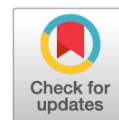


DOI: <https://doi.org/10.17816/EID635976>

Современные возможности медикаментозной терапии больных ботулизмом

В.В. Никифоров^{1, 2, 3}, А.В. Кожевникова^{1, 3}, О.А. Бургасова^{3, 4, 5}, Н.А. Антипят³¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;² Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия;³ Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия;⁴ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;⁵ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Ботулизм не относится к часто встречающимся инфекционным болезням, однако тяжесть течения, возможность использования ботулинического токсина в качестве биологического оружия, отсутствие по-настоящему эффективных способов и методов лечения больных данной патологией не позволяют относить проблему к разряду второстепенных. Терапевтические мероприятия при ботулизме, как используемые на практике, так и находящиеся в стадии разработки, можно условно разделить на три взаимодополняющие, но неравнозначные по объёму сложности проведения и эффективности группы. Первая группа мероприятий имеет своей целью любыми путями и методами осуществить нейтрализацию свободного ботулинического нейротоксина в организме пациента (в крови, желудке, кишечнике) и таким образом прекратить дальнейшее поступление ботулинического нейротоксина в нервные клетки и, как следствие, нарастание клинических признаков специфической интоксикации. Этой цели, в первую очередь, служит внутривенное (для быстроты воздействия) введение специфических анитоксинов — в РФ эта функция возложена на противоботулиническую сыворотку. Иммуноглобулины имеют чрезвычайно узкое применение, возможности моноклональных антител изучаются.

Второй блок мероприятий, находящихся в основной своей массе в стадии разработок «разной степени зрелости», можно условно охарактеризовать как попытки создания препаратов для интранейрональной (антидотной) терапии, направленной на разрыв последовательной цепи внутриклеточных действий ботулинического нейротоксина от интернализации в цитоплазму аксона по эндосомальному пути до повреждения комплекса белков SNARE. К ним относятся гидрохлорид гуанидина, 4-аминопиридин (4-AP) и 3,4-диаминопиридин (3,4-DAP) тусендантин и другие вещества. Однако за рамки лабораторного изучения и единичных случаев клинического применения с сомнительными результатами эти препараты не вышли. Третий блок терапевтических мероприятий направлен на устранение уже вызванных ботулиническим нейротоксином патологических процессов и явлений на организменном уровне. Не умаляя значимости постоянно совершенствующейся технологии внутривенной инфузионной терапии при различного рода интоксикациях, следует отметить, что данные методы и методики в случае ботулизма призваны бороться со следствием, но не с причиной. В этой связи ряд авторов в качестве её дополнения или альтернативы рассматривают возможность интенсивной коррекции нарушений гомеостаза с помощью введения специальных жидкостей в желудочно-кишечный тракт — энтеральной коррекции.

Кроме детоксикации путём очищения желудочно-кишечного тракта, при использовании энтеральной коррекции наблюдается улучшение водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, гемореологии, микроциркуляции, про- и антиоксидантного равновесия, микробиоценоза кишечника и моторной функции желудочно-кишечного тракта. Устранение как самой интоксикации, так и, что более важно, её причины способствует оживлению репарационных процессов, в том числе восстановлению нервно-мышечной передачи за счёт синтеза новых белков комплекса SNARE.

Ключевые слова: ботулизм; противоботулиническая сыворотка; иммуноглобулины; моноклональные антитела; гуанидин; аминопиридины; энтеральная коррекция.

Как цитировать:

Никифоров В.В., Кожевникова А.В., Бургасова О.А., Антипят Н.А. Современные возможности медикаментозной терапии больных ботулизмом // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2024. Т. 29, № 5. С. 375–392. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID635976>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID635976>

Modern possibilities of drug therapy for patients with botulism

Vladimir V. Nikiforov^{1, 2, 3}, Anastasia V. Kozhevnikova^{1, 3}, Olga A. Burgasova^{3, 4, 5}, Natalya A. Antipyat³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia;

³ Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia;

⁴ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;

⁵ National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

ABSTRACT

Botulism is not a commonly encountered infectious disease; however, its severity, the potential use of botulinum toxin as a biological weapon, and the lack of truly effective methods and approaches for treating patients with this pathology prevent it from being regarded as a secondary concern.

Therapeutic measures for botulism, both currently applied in clinical practice and those under development, can be divided into three complementary but unequal groups in terms of volume, complexity of implementation, and effectiveness. The first group of measures aims to neutralize free botulinum neurotoxin in the patient's body — whether in the blood, stomach, or intestines — by any available means. The objective is to prevent further toxin entry into nerve cells and, consequently, the progression of clinical signs of specific intoxication. This objective is primarily achieved through the intravenous (for rapid effect) administration of specific antitoxins — in Russia, this role is assigned to botulinum antitoxin serum. The use of immunoglobulins remains limited, and monoclonal antibodies are still under investigation.

The second group of measures, predominantly in the development phase with varying degrees of maturity, can be characterized as attempts to create drugs for intraneuronal (antidote) therapy aimed at disrupting the sequential intracellular actions of botulinum neurotoxin — from its internalization into the axonal cytoplasm via the endosomal pathway to the damage of the SNARE protein complex. These include guanidine hydrochloride, 4-aminopyridine (4-AP), 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP), tousendanin, and other substances. However, these drugs have not progressed beyond laboratory research and isolated clinical cases with inconclusive results. The third group of therapeutic measures focuses on addressing pathological processes and effects already induced by botulinum neurotoxin at the systemic level. Without underestimating the importance of the continually evolving technology of intravenous infusion therapy for various intoxications, it should be noted that these methods primarily address the consequences rather than the cause. In this regard, some authors consider the possibility of intensive correction of homeostatic disorders through the administration of specialized fluids into the gastrointestinal tract as an addition to or alternative for standard therapy — enteral correction.

The use of enteral correction not only detoxifies the gastrointestinal tract but also restores water-electrolyte balance, acid-base homeostasis, hemorheology, microcirculation, pro- and antioxidant balance, intestinal microbiota, and gastrointestinal motility. The elimination of both the intoxication itself and, more importantly, its underlying cause, promotes the activation of reparative processes, including the restoration of neuromuscular transmission through the synthesis of new SNARE proteins.

Keywords: botulism; antibotulinic serum; immunoglobulins; monoclonal antibodies; guanidine; aminopyridines; enteral correction.

To cite this article:

Nikiforov VV, Kozhevnikova AV, Burgasova OA, Antipyat NA. Modern possibilities of drug therapy for patients with botulism. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2024;29(5):375–392. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID635976>

Received: 12.09.2024

Accepted: 27.09.2024

Published online: 03.12.2024

ВВЕДЕНИЕ

Ботулизм остаётся серьёзной проблемой для здравоохранения, хотя успехи терапии больных данной патологией весьма впечатляющие: если в начале прошлого века летальность при ботулизме составляла 70% [1], то начиная с 1940–1950-х годов она стала прогрессивно снижаться и в мире на сегодняшний день регистрируется на уровне менее 5% с тенденцией к дальнейшему «отрицательному росту», прямо пропорциональному развитию современных методов интенсивной терапии [1–3].

Нынешняя парадигма лечения пациентов даже при подозрении на ботулизм [инфузия антитоксинов и длительная интенсивная поддерживающая терапия, включая искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ)] является ресурсоёмкой и плохо подходит для ситуаций с большим количеством пострадавших, как это имело место в Москве в июне–июле 2024 года. Кроме того, ограниченная способность антитоксина предотвращать и тем более устранять у больных явления острой дыхательной недостаточности (ОДН) ещё больше усложняет стратегии лечения, особенно с учётом ограниченного числа медицинских учреждений, способных осуществлять высокотехнологичную интенсивную терапию [4]. Однако, даже если бы было разработано 100% эффективное интранейрональное (антидотное) лечение, разрешение нервно-мышечного паралича всё равно было бы отложено до тех пор, пока белки SNARE не будут регенерированы, что в случае тяжёлого течения ботулизма с развитием ОДН будет сопровождаться необходимостью в многодневной респираторной поддержке [5, 6]. Иными словами, даже теоретически не может существовать препарата, в мгновение ока способного восстановить БНТ-ассоциированный блок нейромышечной передачи и повернуть вспять уже развившуюся клиническую картину ботулизма.

Терапевтические мероприятия при ботулизме, как используемые на практике, так и находящиеся в стадии разработки, можно условно разделить на три взаимодополняющие, но неравнозначные по объёму сложности проведения и эффективности группы.

Первая группа мероприятий имеет своей целью любыми путями и методами осуществить нейтрализацию свободного ботулинического нейротоксина (БНТ) в организме пациента (в крови, желудке, кишечнике) и таким образом прекратить дальнейшее поступление БНТ в нервные клетки и, как следствие, нарастание клинических признаков специфической интоксикации.

Второй блок мероприятий, находящихся в основной своей массе в стадии разработок «разной степени зрелости», можно условно охарактеризовать как попытки интранейрональной (антидотной) терапии, направленной на разрыв последовательной цепи внутриклеточных действий БНТ от интернализации в цитоплазму аксона по эндосомальному пути до повреждения комплекса белков SNARE (см. ниже), приводящих в конечном итоге к разрушению выброса ацетилхолина в синаптическую щель.

Третий блок терапевтических мероприятий направлен на устранение уже вызванных БНТ патологических процессов и явлений на организменном уровне (ИВЛ и пр.) [2].

АНТИТОКСИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Нейтрализация токсина может быть осуществлена как физическими, так и иммунологическими методами, причём возможности обоих направлений весьма ограничены. Так, для химического разрушения БНТ в просвете (и не более того) желудочно-кишечного тракта применяют 5% раствор пищевой соды NaHCO_3 как в виде промываний желудка, так и очистительных клизм [7]. Понятно, что эффективность данной меры весьма и весьма низка. На этапе миграции токсина из просвета кишечника до клетки-мишени токсин может (и должен) быть нейтрализован соответствующими антитоксическими антителами [2].

Необходимость использования специфических антитоксических препаратов в ходе лечения больных ботулизмом стала ясна с момента открытия Эмилем ван Эрменгемом возбудителя ботулизма в 1897 году и признания ведущей роли токсемии в патогенезе данного заболевания [8]. В России первые успешные попытки получения противоботулинических сывороток (ПБС) были сделаны ещё С.В. Констансовым в 1904–1916 годах, а в 1929 году И.М. Великанов создал ПБС, не уступающую по качеству зарубежной. В СССР ПБС, полученная путём иммунизации лошадей анатоксином по методу, предложенному в 1925–1926 годах М. Weinberg и Р. Gou, была произведена в промышленных масштабах уже в 1933 году.

В настоящее время во всём мире в качестве единственного широко и повсеместно используемого специфического антитоксического средства применяется лошадиный противоботулинический антитоксин, в России производящийся под наименованием противоботулинической сыворотки [9].

В СССР с 1965 года производилась лошадиная ПБС типов А, В и Е с требованием вводить препарат внутримышечно и многократно. С 1988 года в обращение была введена ПБС, получаемая не только от лошадей, но и крупного рогатого скота (КРС). При этом спектр антитоксинов был увеличен до типов А, В, С, Е и F, а дозировка ПБС ограничена только одной дозой сыворотки, вводимой строго внутривенно. Сыворотка КРС рассматривалась как альтернатива лошадиной ПБС при непереносимости последней. Однако 17 февраля 2000 года была утверждена и по сей день действующая без существенных изменений «Инструкция по применению сывороток противоботулинических...», где спектр антитоксинов был вновь сужен до трёх (типы А, В и Е), а сыворотка, полученная при гипериммунизации КРС, более не фигурирует (и не производится) [2].

Что касается западных коллег, то 22 марта 2013 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) ввело в оборот антитоксин сразу против семи типов БНТ (НВАТ) — для нейтрализации всех возможных серотипов ботулизма (А, В, С, D, E, F и G). НВАТ получают из деспецифицированных лошадиных IgG-антител, у которых была отщеплена часть Fc и сохранён F(ab')₂-фрагмент (НВАТ, Cangene Corporation) [4, 10–12].

В Европе в основном используют американский НВАТ и лошадиную трёхвалентную (типов А, В и E) антитоксическую сыворотку производства Behring (ФРГ) [13].

Ситуация складывается не совсем адекватная: в трёхвалентной ПБС явно не хватает 4-го компонента — антитоксина типа F, так как имеется указание на возможность ботулизма этого типа у человека (с доказанной токсемией БНТ типа F на момент госпитализации), причём с весьма неблагоприятным исходом [14], тогда как описаний заболеваний людей, вызванных БНТ типов D и G, в доступной литературе нам не встретилось, ввиду чего целесообразность наличия в американском НВАТ антитоксинов против этих двух типов ботулотоксина внушает вполне обоснованные сомнения.

