризин, в отношении которых уже имеются либо активно разрабатываются эффективные средства активной иммунопрофилактики. Однако работами в данном направлении вряд ли следует ограничиваться. Перспективным представляется поиск эффективных средств экстренной профилактики – своеобразных антидотов для упомянутых биотоксинов. С учётом наших знаний относительно механизма патологического влияния каждого из биотоксинов перспективными в данном направлении могут оказаться ингибиторы АДФ-рибозилирования, блокаторы кальциевых каналов, цитопротекторы и др. фармакологические субстраты и препараты.

#### Литература

1. Магазов, Р.Ш. Вакцинопрофилактика клостридиальных инфекций / Р.Ш. Магазова [и др.]. – Уфа: Гилем, Башк. энцикл., 2016. – 288 с.
2. Barr, J.R. Botulinum neurotoxin detection and differentiation by mass spectrometry / J.R. Barr [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 11, № 10. – P.1578–1583.
3. Berger, T. Toxins as biological weapons for terror—characteristics, challenges and medical countermeasures: a mini review / T. Berger [et al.] // Disaster Mil. Med. – 2016. – Vol. 2. – P. 7–15.
4. Busl, K.M. Treatment of neuroterrorism / K.M. Busl, T.B. Bleck // Neurotherapeutics. – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 139–157.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Notice of CDC's discontinuation of investigational pentavalent (ABCDE) botulinum toxoid vaccine for workers at risk for occupational exposure to botulinum toxins // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. – 2011. – Vol. 60. – P. 1454–1455.
6. Clarke, S.C. Bacteria as potential tools in bioterrorism, with an emphasis on bacterial toxins / S.C. Clarke // Br. J. Biomed Sci. – 2005. – Vol. 62, № 1. – P. 40–46.
7. Darling, R.G. Medical management of biological casualties handbook / R.G. Darling, J.B. Woods // Fort Detrick, MD: US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, 2004. – P. 80–91.
8. Jacobs, M.K. The history of biologic warfare and bioterrorism / M.K. Jacobs // Dermatol. Clin. – 2004. – Vol. 22, № 3. – P. 231–246.
9. Khardori, N. Bioterrorism and bioterrorism preparedness: historical perspective and overview / N. Khardori // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2006. – Vol. 20. – P. 179–211.
10. Madsen, J.M. Toxins as weapons of mass destruction. A comparison and contrast with biological—warfare and chemical-warfare agents / J.M. Madsen // Clin. Lab. Med. – 2001. – Vol. 21. – P. 593–605.
11. Marks, J.D. Medical aspects of biologic toxins / J.D. Marks // Anesthesiol. Clin. North. Am. – 2004. – Vol. 22. – P. 509–532.
12. Moran-Gilad, J. Ricin and abrin as potential bioterror agents [Hebrew] / J. Moran-Gilad // J. Isr. Millitary Med. – 2010. – Vol. 7. – P. 124–126.
13. O'Hara, J.M. Comparative efficacy of two leading candidate ricin toxin a subunit vaccines in mice / J.M. O'Hara [et al.] // Clin. Vaccine Immunol. – 2013. – Vol. 20. – P. 789–794.

14. Paddle, B.M. Therapy and prophylaxis of inhaled biological toxins / B.M. Paddle // J Appl. Toxicol. – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 139–170.
15. Pinchuk, I.V. Staphylococcal enterotoxins / I.V. Pinchuk [et al.] // Toxins. – 2010. – Vol. 2. – P. 2177–2197.
16. Pita, R. Toxins as Weapons: A Historical Review / R. Pita [et al.] // Forensic Sci. Rev. – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 85–96.
17. Popoff, M.R. Epsilon toxin: a fascinating pore-forming toxin / M.R. Popoff // FEBS J. – 2011. – Vol. 278. – P. 4602–4615.
18. Riedel, S. Biological warfare and bioterrorism: a historical review / S. Riedel // Proc. (Bayl. Univ. Med Cent). – 2004. – Vol. 17, № 4. – P. 400–406.
19. Robertson, S.L. Evidence for a pre-pore stage in the action of Clostridium perfringens epsilon toxin / S.L. Robertson [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. – P. e22053.
20. Rosen, O. Improved detection of botulinum type E by rational design of a new peptide substrate for endopeptidase-mass spectrometry assay / O. Rosen [et al.] // Anal. Biochem. – 2014. – Vol. 456. – P. 50–52.
21. Rosen, O. A new peptide substrate for enhanced BoNT/B detection by endopep-LC-MS-MS/MRM assay / O. Rosen [et al.] // Anal. Biochem. – 2015. – Vol. 473. – P. 7–10.
22. Stirpe, F. Ribosome-inactivating proteins: from toxins to useful proteins / F. Stirpe // Toxicon. – 2013. – Vol. 67. – P. 12–16.
23. Vale, A. Bacterial Toxins as Pathogen Weapons Against Phagocytes / A. Vale, D. Cabanes, S. Sousa // Front Microbiol. – 2016. – Vol. 7. – P. 42–54.
24. Vatanever, F. Can biowarfare agents be defeated with light? / F. Vatanever [et al.] // Virulence. – 2013. – Vol. 4, № 8. – P. 796–825.
25. Villar, R. Botulism: the many faces of botulinum toxin and its potential for bioterrorism / R. Villar, S. Elliott, K. Davenport // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2006. – Vol. 20. – P. 313–327.
26. Yan, X. Structural and functional analysis of the pore-forming toxin NetB from Clostridium perfringens / X. Yan [et al.] // mBio – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. e0009–e00019.

A.V. Stepanov, E.V. Ivchenko, V.B. Dergachev

### State and prospects of development of means of prevention and treatment of poisoning by biological toxins – potential agents of bioterrorism

**Abstract.** *Toxins of biological origin are regulatory elements that act in heterologous cell systems beyond their control and shift the balance of physiological processes occurring in them. In nature, biological toxins are divided into phytotoxins, zootoxins, microbial toxins, synthetic toxins, for her role in the life of the organism-producer – endotoxins and exotoxins (acetoxys), and the effect on target organism – neurotoxins, cytotoxins (toxin effectors), toxins, enzymes, toxins, enzyme inhibitors. A wide variety of biotoxins and their sufficiently high biological activity in relation to the living organism, as well as the lack of most effective specific means of prevention and treatment of pathological processes caused by them, raises the problem of their search and development in the category of significant and urgent problems of modern health care and military medicine. With regard to the latter, the significance and relevance of the problem are confirmed by the high probability of using biotoxins as potential agents of bioterrorism. Close attention is paid to the current state of prevention and treatment of poisoning by biotoxins, analysis of information concerning the prospects of use for these purposes of antibody drugs. The first results on the preventive and therapeutic efficacy of polyvalent heterologous sera in staphylococcal enterotoxin, murine-human chimeric antibodies against staphylococcal enterotoxin B. in preclinical conditions, drugs based on monoclonal antibodies to cholera toxin and Shiga toxin were obtained.*

**Key words:** *agents of bioterrorism, antibody preparations biotoxins, bioterrorism, botulinum neurotoxins, treatment of intoxication with biotoxins, prevention of intoxication with biotoxins, ricin, Shiga toxin.*

Контактный телефон: 8-921-322-98-54; e-mail: alexander\_58@mail.ru.