Ещё в конце XX века, причём именно в нашей стране (на тот период СССР), в целях если не повысить эффективность специфической антитоксической терапии, то хотя бы снизить количество аллергических реакций на чужеродный (лошадиный) белок была предпринята попытка заменить лошадиную ПБС донорским противоботулиническим иммуноглобулином. Таким препаратом в середине 1980-х годов стал гомологичный (донорский) противоботулинический иммуноглобулин (ГПИГ), изготовленный под руководством Н.Б. Альбицкой на предприятии по производству бактериальных препаратов Томского НИИ вакцин и сывороток. ГПИГ представлял собой иммунологически активную белковую фракцию, полученную из сыворотки или плазмы доноров (методом фракционирования этиловым спиртом при низких температурах), привитых ранее в плановом порядке трёхкратно сорбированной химической брюшнотифозной вакциной с сорбированным очищенным секстаанатоксином и ревакцинированных однократно сорбированным ботулиническим трианатоксином типов А, В, E [15]. Препарат продемонстрировал высокую эффективность наравне с ПБС при практическом отсутствии аллергических реакций. Однако технология его производства допускала лишь внутримышечное введение. Были начаты работы по получению ГПИГ с возможностью внутривенной инфузии [2], однако распад СССР остановил эти разработки, тогда как в США подобного рода работы продолжались.

23 октября 2003 года FDA лицензировало донорский противоботулинический иммуноглобулин для внутривенного введения под названием BabyBIG (Детский ботулинический иммуноглобулин) для лечения младенческого ботулизма типов А и В [16, 17]. Препарат получали

из плазмы крови доноров, иммунизированных пятивалентным ботулиническим анатоксином. Для лечения детского ботулизма рекомендуется его внутривенная инфузия в объёме (дозе) 1 мл/кг (50 мг/кг) [18, 19]. BabyBIG доступен в США согласно Программе профилактики и лечения детского ботулизма (The Infant Botulism Treatment and Prevention Program, IBTPP). Иммуноглобулин вводится однократно внутривенно медленно. Риск анафилактического шока крайне низок, применение препарата существенно (почти на 50%) сокращает длительность госпитализации, однако стоимость BabyBIG чрезвычайно высока и приближается к 50 тысячам долларов [20]. В настоящее время схема производства указанного препарата обновляется [13, 21]. Вдобавок ко всему сказанному производство иммунных сывороток и иммуноглобулинов включает в себя сложные и трудоёмкие производственные процессы [22] и требует жесточайшего контроля качества и биобезопасности.

В то же время понятно, что в перспективе оптимальным будет создание моноклональных антител, как это удалось сделать при лечении больных COVID-19. Такие попытки в отношении ботулизма [создание мономерного лошадиного иммуноглобулина и моноклональных (гомологичных) человеческих антител] делались ещё в 80-е годы прошлого столетия [23, 24], однако ввиду трудностей получения и, как следствие, крайне высокой стоимости препаратов перечисленные выше альтернативные специфические антитоксические средства в то время не вышли за рамки клинических испытаний. Однако время вносит свои коррективы: имеется уже достаточно большое количество сообщений о вполне успешных лабораторных разработках моноклональных антител против различных подтипов БНТ — от вполне классических (А, В, С и др.) [25–29] до типа H [30], существование которого как самостоятельного типа БНТ оспаривается [31]. Рассматривается (пока ещё в условиях эксперимента) возможность использования смеси моноклональных антител (против БНТ типов А и В) даже против «ингаляционного» ботулизма [32] с явным учётом возможности применения последнего в качестве биологического оружия.

Некоторые рецептуры на основе моноклональных антител уже находятся на рассмотрении Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [23].

Не отстаёт от этих исследований и Россия. 26 июня 2024 года Минздрав России выдал разрешение на клинические исследования нового препарата для нейтрализации токсина ботулизма А, разработанного Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи на основе моноклональных антител [33]. Впрочем, в широкой практике моноклональные антитела против БНТ пока не используются ни в одной стране мира [18].

С другой стороны, возможности серотерапии (иммуно-терапии, моноклональных антител) отнюдь не бесконечны

и ограничиваются возможностью антитоксических антител связать токсин лишь на коротком отрезке времени нахождения его в крови [2].

В целом можно констатировать следующее.

1. Специфическая антитоксическая терапия ещё в середине XX века исчерпала возможности повышения своих «прямых» лечебных свойств, и дальнейшие изыскания в этой области направлены лишь на снижение частоты и выраженности побочных (нежелательных) эффектов. Однако выживание и выздоровление требуют длительного использования огромных ресурсов интенсивной терапии, которые могут быть существенно редуцированы именно применением антитоксинов (ПБС, Botulism antitoxin heptavalent). Системный обзор и метаанализ данных за 1923–2016 годы показали, что в целом антитоксин снижал летальность [odds ratio (OR) — отношение шансов (ОШ)=0,22; 95% доверительный интервал (ДИ)=0,17–0,29], при этом наибольшее снижение было связано с лечением ботулизма типа Е (ОШ=0,13; 95% ДИ=0,06–0,30), за которым следует ботулизм типа А (ОШ=0,57; 95% ДИ=0,39–0,84). Снижение летальности не было статистически значимым только для ботулизма типа В (ОШ=0,74; 95% ДИ=0,27–1,97), возможно, потому что этот тип токсина вызывает в целом более лёгкое течение заболевания. Эти результаты основаны на данных о пациентах, получавших трёхвалентный антитоксин против АВЕ, который при введении для лечения ботулизма типов А, В или Е значительно снижал общую летальность (ОШ=0,13; 95% ДИ=0,04–0,38) [1].
2. Снижение показателей летальности почти с 70% на период первой половины XX века (при доступности антитоксинов) до менее чем 2–8% в настоящее время при отсутствии существенных качественных изменений состава используемых специфических антитоксических препаратов (будь то ПБС или НВАТ) можно объяснить только развитием современных методов интенсивной терапии, в том числе (и особенно) ИВЛ [1, 3].

ИНТРАНЕЙРОНАЛЬНАЯ (АНТИДОТНАЯ) ТЕРАПИЯ

Известно, что передача импульса с нерва на мышцу осуществляется ацетилхолином, выбрасываемым из ацетилхолинсодержащей везикулы в синаптическую щель в ответ на проходящий по аксону импульс, и что именно этот механизм и блокирует БНТ [34].

Принципиально важно, что существует энергетический барьер, препятствующий естественному слиянию биологических мембран, в данном случае мембраны ацетилхолинсодержащей везикулы и пресинаптической мембраны. Белки SNARE (от англ. soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein REceptor) [35] — основная «движущая сила» слияния

мембран и переноса мембран внутри эукариотических клеток в целом и нейронов в частности. Во время слияния мембран комплементарные SNARE, связанные с каждой из мембран, собираются, генерируя необходимые для слияния силу и энергию (<https://fr.wikipedia.org/wiki/SNARE>, 2022). Этот комплекс SNARE включает белки, ответственные за фиксацию («заякоривание») пузырька на цитоплазме пресинаптического окончания. Расположены они в мембране пузырька (синаптобrevин) и в акцепторной части мембран (SNAP-25 и синтаксин) соответственно.

Функционирование этого сложного белкового комплекса, встроенного в мембраны везикул и пресинаптические мембраны, а также высвобождение транмиттеров (в данном случае ацетилхолина) регулируется мембранными ионными каналами и тесно связано с изменением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [2]. Образно выражаясь, в ответ на нервный импульс синаптобrevин входит во взаимодействие с SNAP-25 и синтаксином, вслед за чем эти три белка переплетаются между собой, притягивая ацетилхолинсодержащий пузырёк к пресинаптической мембране, в результате чего происходит слияние мембран и выброс ацетилхолина в синаптическую щель [36,37].

Согласно принятой в настоящее время точке зрения, т.е. гипотезе четырёхступенчатого действия БНТ [38–40], тяжёлая цепь нейротоксина избирательно связывается с экторецепторами на нервном окончании. Связываясь с экторецепторами, БНТ пересекает плазматическую мембрану в процессе рецепторопосредованного эндоцитоза, что приводит к захвату токсина в эндосомальной структуре (интернализации). Затем в результате АТФ-зависимого процесса внутриэндосомальный рН снижается до ~4,5, что приводит к конформационному изменению молекулы токсина и разделению двух цепей. Впоследствии гидрофобные домены N-третьей области тяжёлой цепи встраиваются в эндосомальную мембрану, образуя канал для трансляции лёгкой цепи в цитозоль (транслокация). Лёгкая цепь, являющаяся цинкзависимой эндопептидазой, расщепляющей свой субстрат в цитозоле (определённые белки SNARE), становится последним этапом — внутриклеточным действием токсина [2, 38].

За последние 10 лет был сделан ряд важных открытий, которые продемонстрировали механизм молекулярного действия БНТ. Сравнение последовательностей показало, что лёгкая цепь всех серотипов БНТ имеет высококонсервативный сегмент длиной 20 остаточных аминокислот, расположенный в середине пептида, содержащий цинксвязывающий домен цинкзависимых эндопептидаз (протеаз) His-Glu-Xaa-Xaa-His [41]. Каждый из семи серотипов БНТ в качестве цинкзависимой протеазы расщепляет один из трёх белков SNARE, необходимых для слияния везикул в высвобождении транмиттеров: синаптобrevин (везикулоассоциированный мембранный белок, VAMP),

SNAP-25 (синаптосомальноассоциированный белок 25 кДа) и синтаксин [40]. В настоящее время установлено, что VAMP является мишенью для БНТ типа В [42], БНТ типа D [43], БНТ типа F [44] и БНТ типа G [45]. Специфической мишенью для расщепления с помощью БНТ типа А и БНТ типа Е является SNAP-25 [46, 47]. Целевым белком для БНТ типа С выступает синтаксин [48].

Второй блок противоботулинических препаратов объединяет группы в основной своей массе только ещё изучаемых соединений, которые функционируют благодаря их содействию высвобождению ацетилхолина в синаптическую щель или вмешательству в связывание, интернализацию, транслокацию и эндопептидазную активность ботулинических токсинов [37].

Первым среди препаратов, использованных в этом направлении, можно считать гуанидина гидрохлорид, который при лечении больных ботулизмом в 1968 году рискнули применить M. Cherington и D.W. Ryan [49, 50]. Аргументировали они этот шаг тем, что гуанидин способствует освобождению ацетилхолина в мионевральных синапсах, оказывая хороший эффект при миастениях. Механизм действия гуанидина основан на его вмешательстве во внутриклеточное связывание ионов Ca^{2+} в нервных терминалях, что тормозит аккумуляцию Ca^{2+} митохондриями. Последнее пролонгирует и увеличивает эффект кальция, который поступает внутрь нервного окончания во время реализации пресинаптического потенциала действия, в конечном итоге увеличивая высвобождение ацетилхолина [49]. Действие гуанидина на течение ботулинической интоксикации изучалось как отечественными [51, 52], так и зарубежными [53] авторами. Препарат вводился больным в желудок через зонд в дозе от 10 до 20–50 мг/кг в сут, максимальное действие наступало через 30–60 мин [52, 53]. Однако в ряде случаев лечение больных ботулизмом с использованием гуанидина ожидаемого положительного эффекта не оказало, а при длительном применении препарата был отмечен целый комплекс побочных эффектов — от единичных подергиваний мышц до кишечной непроходимости [51, 52]. В двойном слепом перекрёстном исследовании [54], в котором пациенты получали плацебо или активный препарат в течение различных периодов времени, была проанализирована способность гуанидина гидрохлорида (в дозе от 20 до 35 мг/кг в сут перорально) улучшать скорость выздоровления у пациентов с умеренным или тяжёлым течением ботулизма типа А. Среди 14 пациентов, получавших традиционную базисную терапию плюс гуанидин, не было зафиксировано облегчения течения болезни по сравнению с результатами в группе без него. Иными словами, добавление гуанидина к базисной терапии не способствует ускорению обратного развития болезни (ботулизма) [54]. В конечном итоге уже в 1994 году был сделан окончательный вывод, что применение гуанидина, изученное в плацебоконтролируемых исследованиях, не приводит к облегчению клинического течения ботулизма [55].

Долгое время в медицинских кругах циркулировала гипотеза о том, что аминопиридины также могут обратить вспять симптомы ботулизма за счёт увеличения высвобождения ацетилхолина [56]. Теоретически в качестве антидотов при ботулинической интоксикации можно было бы использовать 4-аминопиридин (4-AP) или 3,4-диаминопиридин (3,4-DAP).

Действительно, было показано, что 3,4-DAP в зависимости от концентрации временно уменьшает мышечный паралич, вызванный БНТ [57–60]. 3,4-DAP является селективным блокатором калиевых каналов, который продлевает продолжительность потенциала нейронного действия, тем самым увеличивая приток Ca^{2+} через пресинаптические потенциалзависимые каналы Ca^{2+} [61–63]. Поскольку слияние везикул сильно зависит от уровня Ca^{2+} , 3,4-DAP увеличивает вероятность высвобождения ацетилхолина [57, 64–68]. Тем не менее аминопиридины имели различную эффективность в лечении признаков и симптомов ботулизма в доклинических и клинических исследованиях, что вызывало обеспокоенность по поводу их эффективности и механизма действия.

Действительно, исследования *ex vivo* подтверждают терапевтический эффект аминопиридинов при параличе скелетных мышц [56, 69–71]. Тем не менее клинические исследования с участием небольшого числа пациентов, подвергшихся воздействию различных серотипов БНТ в разных дозах и на разных стадиях заболевания, оказались крайне противоречивыми, что привело к неопределённости в отношении терапевтического потенциала аминопиридинов [72–76]. Например, аминопиридины были описаны и как эффективные [77, 78], и как неэффективные [79] в устранении признаков ботулизма типа С у крыс. Экспериментально было показано, что 3,4-DAP увеличивает длительность жизни мышей, затравленных летальными дозами БНТ типа А [24]: лечение восстанавливало мышечный тонус и подвижность животных на период, длившийся 2–3 ч. Во время, как 3,4-DAP описывается эффективным в лечении паралича ботулизма типа А и продлении выживаемости животных в экспериментах на грызунах [58, 60, 80], клинические исследования нередко указывают на отсутствие эффекта от указанного препарата [73]. Аналогичным образом сообщалось, что 3,4-DAP неэффективен при серотипе В у грызунов [58, 69, 71], однако в клиническом случае серотипа В с использованием ИВЛ была продемонстрирована устойчивая терапевтическая эффективность [74].

E. Vazquez-Cintrón и соавт. [81] полагают, что 3,4-DAP может являться потенциально важным дополнением к одобренному FDA гептавалентному анти毒素у ботулизма (НВАТ), поскольку клиническая польза от НВАТ ограничивается остановкой прогрессирования ботулизма, а не ускорением выздоровления [4]. Результаты исследований E. Vazquez-Cintrón и соавт. [81] свидетельствуют о том, что 3,4-DAP может быть особенно

эффективен на ранних этапах развития ботулинической интоксикации, когда у пациентов наблюдается угнетение дыхания, но не декомпенсированная дыхательная недостаточность, а также в смягчении длительной мышечной слабости, наблюдающейся в ходе обратного развития клинической картины ботулизма, тем самым ускоряя общее выздоровление. С клинической точки зрения ожидается, что это уменьшит риск опасных для жизни внутрибольничных заболеваний, снизит затраты на лечение и освободит ограниченные ресурсы здравоохранения для других пациентов в критических состояниях [16, 82]. Фосфатная солевая форма 3,4-DAP (Firdapse) — одобренное FDA симптоматическое средство первой линии для лечения миастенического синдрома Ламберта–Итона (LEMS), который является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся подавлением высвобождения ацетилхолина и мышечной слабостью [83]. Поскольку терапевтический механизм действия 3,4-DAP идентичен для ботулизма и LEMS, 3,4-DAP может быть эффективен против обоих заболеваний в эквивалентных дозах [81]. Однако стоимость Firdapse в таблетках для приёма внутрь по 10 мг составляет около 29 298 долларов США за набор из 120 таблеток [84], что существенно ограничивает возможности его широкого использования.

Данных об эффективности 4-AP при ботулизме очень мало. Известно, например, что однократное введение 4-AP противодействует на ограниченный период времени нейромышечному параличу, вызванному у крыс ботулотоксином типа А [66]. Однако применение аминопиридинов сопровождается множеством побочных эффектов [24, 66]: даже при низких дозах (менее 1 мг на 1 кг веса) наблюдались бессонница, тревога, возбуждение, парестезии, повышение артериального давления и др. Кроме того, клинические и экспериментальные исследования свидетельствовали об эффективности 4-AP и 3,4-DAP при заболеваниях, вызванных только БНТ типов А и Е. В целом эффект аминопиридинов оказался непредсказуемым, а побочные эффекты полностью нивелировали кратковременные и сомнительные положительные результаты [58, 66, 80]. Единственное, явно отмечаемое улучшение движений глазных яблок и конечностей не сопровождалось ожидаемым улучшением функционирования дыхательной мускулатуры [85]. С учётом всего вышесказанного был сделан вывод, что эффективность 4-AP и 3,4-DAP не установлена [86], и использование их в клинической практике при лечении больных ботулизмом нецелесообразно [74].

Интересна и история изучения тритерпеноида растительного происхождения тусенданина (Toosendanin, TSN) — действующего вещества, выделенного из коры и плодов растения семейства *Melia* [87, 88], которое в Древнем Китае использовалось против гельминтов пищеварительного тракта и в качестве сельскохозяйственного инсектицида [89, 90]. Использовать TSN для снижения

выраженности вызванных БНТ парезов и параличей китайские учёные пробовали ещё в 80-х годах прошлого столетия [91–94] после того, как было установлено, что TSN избирательно блокирует высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний [95]. Относительно новые данные свидетельствуют о том, что TSN является селективным агонистом Ca^{2+} -каналов [96, 97] за счёт ингибирования K^{+} -каналов. Связанное с этим повышение уровня Ca^{2+} будет способствовать высвобождению нейротрансмиттеров и может быть связано с противоботулиническим эффектом TSN [97].

В 2004 году Y.L. Shi и соавт. [37] обнаружили, что TSN делает синапсомы устойчивыми к БНТ типа А — опосредованному расщеплению SNAP-25. Антагонизирующий эффект не был при этом обусловлен ингибированием эндопептидазной активности лёгкой цепи в БНТ типа А. Было высказано предположение, что именно (и только) блокирование сближения лёгкой цепи токсина (в качестве протеолитического фермента) с его субстратом (SNAP-25) в некотором роде ответственно за TSN-индуцированный противоботулинический эффект [97, 98].

Есть основания полагать, что TSN нарушает каналобразующую активность БНТ (во всяком случае типа А) в процессе трансляции лёгкой цепи токсина из эндосомы в цитозоль (транслокация) (см. выше) и, следовательно, защищает этим SNAP-25 от расщепления [99]. Возможно, нарушение тусенданином транслокации лёгкой цепи справедливо и для БНТ типа В [100].

В экспериментах, проведённых на обезьянах, наблюдался выраженный положительный эффект TSN [101]. Каждой макаке-резусу вводили по одной MLD БНТ типа А подкожно, терапию TSN (внутривенно в дозе 0,9–1,0 мг/кг) начинали через 24 ч после заражения БНТ типа А. В группе, получавшей TSN, 10 из 13 обезьян выжили и вернулись к нормальной активности по сравнению с 2/12 выжившими обезьянами контрольной группы, не получавшей TSN. Тут же можно отметить, что TSN обладал аналогичным терапевтическим эффектом в экспериментах на мышах с использованием БНТ типов В и Е [102].

Как следует из обзорной статьи М. Ну и соавт. [97], клинические испытания китайских авторов показали, что пероральный приём TSN (в дозе 1,25–2,25 мг/кг) оказывал значительный терапевтический эффект у пациентов с отравлением ботулотоксином.

Перспективно тусенданин оценивают как антидот ботулинического токсина, несмотря на относительно высокую токсичность и малый терапевтический индекс ($\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}=4,35\text{--}5,25$) [103]. Так, максимальная клиническая «противоботулиническая» доза TSN (2,25 мг/кг при пероральном приёме у человека) была близка к минимальной гепатотоксичной дозе (3,2 мг/кг для человека). Это указывает на то, что тусенданин в подобной ситуации может вызывать серьёзное повреждение печени [97].

Дальнейшие исследования, по мнению китайских учёных, должны быть направлены на поиск и изучение

терапевтической эффективности малотоксичных синтетических производных тусенданина [97], однако новых результатов таких исследований, кроме как цитированных выше китайских авторов, в доступной нам литературе не найдено. С другой стороны, поскольку TSN подавляет циклы развития насекомых [90, 104, 105], его использование в качестве безвредного инсектицида в Китае становится всё более популярным [106].

Действие тусенданина на потенциал концевых пластинок сходно с влиянием бета-бунгаротоксина и яда паука каракурта, которые также повышают его (потенциал) в начальной фазе своего действия, однако обладают значительно большей токсичностью, чем тусенданин [103]. Так, яд паука каракурта в эксперименте улучшает нейромышечную передачу за счёт повышения содержания ионов Ca^{++} в терминале двигательного нерва, что приводит к экзоцитозу ацетилхолинсодержащих везикул и этим устраняет вызванные ботулотоксином блок нейромышечной передачи [107–109], однако токсичность этого препарата не позволяет использовать его в клинической практике [110].

Как уже отмечалось выше, после связывания с рецепторами на поверхности нервных окончаний БНТ интернализуется эндоцитозом. Затем токсин, а точнее его лёгкая цепь, перемещается (транслоцируется) из эндосомы в цитозоль в результате рН-зависимого процесса. Некоторые препараты действуют на этом этапе, противодействуя эффекту БНТ. Такими соединениями, теоретически противодействующими транслокации, являются аммония хлорид и метиламина гидрохлорид. В 1983 году L.L. Simpson [111] сообщил, что эти препараты вызывают зависящий от концентрации и времени антагонизм начала нервно-мышечной блокады, вызванной БНТ типов А, В и С. Препараты оказывали своё действие только при добавлении до или в течение 10–20 мин после введения токсина. В концентрациях, вызывающих антагонизм возникновения ВоNT-индуцированного паралича, аммония хлорид и метиламина гидрохлорид не инактивировали молекулы токсина и не вызывали необратимых изменений в функции тканей. Кроме того, препараты не ингибировали связывание ВоNT с рецептором и не обращали вспять нервно-мышечную блокаду. На этом эксперименты в данном направлении и закончились [37].

Сдвиг рН внутренней среды эндосомы в кислую сторону зависит от эндосомальной H^+ -АТФазы, которая действует как протонный насос для поступления H^+ из цитоплазмы в просвет эндосомы. Применение H^+ -перминированного ионофора может истощить этот градиент рН, не влияя на гидролиз АТФ [112, 113]. R.E. Sheridan [114] в 1996 году обнаружил, что два ионофора — нигерицин и монензин, увеличивающие проницаемость мембран для H^+ и K^+ или H^+ , Na^+ и K^+ соответственно, блокируют эндосомальное закисление, действуя как H^+ -шунты для нейтрализации градиентов рН. Наномолярные концентрации нигерицина или монензина задерживали развитие блокады в мышцах,

обработанных БНТ типа А или БНТ типа В. Однако более высокая концентрация ионофоров напрямую блокирует синапсы. Таким образом, нигерицин и монензин могут задерживать наступление БНТ-ассоциированного паралича только в узком диапазоне концентраций [114].

В 1982 году L.L. Simpson [115] показал, что хорошо известный хлорохин эффективен в отсрочке индуцированной БНТ типа А нервно-мышечной блокады [116]. Дальнейшие исследования показали, что среди протестированных аминохинолиновых соединений те, которые имеют конфигурацию 7-хлор-4-аминохинолина, аналогичную хлорохину (или структурно сходную группу 6-хлор-9-аминохинолин в хинакрине), были эффективны для продления времени, необходимого БНТ типа А для блокирования нервно-мышечной передачи [116, 117]. Механизм действия этих противомаларийных средств, вероятно, заключается в повышении уровня эндосомального рН.

Лёгкие цепи БНТ представляют собой цинкзависимые металлопротеазы. Таким образом, ингибиторы этих ферментов и хелаторы тяжёлых металлов, по логике вещей, могут быть ингибиторами действия БНТ.

S.S. Deshpande и соавт. в 1995 году [117] исследовали способность трёх ингибиторов металлопротеаз задерживать начало развития паралича диафрагмы мышцы при воздействии ботулотоксинов типов А и В на нерв n. phrenicus. Было установлено, что из трёх исследованных соединений только фосфорамидон (phosphoramidon), клинически используемый ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, значительно задерживал начало мышечного паралича, вызванного БНТ типа В, и замедлял до 50% динамику развития паралича, тогда как при использовании БНТ типа А последний эффект отсутствовал. Два других ингибитора металлопротеазы — каптоприл (captopril) и пептидгидроксамат (peptide hydroxamate) — никакого эффекта в рамках описанного эксперимента вообще не оказали [117].

$\text{N,N,N}'$ -тетраakis(2-пиридилметил)этилендиамин ($\text{N,N,N}'$ -tetrakis(2-pyridylmethyl)ethylenediamine) (TPEN) является хелатором тяжёлых металлов [37]. TPEN может заметно задерживать время блокировки вызванного мышечного напряжения в изолированных нервно-мышечных препаратах, подвергшихся воздействию БНТ, и эффективен при всех серотипах БНТ. Механизмом, по-видимому, является хелатирование каталитически важного цинка в активном центре лёгкой цепи БНТ [118, 119]. Для определения защитной эффективности TPEN против воздействия ботулотоксинов *in vivo* мышам вводили TPEN в виде одного болюса или нескольких инъекций за 30 мин до, одновременно и через 2, 4 и 6 ч после внутривенного введения БНТ типов А или В. Лечение TPEN не изменяло летальность мышам, которым вводили БНТ типов А или В, но вызывало значительную задержку времени наступления смерти [37, 118, 119].

Суммируя вышесказанное, остаётся только признать факт, что все попытки изыскания препаратов, способных

разрушить блок нейромышечной передачи, вызванной БНТ [120], потерпели если не фиаско, то не оправдали возложенных на них надежд.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА УСТРАНЕНИЕ ВЫЗВАННЫХ БОТУЛИНИЧЕСКИМ НЕЙРОТОКСИНОМ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ЯВЛЕНИЙ НА ОРГАНИЗМЕННОМ УРОВНЕ

На сегодняшний день метаанализ не обнаружил доказательств эффективности какого-либо медикаментозного средства борьбы с ботулинической интоксикацией, кроме ботулинического антитоксина [1].

Очевидно, что крайней ступенью развития ботулинической интоксикации является острая дыхательная недостаточность (ОДН). Однако в патогенезе ботулизма пусть не самую главную и явную (по сравнению с ОДН), но весьма негативную роль играет парез кишечника, напрямую связанный с воздействием БНТ на парасимпатическую нервную систему. Как и в случае с нарушением передачи импульса на поперечно-полосатую мускулатуру, возможности обойти этот блок иннервации гладкой мускулатуры кишечника или нейтрализовать его (блок) «в лоб» у современной медицины отсутствуют.

Кишечник, являясь резервуаром инфекции и массы разнообразных токсичных веществ, относится к числу органов с постоянным интенсивным обменом веществ, требующим доставки адекватного количества пластического материала и энергии для поддержания нормального морфофункционального состояния [121]. Высокая чувствительность клеток эпителия кишечной стенки к гипоксии и ишемии определяет ранние повреждения эпителиального барьера, отделяющего энтеральную среду от внутренней, при состояниях, сопровождающихся нарушением микроциркуляции и гипоксемией [122], что закономерно имеет место при ботулизме [7].

Не умаляя значимости постоянно совершенствующейся технологии внутривенной инфузионной терапии, ряд авторов в качестве её дополнения или альтернативы рассматривают возможность интенсивной коррекции нарушений гомеостаза с помощью введения специальных жидкостей в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [123]. Для осуществления энтеральной коррекции (ЭК) при различных патологических состояниях предложены растворы и смеси различного состава [124–126]. Из литературных источников следует, что наиболее пригодными для ЭК являются химусоподобные жидкости [126]. Есть основания полагать, что в основу создания современных солевых энтеральных растворов легло авторское свидетельство на изобретение Ю.М. Гальперина и Н.М. Баклыковой «Способ определения пригодности питательных смесей

для энтерального питания» (1980) [127], вслед за чем Ю.М. Гальперин и соавт. [128] в 1988 году был предложен близкий по макроэлементному составу химусу солевой энтеральный раствор (СЭР). В настоящее время в медицинских организациях Российской Федерации наиболее широко используется СЭР в виде набора концентратов для приготовления специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания (энтерального питания) «СЭР» [129].

При использовании ЭК, кроме детоксикации путём очищения ЖКТ, происходит коррекция нарушений водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, гемореологии, микроциркуляции, про- и антиоксидантного равновесия, микробиоценоза кишечника и моторной функции ЖКТ [130]. В.А. Маткевичем и соавт. [122] в 2020 году было показано, что ЭК с использованием СЭР, например при острых отравлениях психофармакологическими препаратами, оказывает многоплановое корригирующее воздействие на нарушенные физиологические показатели, ключевым моментом которого является устранение водно-электролитного и кислотно-основного дисбаланса. Такой результат можно объяснить, с одной стороны, следствием детоксикационного эффекта СЭР — устранения первопричины всех нарушений, а с другой — непосредственным влиянием СЭР на водно-электролитный обмен через кишечную стенку по принципу ауторегуляции благодаря химусоподобным физико-химическим характеристикам раствора. Таким образом, в основе лечебных механизмов ЭК лежат два процесса — удаление из организма патологических и избыточных химических веществ и поступление в кровеносное русло сбалансированного количества электролитов и воды. Присутствие в СЭР глюкозы повышает абсорбцию ионов натрия из кишки в кровь, за которыми «следует» вода, что в целом увеличивает скорость всасывания раствора [131, 132]. Кроме того, считается, что ЭК с СЭР является одним из наиболее эффективных методов восстановления моторной функции кишечника [133].

Таким образом, есть все основания считать, что применение ЭК с использованием СЭР при ботулизме является научно и практически оправданным, однако в доступной литературе нам не удалось найти ни единого упоминания о применении этой методики при данной патологии ни в эксперименте, ни на практике. Мы с успехом применили ЭК в лечении ряда больных ботулизмом типа А во время вспышки в Москве в июне–июле 2024 года, отчёт о котором составит основу нашей следующей публикации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведённый выше материал свидетельствует, что лечение больных ботулизмом остаётся важной проблемой современного здравоохранения: радикальных способов купирования вызванных БНТ патологических изменений на сегодняшний день не существует, тогда

как возможность появления и разработки принципиально новых подходов к терапии рассматриваемого контингента больных в обозримом будущем внушает определённые и вполне оправданные сомнения. В этой связи актуальными становятся попытки оптимизации уже существующих методик и способов лечения — от создания антитоксинов на основе моноклональных антител против БНТ до попыток восстановления перистальтики кишечника с использованием СЭР.

Работы во всех этих направлениях продолжаются.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли

существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.В. Никифоров — написание и редактирование текста статьи; А.В. Кожевникова — подбор литературы для обзора; О.А. Бургасова — литературный перевод иностранной литературы; Н.А. Антипят — составление списка литературы.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. V.V. Nikiforov writing and editing the text of the article; A.V. Kozhevnikova: selection of literature for the review; O.A. Burgasova: literary translation of foreign literature; N.A. Antipyat: compilation of the list of references.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- O'Horo J.C., Harper E.P., El Rafei A., et al. Efficacy of antitoxin therapy in treating patients with foodborne botulism: a systematic review and metaanalysis of cases, 1923–2016 // *Clin Infect Dis*. 2017. Vol. 66, Suppl 1. P. S43–S56. doi: 10.1093/cid/cix815
- Никифоров В.В. Ботулизм. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2024. 528 с. doi: 10.17816/b.bot2023
- Rao A. K., Sobel J., Chatham-Stephens K., Luquez C. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism, 2021 // *MMWR Recomm. Rep*. 2021. Vol. 70, N 2. P. 1–30. doi: 10.15585/mmwr.rr7002a1
- Yu P.A., Lin N.H., Mahon B.E., et al. Safety and improved clinical outcomes in patients treated with new equine-derived heptavalent botulinum antitoxin // *Clin Infect Dis*. 2017. Vol. 66, Suppl. 1. P. S57–S64. doi: 10.1093/cid/cix816
- Zanetti G., Sikorra S., Rummel A., et al. Botulinum neurotoxin C mutants reveal different effects of syntaxin or SNAP-25 proteolysis on neuromuscular transmission // *PLoS Pathog*. 2017. Vol. 13, N 8. P. e1006567. doi: 10.1371/journal.ppat.1006567
- Cohen L.D., Zuchman R., Sorokina O., et al. Metabolic turnover of synaptic proteins: kinetics, interdependencies and implications for synaptic maintenance // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, N 5. P. e63191. doi: 10.1371/journal.pone.0063191
- Никифоров В.Н., Никифоров В.В. Ботулизм. Ленинград: Медицина, 1985. 199 с.
- Van Erganem E. Ueber einen neuen anaëroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus // *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*. 1897. Bd. 26. S. 1–56.
- Сыворотка противоботулиническая типа А лошадиная очищенная концентрированная жидкая (Serum antbotulinic type A horse purified concentrated liquid). Инструкция по применению [интернет]. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/serum_antibotulinic_type_a_horse_purified_concentrated_liquid__31545 Дата обращения: 15.06.2024.
- Package Insert — Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) — (Equine) [интернет]. Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/85514/download> Дата обращения: 15.06.2024.
- Schussler E., Sobel J., Hsu J., et al. Allergic reactions to botulinum antitoxin: a systematic review // *Clin Infect Dis*. 2017. Vol. 66, Suppl 1. P. S65–S72. doi: 10.1093/cid/cix827
- Lonati D., Schicchi A., Crevani M. et al. Foodborne botulism: clinical diagnosis and medical treatment // *Toxins*. 2020. Vol. 12, N 8. P. 509. doi: 10.3390/toxins12080509
- Pirazzini M., Rossetto O. Challenges in searching for therapeutics against botulinum neurotoxins // *Expert Opin Drug Discov*. 2017. Vol. 12, N 5. P. 497–510. doi: 10.1080/17460441.2017.1303476
- Николаева И.В., Гилмуллина Ф.С., Казанцев А.Ю., Фаткуллин Б.Ш. Случай пищевого ботулизма типа F // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2022. Т. 27, № 6. С. 360–367. doi: 10.17816/EID120021
- Ташпулатов Ш.А. Сравнительная эффективность гомологичного противоботулинического иммуноглобулина и гетерологичной противоботулинической сыворотки при различном по тяжести течении ботулизма: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Москва, 1985. 23 с.
- Arnon S.S., Schechter R., Maslanka S.E., et al. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 354, N 5. P. 462–471. doi: 10.1056/NEJMoa051926
- Arnon S.S. Creation and development of the public service orphan drug human botulism immune globulin // *Pediatrics*. 2007. Vol. 119, N 4. P. 785–789. doi: 10.1542/peds.2006-0646
- Culler E.E., Lögdberg E.L. Albumin IVIG and derivatives. In: *Blood Banking and Transfusion Medicine*. 2nd ed. 2007. doi: 10.1016/B978-0-443-06981-9.X5001-7
- Rasetti-Escargueil C., Popoff M.R. Antibodies and vaccines against botulinum toxins: available measures and novel approaches // *Toxins (Basel)*. 2019. Vol. 11, N 9. P. 528. doi: 10.3390/toxins11090528

20. Van Horn N.L., Street M. Infantile Botulism. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
21. Khouri J.M., Motter R.N., Arnon S.S. Safety and immunogenicity of investigational recombinant botulinum vaccine, rBV A/B, in volunteers with pre-existing botulinum toxoid immunity // *Vaccine*. 2018. Vol. 36, N 15. P. 2041–2048. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.042
22. Matsumura T., Amatsu S., Misaki R., et al. Fully Human Monoclonal Antibodies Effectively Neutralizing Botulinum Neurotoxin Serotype B // *Toxins (Basel)*. 2020. Vol. 12, N 5. P. 302. doi: 10.3390/toxins12050302
23. Morris I.G., Hatheway C.L. Botulism in the U.S. 1979 // *Infect Dis*. 1980. Vol. 142, N 2. P. 302–305.
24. Lewis G.E. Jr. Approaches to the prophylaxis, immunotherapy, and chemotherapy of botulism // In: Lewis G.E. Jr., editor. *Biomedical Aspects of Botulism*. New York: Academic Press, 1981. P. 261–270.
25. Nayak S.U., Griffiss J.M., McKenzie R., et al. Safety and Pharmacokinetics of XOMA 3AB, a Novel Mixture of Three Monoclonal Antibodies against Botulinum Toxin A // *Antimicrob Agents Chemother*. 2014. Vol. 58, N 9. P. 5047–5053. doi: 10.1128/AAC.02830-14
26. Fan Y., Dong J., Lou J., et al. Monoclonal antibodies that inhibit the proteolytic activity of botulinum neurotoxin serotype/B // *Toxins (Basel)*. 2015. Vol. 7, N 9. P. 3405–3423. doi: 10.3390/toxins7093405
27. Fan Y., Garcia-Rodriguez C., Lou J., et al. A three monoclonal antibody combination potently neutralizes multiple botulinum neurotoxin serotype F subtypes // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12, N 3. P. e0174187. doi: 10.1371/journal.pone.0174187
28. Garcia-Rodriguez C., Razai A., Geren I.N., et al. A Three Monoclonal Antibody Combination Potently Neutralizes Multiple Botulinum Neurotoxin Serotype E Subtypes // *Toxins (Basel)*. 2018. Vol. 10, N 3. P. 105. doi: 10.3390/toxins10030105
29. Snow D.M., Riling K., Kimbler A., et al. Safety and Pharmacokinetics of a Four Monoclonal Antibody Combination Against Botulinum C and D Neurotoxins // *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(12):e01270-19. doi: 10.1128/AAC.01270-19
30. Fan Y., Barash J.R., Lou J., et al. Immunological characterization and neutralizing ability of monoclonal antibodies directed against botulinum neurotoxin type H // *J Infect Dis*. 2016. Vol. 213, N 10. P. 1606–1614. doi: 10.1093/infdis/jiv770
31. Maslanka S.E., Luquez C., Dykes, J.K., et al. A Novel Botulinum Neurotoxin, Previously Reported as Serotype H, Has a Hybrid-Like Structure With Regions of Similarity to the Structures of Serotypes A and F and Is Neutralized With Serotype A Antitoxin // *J Infect Dis*. 2015. Vol. 213, N 3. P. 379–385. doi: 10.1093/infdis/jiv327
32. Snow D.M., Cobb R.R., Martinez J., et al. A Monoclonal Antibody Combination against both Serotypes A and B Botulinum Toxin Prevents Inhalational Botulism in a Guinea Pig Model // *Toxins (Basel)*. 2021. Vol. 13, N 1. P. 31. doi: 10.3390/toxins13010031
33. Минздрав разрешил клинические испытания нового препарата для лечения ботулизма [интернет]. Режим доступа: <https://www.interfax.ru/russia/968108> Дата обращения: 15.06.2024.
34. Ambache N. The peripheral action of Cl. botulinum toxin // *J Physiol*. 1949. Vol. 108, N 2. P. 127–141.
35. Berg J.M., John L. Tymoczko, et al. *Biochemistry*. 6th ed. 2006. P. 882–883.
36. Catterall W.A. Structure and function of neuronal Ca²⁺ channels and their role in neurotransmitter release // *Cell Calcium*. 1998. Vol. 24, N 5–6. P. 307–323. doi: 10.1016/s0143-4160(98)90055-0
37. Shi Y.-L., Wang Z.F. Cure of experimental botulism and antibotulismic effect of toosendanin // *Acta Pharmacol Sin*. 2004. Vol. 25, N 6. P. 839–848.
38. Montecucco C., Papini E., Schiavo G. Bacterial protein toxins penetrate cells via a four-step mechanism // *FEBS Lett*. 1994. Vol. 346, N 1. P. 92–98. doi: 10.1016/0014-5793(94)00449-8
39. Shi Y.-L., Hu Q. Progress on study of mechanism of botulinum neurotoxin action // *Progress in Biochemistry and Biophysics*. 1998. Vol. 25, N 2. P. 126–130.
40. Schiavo G., Matteoli M., Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis // *Physiol Rev*. 2000. Vol. 80, N 2. P. 717–766. doi: 10.1152/physrev.2000.80.2.717
41. Fujii N., Kimura K., Yokosawa N., et al. A zinc-protease specific domain in botulinum and tetanus neurotoxins // *Toxicon*. 1992. Vol. 30, N 11. P. 1486–1488. doi: 10.1016/0041-0101(92)90525-a
42. Schiavo G., Benfenati F., Poulain B., et al. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin // *Nature*. 1992. Vol. 359, N 6398. P. 832–835. doi: 10.1038/359832a0
43. Yamasaki S., Hu Y., Binz T., et al. Synaptobrevin/vesicle-associated membrane protein (VAMP) of *Aplysia californica*: structure and proteolysis by tetanus toxin and botulinum neurotoxins type D and F // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994. Vol. 91, N 11. P. 4688–4692. doi: 10.1073/pnas.91.11.4688
44. Schiavo G., Shone C.C., Rossetto O., et al. Botulinum neurotoxin serotype F is a zinc endopeptidase specific for VAMP/synaptobrevin // *J Biol Chem*. 1993. Vol. 268, N 16. P. 11516–11519.
45. Schiavo G., Malizio C., Trimble W.S., et al. Botulinum G neurotoxin cleaves VAMP/synaptobrevin at a single Ala-Ala peptide bond // *J Biol Chem*. 1994. Vol. 269, N 32. P. 20213–20216.
46. Blasi J., Chapman E.R., Link E., et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature*. 1993. Vol. 365, N 6442. P. 160–163. doi: 10.1038/365160a0
47. Binz T., Blasi J., Yamasaki S., et al. Proteolysis of SNAP-25 by types E and A botulinum neurotoxins // *J Biol Chem*. 1994. Vol. 269, N 3. P. 1617–1620.
48. Blasi J., Chapman E.R., Yamasaki S., et al. Botulinum neurotoxin C1 blocks neurotransmitter release by means of cleaving HPC-1/syntaxin // *EMBO J*. 1993. Vol. 12, N 12. P. 4821–4828. doi: 10.1002/j.1460-2075.1993.tb06171.x
49. Cherington M., Ryan D.W. Treatment of botulism with guanidine — Early neurophysiologic studies // *N Engl J Med*. 1970. Vol. 282, N 4. P. 195–197. doi: 10.1056/NEJM197001222820405
50. Puggiari M., Cherington M. Botulism and guanidine. Ten years later // *JAMA*. 1978. Vol. 240, N 21. P. 2276–2267. doi: 10.1001/jama.1978.03290210058027
51. Моррисон В.В. Влияние гуанидина на развитие экспериментальной ботулинической интоксикации. В кн.: Механизмы инфекционного процесса и реактивности организма. Ч. 1. Саратов, 1980. С. 69–71.
52. Моррисон В.В. Гуанидинотерапия при ботулизме. В кн.: Патопфизиология инфекционного процесса и аллергии. Саратов, 1981. С. 42–49.
53. Sebald M., Jouglard J. Aspects actuels du botulisme // *Rev Prat*. 1977. Vol. 27, N 3. P. 173–180.
54. Kaplan J.E., Davis L.E., Narayan V., et al. Botulism, type A, and treatment with guanidine // *Ann Neurol*. 1979. Vol. 6, N 1. P. 69–71. doi: 10.1002/ana.410060117

- 55.** Roblot P., Roblot F., Fauchère J.L., et al. Retrospective study of 108 cases of botulism in Poitiers, France // *J Med Microbiol.* 1994. Vol. 40, N 6. P. 379–384. doi: 10.1099/00222615-40-6-379
- 56.** Lundh H., Leander S., Thesleff S. Antagonism of the paralysis produced by botulinum toxin in the rat. The effects of tetraethylammonium, guanidine and 4-aminopyridine // *J Neurol Sci.* 1977. Vol. 32, N 1. P. 29–43. doi: 10.1016/0022-510x(77)90037-5
- 57.** Bradford A.B., Machamer J.B., Russo T.M., McNutt P.M. 3,4-diaminopyridine reverses paralysis in botulinum neurotoxin-intoxicated diaphragms through two functionally distinct mechanisms // *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018. Vol. 341. P. 77–86. doi: 10.1016/j.taap.2018.01.012
- 58.** Siegel L.S., Johnson-Winegar A.D., Sellin L.C. Effect of 3,4-diaminopyridine on the survival of mice injected with botulinum neurotoxin type A, B, E, or F // *Toxicol Appl Pharmacol.* 1986. Vol. 84, N 2. P. 255–263. doi: 10.1016/0041-008x(86)90133-x
- 59.** Mayorov A.V., Willis B., Di Mola A., et al. Symptomatic relief of botulinum neurotoxin/a intoxication with aminopyridines: a new twist on an old molecule // *ACS Chem Biol.* 2010. Vol. 5, N 12. P. 1183–1191. doi: 10.1021/cb1002366
- 60.** Adler M., Capacio B., Deshpande S.S. Antagonism of botulinum toxin A-mediated muscle paralysis by 3, 4-diaminopyridine delivered via osmotic minipumps // *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000. Vol. 38, N 10. P. 1381–1388. doi: 10.1016/s0041-0101(99)00231-7
- 61.** Thomsen R.H., Wilson D.F. Effects of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine on transmitter release at the neuromuscular junction // *J Pharmacol Exp Ther.* 1983. Vol. 227, N 1. P. 260–265.
- 62.** Meriney S.D., Lacomis D. Reported direct aminopyridine effects on voltage-gated calcium channels is a high-dose pharmacological off-target effect of no clinical relevance // *J Biol Chem.* 2018. Vol. 293, N 41. P. 16100. doi: 10.1074/jbc.L118.005425
- 63.** Delbono O., Kotsias B.A. Relation between action potential duration and mechanical activity on rat diaphragm fibers. Effects of 3,4-diaminopyridine and tetraethylammonium // *Pflugers Arch.* 1987. Vol. 410, N 4-5. P. 394–400. doi: 10.1007/BF00586516
- 64.** Lin-Shiau S.Y., Day S.Y., Fu W.M. Use of ion channel blockers in studying the regulation of skeletal muscle contractions // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1991. Vol. 344, N 6. P. 691–697. doi: 10.1007/BF00174753
- 65.** Sudhof T.C., Rizo J. Synaptic vesicle exocytosis // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011. Vol. 3, N 12. P. a005637. doi: 10.1101/cshperspect.a005637
- 66.** Lundh H., Thesleff S. The mode of action of 4-aminopyridines and guanidine on transmitter release from motor nerve terminals // *Eur J Pharmacol.* 1977. Vol. 42, N 4. P. 411–412. doi: 10.1016/0014-2999(77)90176-5
- 67.** Sellin L.C. The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction // *Med Biol.* 1981. Vol. 59, N 1. P. 11–20.
- 68.** Qiao J., Hayes K.C., Hsieh J.T., C. et al. Effects of 4-aminopyridine on motor evoked potentials in patients with spinal cord injury // *J Neurotrauma.* 1997. Vol. 14, N 3. P. 135–149. doi: 10.1089/neu.1997.14.135
- 69.** Simpson L.L. A preclinical evaluation of aminopyridines as putative therapeutic agents in the treatment of botulism // *Infect Immun.* 1986. Vol. 52, N 3. P. 858–862. doi: 10.1128/iai.52.3.858-862.1986
- 70.** Adler M., Scovill J., Parker G., et al. Antagonism of botulinum toxin-induced muscle weakness by 3,4-diaminopyridine in rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations // *Toxicol.* 1995. Vol. 33, N 4. P. 527–537. doi: 10.1016/0041-0101(94)00183-9
- 71.** Adler M., Macdonald D.A., Sellin L.C., Parker G.W. Effect of 3,4-diaminopyridine on rat extensor digitorum longus muscle paralyzed by local injection of botulinum neurotoxin // *Toxicol.* 1996. Vol. 34, N 2. P. 237–249. doi: 10.1016/0041-0101(95)00127-1
- 72.** Friggeri A., Marçon F., Marciniak S., et al. 3,4-Diaminopyridine may improve neuromuscular block during botulism // *Crit Care.* 2013. Vol. 17, N 5. P. 449. doi: 10.1186/cc12880
- 73.** Davis L.E., Johnson J.K., Bicknell J.M., et al. Human type A botulism and treatment with 3,4-diaminopyridine // *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1992. Vol. 32, N 7-8. P. 379–383.
- 74.** Dock M., Ben Ali A., Karras A., et al. Treatment of severe botulism with 3,4-diaminopyridine // *Presse Med.* 2002. Vol. 31, N 13. P. 601–602.
- 75.** Oriot C., D'Aranda E., Castanier M., et al. One collective case of type A foodborne botulism in Corsica // *Clin Toxicol (Phila).* 2011. Vol. 49, N 8. P. 752–754. doi: 10.3109/15563650.2011.606222
- 76.** Ball A.P., Hopkinson R.B., Farrell I.D., et al. Human botulism caused by *Clostridium botulinum* type E: the Birmingham outbreak // *Q J Med.* 1979. Vol. 48, N 191. P. 473–491.
- 77.** Morrison V.V., Kryzhanovskii G.N. Effect of 4-aminopyridine on the development of experimental botulism // *Biull Eksp Biol Med.* 1985. Vol. 100, N 10. P. 445–447.
- 78.** Morbiato L, Carli L, Johnson EA, et al. Neuromuscular paralysis and recovery in mice injected with botulinum neurotoxins A and C // *Eur J Neurosci.* 2007. Vol. 25, N 9. P. 2697–2704. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05529.x
- 79.** Siegel L.S., Price J.I. Ineffectiveness of 3,4-diaminopyridine as a therapy for type C botulism // *Toxicol.* 1987. Vol. 25, N 9. P. 1015–1018. doi: 10.1016/0041-0101(87)90166-8
- 80.** Harris T.L., Wenthur C.J., Diego-Taboada A., et al. Lycopodium clavatum exine microcapsules enable safe oral delivery of 3,4-diaminopyridine for treatment of botulinum neurotoxin A intoxication // *Chem Commun (Camb).* 2016. Vol. 52, N 22. P. 4187–4190. doi: 10.1039/c6cc00615a
- 81.** Vazquez-Cintron E., Machamer J., Ondeck C., et al. Symptomatic treatment of botulism with a clinically approved small molecule // *JCI Insight.* 2020. Vol. 5, N 2. P. e132891. doi: 10.1172/jci.insight.132891
- 82.** Souayah N., Mehyar L.S., Khan H.M., et al. Trends in outcome and hospitalization charges of adult patients admitted with botulism in the United States // *Neuroepidemiology.* 2012. Vol. 38, N 4. P. 233–236. doi: 10.1159/000336354
- 83.** Sanders D.B. 3,4-Diaminopyridine (DAP) in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) // *Ann N Y Acad Sci.* 1998. Vol. 841. P. 811–816. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11022.x
- 84.** Firdapse Prices, Coupons, Copay Cards & Patient Assistance [интернет]. Режим доступа: <https://www.drugs.com/price-guide/firdapse> Дата обращения: 15.06.2024.
- 85.** Morris I.G. Current trends in therapy of botulism in the United States. In: *Biomedical aspects of botulism.* New York: Acad. Press. Inc., 1981. P. 317–326.
- 86.** Neal K.R., Dunbar E.M. Improvement in bulbar weakness with guanoxan in type B botulism // *Lancet.* 1990. Vol. 335, N 8700. P. 1286–1287. doi: 10.1016/0140-6736(90)91360-m
- 87.** Chang C.C., Hsie T.H., Chen S.F., Liang H.T. The structure of Chuanliansu // *Acta Chem Sin.* 1975. Vol. 33. P. 35–47.
- 88.** Shu G.X., Liang X.T. A correction of the structure of Chuanliansu // *Acta Chim Sin.* 1980. Vol. 38. P. 196–198.

89. Shi Y.L. Toosendanin, a new presynaptic blocker: pharmacology, antbotulismic effect and as an antifeedant against insects. In: Chen Y.C., Yuan S.L., editors. *Study and Utility of Toxins*. Beijing: Science Press, 1998. P. 192–206. (In Chinese)
90. Shi Y.L., Wang W.P., Liao C.Y., Chiu S.H. Effect of toosendanin on the sensory inputs of chemoreceptor in the amyworm larval (*Mythimna Seperata*) // *Acta Entomol Sin*. 1986. Vol. 29. P. 233–239.
91. Cip P., Jou J., Miao N. Efficacy of the treatment of botulism toxin poisoning of toosendanin // *Chem. Abstr*. 1983. Vol. 98, N 3. P. 12662.
92. Shin J., Hsu K. Anti-botulismic effect of toosendanin and its facilitatory action on miniature and plate potentials // *Jpn J Physiol*. 1983. Vol. 33, N 4. P. 677–680. doi: 10.2170/jjphysiol.33.677
93. Zhong G., Cheu J., Ku J. Isolation of toosendanin from the aqueous extract of lark of media // *Chem Abstr*. 1981. Vol. 95, N 20. P. 175610.
94. Zhuo J., Gu J., Rou C., Zhao P. Study on toosendanin in dynamics in the lark of media toosendanin s. et z. // *Chem Abstr*. 1981. Vol. 95, N 23. P. 200564.
95. Shi Y.L., Wang W.P., Xu K. Electrophysiological analysis on the presynaptic blocking effects of toosendanin on neuromuscular transmission // *Acta Physiol. Sin*. 1981. Vol. 33. P. 259–265.
96. Xu T.-H., Ding J., Shi Y.-L. Toosendanin increases free-Ca(2+) concentration in NG108-15 cells via L-type Ca(2+) channels // *Acta Pharmacol Sin*. 2004. Vol. 25, N 5. P. 597–601.
97. Hu M., Xu M., Chen Y., et al. Therapeutic potential of toosendanin: Novel applications of an old ascaris repellent as a drug candidate // *Biomed Pharmacother*. 2023. Vol. 167. P. 115541. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115541
98. Zhou J.-Y., Wang Z.-F., Ren X.-M., et al. Antagonism of botulinum toxin type A-induced cleavage of SNAP-25 in rat cerebral synaptosomes by toosendanin // *FEBS Lett*. 2003. Vol. 555, N 2. P. 375–379. doi: 10.1016/s0014-5793(03)01291-2
99. Li M.-F., Shi Y.-L. Toosendanin inhibits pore formation of botulinum toxin type A at PC12 cell membrane // *Acta Pharmacol Sin*. 2006. Vol. 27, N 1. P. 66–70. doi: 10.1111/j.1745-7254.2006.00236.x
100. Sun S., Suresh S., Liu H., et al. Chapman, Receptor binding enables botulinum neurotoxin B to sense low pH for translocation channel assembly // *Cell Host Microbe*. 2011. Vol. 10, N 3. P. 237–247. doi: 10.1016/j.chom.2011.06.012
101. Zou J., Miao W.Y., Ding F.H., et al. The effect of toosendanin on monkey botulism // *J Tradit Chin Med*. 1985. Vol. 5, N 1. P. 29–30.
102. Li P.Z., Zou J., Miao W.Y., et al. Treatment of animals intoxicated by botulinum toxin with toosendanin // *Chin Tradit Herb Drugs*. 1982. Vol. 13, N 6. P. 28–33.
103. Shin J., Hsu K. Anti-botulismic effect of toosendanin and its facilitatory action on miniature and plate potentials // *Jpn J Physiol*. 1983. Vol. 33, N 4. P. 677–680. doi: 10.2170/jjphysiol.33.677
104. Chiu S.F. Recent advances in research on botanical insecticides in China. In: Arnason J.T., Philogene B.J.R., Morand P., editors. *Insecticides of Plant Origin*. Washington: American Chemical Society, 1989. P. 69–77.
105. Carpinella M.C., Defago M.T., Valladares G., Palacios S.M. Anti-feedant and insecticide properties of a limonoid from *Melia azedarach* (Meliaceae) with potential use for pest management // *J Agric Food Chem*. 2003;51(2):369–374. doi: 10.1021/jf025811w
106. Zhang X., Wang X.L., Feng J.T. An innocuous insecticide, toosendanin // *Acta Northwe Uni Agricult Sin*. 1993. Vol. 21. P. 1–5.
107. Fritz L.C., Atwood H.L., Jahkomi S.S. Ultrastructure of Lobster neuromuscular junction treated with black widow spider venom: correlation between ultrastructure and physiology // *J Neurocytol*. 1980. Vol. 9, N 5. P. 699–721. doi: 10.1007/BF01205034
108. Pumpkin L.W., Reese T.S. Action of brown widow spider venom and botulinum toxin on the frog neuromuscular function examined with freeze-fracture technique // *J Physiol*. 1977. Vol. 273, N 2. P. 443–457. doi: 10.1113/jphysiol.1977.sp012103
109. Pumlin D.W., Me Clure W.O. The release of acetylcholine elicited by extracts of black widow spider glands: Studies using rat superior cervical ganglia and inhibitors of electrically stimulated release // *J Pharmacol Exp Ther*. 1977. Vol. 20, N 1. P. 312–319.
110. Clark A.W., Hukbut W.P., Mauro A. Changes in the fine structure of the frog caused by black widow spider venom // *J Cell Biol*. 1972. Vol. 52, N 1. P. 1–14. doi: 10.1083/jcb.52.1.1
111. Simpson L.L. Ammonium chloride and methylamine hydrochloride antagonize clostridial neurotoxins // *J Pharmacol Exp Ther*. 1983. Vol. 225, N 3. P. 546–552.
112. Anderson D.C., King S.C., Parsons S.M. Proton gradient linkage to active uptake of [3H]acetylcholine by *Torpedo* electric organ synaptic vesicles // *Biochemistry*. 1982. Vol. 21, N 13. P. 3037–3043. doi: 10.1021/bi00256a001
113. Lukacs G.L., Rotstein F.D., Grinstein S. Phagosomal acidification is mediated by a vacuolar-type H⁺-ATPase in murine macrophages // *J Biol Chem*. 1990. Vol. 265, N 34. P. 21099–21107.
114. Sheridan R.E. Protonophore antagonism of botulinum toxin in mouse muscle // *Toxicon*. 1996. Vol. 34, N 8. P. 849–855. doi: 10.1016/0041-0101(96)00040-2
115. Simpson L.L. The interaction between aminoquinolines and presynaptically acting neurotoxins // *J Pharmacol Exp Ther*. 1982. Vol. 222, N 1. P. 43–48.
116. Deshpande S.S., Sheridan R.E., Adler M. Efficacy of certain quinolines as pharmacological antagonists in botulinum neurotoxin poisoning // *Toxicon*. 1997. Vol. 35, N 3. P. 433–445. doi: 10.1016/s0041-0101(96)00147-x
117. Deshpande S.S., Sheridan R.E., Adler M. A study of zinc-dependent metalloendopeptidase inhibitors as pharmacological antagonists in botulinum neurotoxin poisoning // *Toxicon*. 1995. Vol. 33, N 4. P. 551–557. doi: 10.1016/0041-0101(94)00188-e
118. Simpson L.L., Coffield J.A., Bakry N. Chelation of zinc antagonizes the neuromuscular blocking properties of the seven serotypes of botulinum neurotoxin as well as tetanus toxin // *J Pharmacol Exp Ther*. 1993. Vol. 267, N 2. P. 720–727.
119. Sheridan R.E., Deshpande S.S. Interactions between heavy metal chelators and botulinum neurotoxin at the neuromuscular junction // *Toxicon*. 1995. Vol. 33, N 4. P. 539–549. doi: 10.1016/0041-0101(94)00185-b
120. Burn J.H. Evidence that acetylcholine releases noradrenaline in the sympathetic fibre // *J Pharm Pharmacol*. 1977. Vol. 29, N 6. P. 325–329. doi: 10.1111/j.2042-7158.1977.tb11329.x
121. Поцхверия М.М., Маткевич В.А., Гольдфарб Ю.С., и др. Программа энтеральной коррекции нарушений гомеостаза и её влияние на кишечную проницаемость при острых отравлениях // *Трансплантология*. 2022. Т. 14, № 1. С. 45–57. doi: 10.23873/2074-0506-2022-14-1-45-57
122. Маткевич В.А., Поцхверия М.М., Симонова А.Ю., и др. Коррекция нарушений параметров гомеостаза с помощью солевого энтерального раствора при острых отравлениях психофармакологическими препаратами // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020. Т. 9, № 4. С. 551–563. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-551-563

- 123.** Заривчатский М.Ф. Энтеральный путь поддержания и коррекции гомеостаза у хирургических больных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 1990. 41 с.
- 124.** Брюсов П.Г., Бутко Г.В. Энтеральная коррекция гемодинамики при массивной кровопотере // Вестник хирургии. 1998. № 1. С. 39–43.
- 125.** Booth I.P., Ferreira R.C., Desjeux J.F. Recommendations for composition of oral rehydration solution from the children of Europe. Report of an ESPGAN working group // *J Pediatr Gastroenterol*. 2010. Vol. 4, N 5. P. 108–114.
- 126.** Гальперин Ю.М., Лазарев П.И. Пищеварение и гомеостаз. Москва: Наука, 1986. 304 с.
- 127.** Авторское свидетельство на изобретение 1102571 СССР МПК4 А 61 В 10/00. Гальперин Ю.М., Баклыкова Н.М. Способ определения пригодности питательных смесей для энтерального питания. Заявка №2907093/28-13 от 02.04.1980. Опубликовано: 15.07.1984.
- 128.** Гальперин Ю.М., Ковальская К.С., Катковский Г.Б. Энтеральные инфузии мономерно-электролитных растворов при массивных кровопотерях // Хирургия. 1988. № 4. С. 75–80.
- 129.** Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.32.004. R.000813.03.22 от 17.03.2022 г.).
- 130.** Маткевич В.А. Кишечный лаваж. В кн.: Медицинская токсикология: национальное руководство / под ред. Е. А. Лужников. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 162–186.
- 131.** Ершова И.Б., Молчанова А.А., Черноусова С.Н., и др. Актуальность пероральной регидратации как естественного метода восполнения водно-солевого баланса организма // Здоровье ребёнка. 2012. Т. 8, № 43. С. 105–107. EDN: QZYPUT
- 132.** Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Высочина И.Л., и др. Современные принципы пероральной регидратации при лечении острых кишечных инфекций у детей // Здоровье ребёнка. 2012. Т. 2, № 37. С. 84–90. EDN: NKILWV
- 133.** Киселев В.В., Рык А.А., Алиев И.С. Энтеральная коррекция как компонент стартовой терапии энтерального питания у пациентов в ОРИТ. В кн.: Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2019): XVIII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Москва, 18–20 октября 2019 года. Москва: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2019. С. 130. EDN: TCDTMC

REFERENCES

- 1.** O'Horo JC, Harper EP, El Rafei A, et al. Efficacy of antitoxin therapy in treating patients with foodborne botulism: a systematic review and meta-analysis of cases, 1923–2016. *Clin Infect Dis*. 2017;66 Suppl. 1:S43–S56. doi: 10.1093/cid/cix815
- 2.** Nikiforov VV. *Botulism*. Saint Petersburg: Eco-Vector; 2024. 528 p. (In Russ.) doi: 10.17816/b.bot2023
- 3.** Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(2):1–30. doi: 10.15585/mmwr.rr7002a1
- 4.** Yu PA, Lin NH, Mahon BE, et al. Safety and improved clinical outcomes in patients treated with new equine-derived heptavalent botulinum antitoxin. *Clin Infect Dis*. 2017;66 Suppl. 1:S57–S64. doi: 10.1093/cid/cix816
- 5.** Zanetti G, Sikorra S, Rummel A, et al. Botulinum neurotoxin C mutants reveal different effects of syntaxin or SNAP-25 proteolysis on neuromuscular transmission. *PLoS Pathog*. 2017;13(8):e1006567. doi: 10.1371/journal.ppat.1006567
- 6.** Cohen LD, Zuchman R, Sorokina O, et al. Metabolic turnover of synaptic proteins: kinetics, interdependencies and implications for synaptic maintenance. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63191. doi: 10.1371/journal.pone.0063191
- 7.** Nikiforov VN, Nikiforov VV. *Botulism*. Leningrad: Meditsina; 1985. 199 p. (In Russ.)
- 8.** Van Ergmengem E. Ueber einen neuen anaëroben Bacillus und seine Beziehungen Zum Botulismus. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*. 1897;26:1–56. (In German)
- 9.** Antibotulinic serum type A, horse, purified concentrated liquid. Instructions for use [Internet]. Available from: https://www.vidal.ru/drugs/serum_antibotulinic_type_a_horse_purified_concentrated_liquid__31545 Accessed: 15 Jun 2024. (In Russ.)
- 10.** Package Insert — *Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G)* — (Equine) [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/media/85514/download> Accessed: 15 Jun 2024.
- 11.** Schussler E, Sobel J, Hsu J, et al. Allergic reactions to botulinum antitoxin: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2017;66 Suppl. 1:S65–S72. doi: 10.1093/cid/cix827.
- 12.** Lonati D, Schicchi A, Crevani M, et al. Foodborne botulism: clinical diagnosis and medical treatment. *Toxins*. 2020;12(8):509. doi: 10.3390/toxins12080509
- 13.** Pirazzini M, Rossetto O. Challenges in searching for therapeutics against botulinum neurotoxins. *Expert Opin Drug Discov*. 2017;12(5):497–510. doi: 10.1080/17460441.2017.1303476
- 14.** Nikolaeva IV, Gilmullina FS, Kazancev AY, Fatkullin BSh. The case of food botulism. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2022;27(6):360–367. doi: 10.17816/EID120021
- 15.** Tashpulatov ShA. *Comparative efficacy of homologous botulinum immunoglobulin and heterologous botulinum antiserum in varying severity of botulism* [dissertation abstract]. Moscow; 1985. 23 p. (In Russ.)
- 16.** Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, et al. Human botulinum immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med*. 2006;354(5):462–471. doi: 10.1056/NEJMoa051926
- 17.** Arnon SS. Creation and development of the public service orphan drug human botulinum immune globulin. *Pediatrics*. 2007;119(4):785–789. doi: 10.1542/peds.2006-0646
- 18.** Culler EE, Lögdberg EL. Albumin IVIG and derivatives. In: *Blood Banking and Transfusion Medicine*. 2nd ed. 2007. doi: 10.1016/B978-0-443-06981-9.X5001-7
- 19.** Rasetti-Escargueil C, Popoff MR. Antibodies and vaccines against botulinum toxins: available measures and novel approaches. *Toxins (Basel)*. 2019;11(9):528. doi: 10.3390/toxins11090528
- 20.** Van Horn NL, Street M. Infantile Botulism. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- 21.** Khouri JM, Motter RN, Arnon SS. Safety and immunogenicity of investigational recombinant botulinum vaccine, rBV A/B, in volunteers with pre-existing botulinum toxoid immunity. *Vaccine*. 2018;36(15):2041–2048. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.042

22. Matsumura T, Amatsu S, Misaki R, et al. Fully human monoclonal antibodies effectively neutralizing botulinum neurotoxin serotype B. *Toxins (Basel)*. 2020;12(5):302. doi: 10.3390/toxins12050302
23. Morris IG, Hatheway CL. Botulism in the U.S. 1979. *Infect Dis*. 1980;14(2):302–305.
24. Lewis GE Jr. Approaches to the prophylaxis, immunotherapy, and chemotherapy of botulism. In: Lewis GE Jr, editor. *Biomedical Aspects of Botulism*. New York: Academic Press; 1981. P. 261–270.
25. Nayak SU, Griffiss JM, McKenzie R, et al. Safety and Pharmacokinetics of XOMA 3AB, a Novel Mixture of Three Monoclonal Antibodies against Botulinum Toxin A. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5047–5053. doi: 10.1128/AAC.02830-14
26. Fan Y, Dong J, Lou J, et al. Monoclonal antibodies that inhibit the proteolytic activity of botulinum neurotoxin serotype/B. *Toxins (Basel)*. 2015;7(9):3405–3423. doi: 10.3390/toxins7093405
27. Fan Y, Garcia-Rodriguez C, Lou J, et al. A three monoclonal antibody combination potentially neutralizes multiple botulinum neurotoxin serotype F subtypes. *PLoS ONE*. 2017;12(3):e0174187. doi: 10.1371/journal.pone.0174187
28. Garcia-Rodriguez C, Razai A, Geren IN, et al. A Three Monoclonal Antibody Combination Potentially Neutralizes Multiple Botulinum Neurotoxin Serotype E Subtypes. *Toxins (Basel)*. 2018;10(3):105. doi: 10.3390/toxins10030105
29. Snow DM, Riling K, Kimbler A, et al. Safety and Pharmacokinetics of a Four Monoclonal Antibody Combination Against Botulinum C and D Neurotoxins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(12):e01270-19. doi: 10.1128/AAC.01270-19
30. Fan Y, Barash JR, Lou J, et al. Immunological characterization and neutralizing ability of monoclonal antibodies directed against botulinum neurotoxin type H. *J Infect Dis*. 2016;213(10):1606–1614. doi: 10.1093/infdis/jiv770
31. Maslanka SE, Luquez C, Dykes JK, et al. A Novel Botulinum Neurotoxin, Previously Reported as Serotype H, Has a Hybrid-Like Structure With Regions of Similarity to the Structures of Serotypes A and F and Is Neutralized With Serotype A Antitoxin. *J Infect Dis*. 2015;213(3):379–385. doi: 10.1093/infdis/jiv327
32. Snow DM, Cobb RR, Martinez J, et al. A Monoclonal Antibody Combination against both Serotypes A and B Botulinum Toxin Prevents Inhalational Botulism in a Guinea Pig Model. *Toxins (Basel)*. 2021;13(1):31. doi: 10.3390/toxins13010031
33. The Ministry of Health has authorized medical trials of a new drug for the treatment of botulism [Internet]. Available from: <https://www.interfax.ru/russia/968108> Accessed: 15 Jun 2024. (In Russ.)
34. Ambache N. The peripheral action of Cl. botulinum toxin. *J Physiol*. 1949;108(2):127–141.
35. Berg JM, John L, Tymoczko, et al. *Biochemistry*. 6th ed. 2006. P. 882–883.
36. Catterall WA. Structure and function of neuronal Ca²⁺ channels and their role in neurotransmitter release. *Cell Calcium*. 1998;24(5-6):307–323. doi: 10.1016/s0143-4160(98)90055-0
37. Shi YL, Wang ZF. Cure of experimental botulism and antibotulismic effect of tosendanin. *Acta Pharmacol Sin*. 2004;25(6):839–848.
38. Montecucco C, Papini E, Schiavo G. Bacterial protein toxins penetrate cells via a four-step mechanism. *FEBS Lett*. 1994;346(1):92–98. doi: 10.1016/0014-5793(94)00449-8
39. Shi YL, Hu Q. Progress on study of mechanism of botulinum neurotoxin action. *Progress in Biochemistry and Biophysics*. 1998;25(2):126–130.
40. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev*. 2000;80(2):717–766. doi: 10.1152/physrev.2000.80.2.717
41. Fujii N, Kimura K, Yokosawa N, et al. A zinc-protease specific domain in botulinum and tetanus neurotoxins. *Toxicol*. 1992;30(11):1486–1488. doi: 10.1016/0041-0101(92)90525-a
42. Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, et al. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature*. 1992;359(6398):832–835. doi: 10.1038/359832a0
43. Yamasaki S, Hu Y, Binz T, et al. Synaptobrevin/vesicle-associated membrane protein (VAMP) of *Aplysia californica*: structure and proteolysis by tetanus toxin and botulinum neurotoxins type D and F. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(11):4688–4692. doi: 10.1073/pnas.91.11.4688
44. Schiavo G, Shone CC, Rossetto O, et al. Botulinum neurotoxin serotype F is a zinc endopeptidase specific for VAMP/synaptobrevin. *J Biol Chem*. 1993;268(16):11516–11519.
45. Schiavo G, Malizio C, Trimble WS, et al. Botulinum G neurotoxin cleaves VAMP/synaptobrevin at a single Ala-Ala peptide bond. *J Biol Chem*. 1994;269(32):20213–20216.
46. Blasi J, Chapman ER, Link E, et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature*. 1993;365(6442):160–163. doi: 10.1038/365160a0
47. Binz T, Blasi J, Yamasaki S, et al. Proteolysis of SNAP-25 by types E and A botulinum neurotoxins. *J Biol Chem*. 1994;269(3):1617–1620.
48. Blasi J, Chapman ER, Yamasaki S, et al. Botulinum neurotoxin C1 blocks neurotransmitter release by means of cleaving HPC-1/syntaxin. *EMBO J*. 1993;12(12):4821–4828. doi: 10.1002/j.1460-2075.1993.tb06171.x
49. Cherington M, Ryan DW. Treatment of botulism with guanidine — Early neurophysiologic studies. *N Engl J Med*. 1970;282(4):195–197. doi: 10.1056/NEJM197001222820405
50. Puggiari M, Cherington M. Botulism and guanidine. Ten years later. *JAMA*. 1978;240(21):2276–2277. doi: 10.1001/jama.1978.03290210058027
51. Morrison VV. The influence of guanidine on the development of experimental botulinum intoxication. In: *Mechanisms of the infectious process and reactivity of the body*. Part 1. Saratov; 1980. P. 69–71. (In Russ.)
52. Morrison VV. Guanidine therapy for botulism. In: *Pathophysiology of the infectious process and allergies*. Saratov; 1981. P. 42–49. (In Russ.)
53. Sebald M, Jouglard J. Aspects actuels du botulisme. *Rev Prat*. 1977;27(3):173–180.
54. Kaplan JE, Davis LE, Narayan V, et al. Botulism, type A, and treatment with guanidine. *Ann Neurol*. 1979;6(1):69–71. doi: 10.1002/ana.410060117
55. Roblot P, Roblot F, Fauchère JL, et al. Retrospective study of 108 cases of botulism in Poitiers, France. *J Med Microbiol*. 1994;40(6):379–384. doi: 10.1099/00222615-40-6-379
56. Lundh H, Leander S, Thesleff S. Antagonism of the paralysis produced by botulinum toxin in the rat. The effects of tetraethylammonium, guanidine and 4-aminopyridine. *J Neurol Sci*. 1977;32(1):29–43. doi: 10.1016/0022-510x(77)90037-5
57. Bradford AB, Machamer JB, Russo TM, McNutt PM. 3,4-diaminopyridine reverses paralysis in botulinum neurotoxin-intoxicated diaphragms through two functionally distinct mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;341:77–86. doi: 10.1016/j.taap.2018.01.012

58. Siegel LS, Johnson-Winegar AD, Sellin LC. Effect of 3,4-diaminopyridine on the survival of mice injected with botulinum neu-rotoxin type A, B, E, or F. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1986;84(2):255–263. doi: 10.1016/0041-008x(86)90133-x
59. Mayorov AV, Willis B, Di Mola A, et al. Symptomatic relief of botulinum neurotoxin/a intoxication with aminopyridines: a new twist on an old molecule. *ACS Chem Biol*. 2010;5(12):1183–1191. doi: 10.1021/cb1002366
60. Adler M, Capacio B, Deshpande SS. Antagonism of botulinum toxin A-mediated muscle paralysis by 3, 4-diaminopyridine delivered via osmotic minipumps. *Toxicon*. 2000;38(10):1381–1388. doi: 10.1016/s0041-0101(99)00231-7
61. Thomsen RH, Wilson DF. Effects of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine on transmitter release at the neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983;227(1):260–265.
62. Meriney SD, Lacomis D. Reported direct aminopyridine effects on voltage-gated calcium channels is a high-dose pharmacological off-target effect of no clinical relevance. *J Biol Chem*. 2018;293(41):16100. doi: 10.1074/jbc.L118.005425
63. Delbono O, Kotsias BA. Relation between action potential duration and mechanical activity on rat diaphragm fibers. Effects of 3,4-diaminopyridine and tetraethylammonium. *Pflugers Arch*. 1987;410(4-5):394–400. doi: 10.1007/BF00586516
64. Lin-Shiau SY, Day SY, Fu WM. Use of ion channel blockers in studying the regulation of skeletal muscle contractions // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1991;344(6):691–697. doi: 10.1007/BF00174753
65. Sudhof TC, Rizo J. Synaptic vesicle exocytosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(12):a005637. doi: 10.1101/cshperspect.a005637
66. Lundh H, Thesleff S. The mode of action of 4-aminopyridines and guanidine on transmitter release from motor nerve terminals. *Eur J Pharmacol*. 1977;42(4):411–412. doi: 10.1016/0014-2999(77)90176-5
67. Sellin LC. The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction. *Med Biol*. 1981;59(1):11–20.
68. Qiao J, Hayes KC, Hsieh JT, C. et al. Effects of 4-aminopyridine on motor evoked potentials in patients with spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 1997;14(3):135–149. doi: 10.1089/neu.1997.14.135
69. Simpson LL. A preclinical evaluation of aminopyridines as putative therapeutic agents in the treatment of botulism. *Infect Immun*. 1986;52(3):858–862. doi: 10.1128/iai.52.3.858-862.1986
70. Adler M, Scovill J, Parker G, et al. Antagonism of botulinum toxin-induced muscle weakness by 3,4-diaminopyridine in rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations. *Toxicon*. 1995;33(4):527–537. doi: 10.1016/0041-0101(94)00183-9
71. Adler M, Macdonald DA, Sellin LC, Parker GW. Effect of 3,4-diaminopyridine on rat extensor digitorum longus muscle paralyzed by local injection of botulinum neurotoxin. *Toxicon*. 1996;34(2):237–249. doi: 10.1016/0041-0101(95)00127-1
72. Friggeri A, Marçon F, Marciniak S, et al. 3,4-Diaminopyridine may improve neuromuscular block during botulism. *Crit Care*. 2013;17(5):449. doi: 10.1186/cc12880
73. Davis LE, Johnson JK, Bicknell JM, et al. Human type A botulism and treatment with 3,4-diaminopyridine. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1992;32(7-8):379–383.
74. Dock M, Ben Ali A, Karras A, et al. Treatment of severe botulism with 3,4-diaminopyridine. *Presse Med*. 2002;31(13):601–602.
75. Oriot C, D'Aranda E, Castanier M, et al. One collective case of type A foodborne botulism in Corsica. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(8):752–754. doi: 10.3109/15563650.2011.606222
76. Ball AP, Hopkinson RB, Farrell ID, et al. Human botulism caused by *Clostridium botulinum* type E: the Birmingham outbreak. *Q J Med*. 1979;48(191):473–491.
77. Morrison VV, Kryzhanovskii GN. Effect of 4-aminopyridine on the development of experimental botulism. *Biull Eksp Biol Med*. 1985;100(10):445–447.
78. Morbiato L, Carli L, Johnson EA, et al. Neuromuscular paralysis and recovery in mice injected with botulinum neurotoxins A and C. *Eur J Neurosci*. 2007;25(9):2697–2704. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05529.x
79. Siegel LS, Price JI. Ineffectiveness of 3,4-diaminopyridine as a therapy for type C botulism. *Toxicon*. 1987;25(9):1015–1018. doi: 10.1016/0041-0101(87)90166-8
80. Harris TL, Wenthur CJ, Diego-Taboada A, et al. Lycopodium clavatum exine microcapsules enable safe oral delivery of 3,4-diaminopyridine for treatment of botulinum neurotoxin A intoxication. *Chem Commun (Camb)*. 2016;52(22):4187–4190. doi: 10.1039/c6cc00615a
81. Vazquez-Cintron E, Machamer J, Ondeck C, et al. Symptomatic treatment of botulism with a clinically approved small molecule. *JCI Insight*. 2020;5(2):e132891. doi: 10.1172/jci.insight.132891
82. Souayah N, Mehyar LS, Khan HM, et al. Trends in outcome and hospitalization charges of adult patients admitted with botulism in the United States. *Neuroepidemiology*. 2012;38(4):233–236. doi: 10.1159/000336354
83. Sanders DB. 3,4-Diaminopyridine (DAP) in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). *Ann N Y Acad Sci*. 1998;841:811–816. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11022.x
84. *Firdapse Prices, Coupons, Copay Cards & Patient Assistance* [Internet]. Available from: <https://www.drugs.com/price-guide/firdapse> Accessed: 15 Jun 2024.
85. Morris IG. Current trends in therapy of botulism in the United States. In: *Biomedical aspects of botulism*. New York: Acad. Press. Inc.; 1981. P. 317–326.
86. Neal KR, Dunbar EM. Improvement in bulbar weakness with guanoxan in type B botulism. *Lancet*. 1990;335(8700):1286–1287. doi: 10.1016/0140-6736(90)91360-m
87. Chang CC, Hsie TH, Chen SF, Liang HT. The structure of Chuanliansu. *Acta Chem Sin*. 1975;33:35–47.
88. Shu GX, Liang XT. A correction of the structure of Chuanliansu. *Acta Chim Sin*. 1980;38:196–198.
89. Shi YL. Toosendanin, a new presynaptic blocker: pharmacology, antibotulismic effect and as an antifeedant against insects. In: Chen Y.C., Yuan S.L., editors. *Study and Utility of Toxins*. Beijing: Science Press; 1998. P. 192–206. (In Chinese)
90. Shi YL, Wang WP, Liao CY, Chiu SH. Effect of toosendanin on the sensory inputs of chemoreceptor in the amyworm larval (*Mythimna Seperata*). *Acta Entomol Sin*. 1986;29:233–239.
91. Cip P, Jou J, Miao N. Efficacy of the treatment of botulism toxin poisoning of toosendanin. *Chem Abstr*. 1983;98(3):12662.
92. Shin J, Hsu K. Anti-botulismic effect of toosendanin and its facilitatory action on miniature and plate potentials. *Jpn J Physiol*. 1983;33(4):677–680. doi: 10.2170/jjphysiol.33.677
93. Zhong G., Cheu J., Ku J. Isolation of toosendanin from the aqueous extract of lark of media. *Chem Abstr*. 1981;95(20):175610.
94. Zhuo J, Gu J, Rou C, Zhao P. Study on toosendanin in dynamics in the lark of media toosendanin s. et z. *Chem Abstr*. 1981;95(23):200564.
95. Shi YL, Wang WP, Xu K. Electrophysiological analysis on the presynaptic blocking effects of toosendanin on neuromuscular transmission. *Acta Physiol Sin*. 1981;33:259–265.

96. Xu TH, Ding J, Shi YL. Toosendanin increases free-Ca(2+) concentration in NG108-15 cells via L-type Ca(2+) channels. *Acta Pharmacol Sin.* 2004;25(5):597–601.
97. Hu M, Xu M, Chen Y, et al. Therapeutic potential of toosendanin: Novel applications of an old ascaris repellent as a drug candidate. *Biomed Pharmacother.* 2023;167:115541. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115541
98. Zhou JY, Wang ZF, Ren XM, et al. Antagonism of botulinum toxin type A-induced cleavage of SNAP-25 in rat cerebral synaptosomes by toosendanin. *FEBS Lett.* 2003;555(2):375–379. doi: 10.1016/s0014-5793(03)01291-2
99. Li MF, Shi YL. Toosendanin inhibits pore formation of botulinum toxin type A at PC12 cell membrane. *Acta Pharmacol Sin.* 2006;27(1):66–70. doi: 10.1111/j.1745-7254.2006.00236.x
100. Sun S, Suresh S, Liu H, et al. Chapman, Receptor binding enables botulinum neurotoxin B to sense low pH for translocation channel assembly. *Cell Host Microbe.* 2011;10(3):237–247. doi: 10.1016/j.chom.2011.06.012
101. Zou J, Miao WY, Ding FH, et al. The effect of toosendanin on monkey botulism. *J Tradit Chin Med.* 1985;5(1):29–30.
102. Li PZ, Zou J, Miao WY, et al. Treatment of animals intoxicated by botulinum toxin with toosendanin. *Chin Tradit Herb Drugs.* 1982;13(6):28–33.
103. Shin J, Hsu K. Anti-botulism effect of toosendanin and its facilitatory action on mi niature and plate potentials. *Jpn J Physiol.* 1983;33(4):677–680. doi: 10.2170/jjphysiol.33.677
104. Chiu SF. Recent advances in research on botanical insecticides in China. In: Arnason JT, Philogene BJR., Morand P, editors. *Insecticides of Plant Origin.* Washington: American Chemical Society, 1989. P. 69–77.
105. Carpinella MC, Defago MT, Valladares G, Palacios SM. Anti-feedant and insecticide properties of a limonoid from *Melia azedarach* (Meliaceae) with potential use for pest management. *J Agric Food Chem.* 2003;51(2):369–374. doi: 10.1021/jf025811w
106. Zhang X, Wang XL, Feng JT. An innocuous insecticide, toosendanin. *Acta Northwe Uni Agricult Sin.* 1993;21:1–5.
107. Fritz LC, Atwood HL, Jahkomi SS. Ultrastructure of Lobster neuromuscular junction treated with black widow spider venom: correlation between ultrastructure and physiology. *J Neurocytol.* 1980;9(5):699–721. doi: 10.1007/BF01205034
108. Pumplun LW, Reese TS. Action of brown widow spider venom and botulinum toxin on the frog neuromuscular function examined with freeze-fracture technique. *J Physiol.* 1977;273(2):443–457. doi: 10.1113/jphysiol.1977.sp012103
109. Pumplun DW, Me Clure WO. The release of acetylcholine elicited by extracts of black widow spider glands: Studies using rat superior cervical ganglia and inhibitors of electrically stimulated release. *J Pharmacol Exp Ther.* 1977;20(1):312–319.
110. Clark AW, Huklbut WP, Mauro A. Changes in the fine structure of the frog caused by black widow spider venom. *J Cell Biol.* 1972;52(1):1–14. doi: 10.1083/jcb.52.1.1
111. Simpson LL. Ammonium chloride and methylamine hydrochloride antagonize clostridial neurotoxins. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983;225(3):546–552.
112. Anderson DC, King SC, Parsons SM. Proton gradient linkage to active uptake of [3H]acetylcholine by Torpedo electric organ synaptic vesicles. *Biochemistry.* 1982;21(13):3037–3043. doi: 10.1021/bi00256a001
113. Lukacs GL, Rotstein FD, Grinstein S. Phagosomal acidification is mediated by a vacuolar-type H⁺-ATPase in murine macrophages. *J Biol Chem.* 1990;265(34):21099–21107.
114. Sheridan RE. Protonophore antagonism of botulinum toxin in mouse muscle. *Toxicon.* 1996;34(8):849–855. doi: 10.1016/0041-0101(96)00040-2
115. Simpson LL. The interaction between aminoquinolines and presynaptically acting neurotoxins. *J Pharmacol Exp Ther.* 1982;222(1):43–48.
116. Deshpande SS, Sheridan RE, Adler M. Efficacy of certain quinolines as pharmacological antagonists in botulinum neurotoxin poisoning. *Toxicon.* 1997;35(3):433–445. doi: 10.1016/s0041-0101(96)00147-x
117. Deshpande SS, Sheridan RE, Adler M. A study of zinc-dependent metalloendopeptidase inhibitors as pharmacological antagonists in botulinum neurotoxin poisoning. *Toxicon.* 1995;33(4):551–557. doi: 10.1016/0041-0101(94)00188-e
118. Simpson LL, Coffield JA, Bakry N. Chelation of zinc antagonizes the neuromuscular blocking properties of the seven serotypes of botulinum neurotoxin as well as tetanus toxin. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;267(2):720–727.
119. Sheridan RE, Deshpande SS. Interactions between heavy metal chelators and botulinum neurotoxin at the neuromuscular junction. *Toxicon.* 1995;33(4):539–549. doi: 10.1016/0041-0101(94)00185-b
120. Burn JH. Evidence that acetylcholine releases noradrenaline in the sympathetic fibre. *J Pharm Pharmacol.* 1977;29(6):325–329. doi: 10.1111/j.2042-7158.1977.tb11329.x
121. Potskhveriya MM, Matkevich VA, Goldfarb YuS, et al. The program of enteral correction of homeostasis disorders and its effect on intestinal permeability in acute poisoning. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2022;14(1):45–57. doi: 10.23873/2074-0506-2022-14-1-45-57
122. Matkevich VA, Potskhveriya MM, Simonova AYU, et al. Management of disorders of homeostasis with saline enteral solution in acute poisoning with psychopharmacological drugs. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2020;9(4):551–563. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-551-563
123. Zarivchatsky MF. *The enteral way of maintaining and correcting homeostasis in surgical patients* [dissertation abstract]. Perm; 1990. 41 p. (In Russ.)
124. Bryusov PG, Butko GV. Enteral correction of hemodynamics in massive blood loss. *Vestnik khirurgii.* 1998;(1):39–43. (In Russ.)
125. Booth IP, Ferreira RC, Desjeux JF. Recommendations for composition of oral rehydration solution from the children of Europe. Report of an ESPGAN working group. *J Pediatr Gastroenterol.* 2010;4(5):108–114.
126. Galperin YuM, Lazarev PI. *Digestion and homeostasis.* Moscow: Nauka; 1986. 304 p. (In Russ.)
127. The copyright certificate for the invention 1102571 USSR MPK4 A 61 At 10/00. Galperin Yu.M., Baklykova N.M. *A method for determining the suitability of nutrient mixtures for enteral nutrition.* Application N 2907093/28-13 dated 04.02.1980. Published: 15.07.1984. (In Russ.)
128. Galperin YuM, Kovalskaya KS, Katkovsky GB. Enteral infusions of monomeric electrolyte solutions with massive blood loss. *Khirurgiya.* 1988;(4):75–80. (In Russ.)
129. *Certificate of state registration N RU.77.99.32.004. R.000813.03.22 dated 03.17.2022.* (In Russ.)

130. Matkevich VA. Intestinal lavage. In: Luzhnikov EA, editor. *Medical Toxicology* [national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. P. 162–186. (In Russ.)

131. Yershova IB, Mochalova AA, Chernousova SN, et al. Relevance of oral rehydration as a natural method of compensation of fluid and electrolyte balance in the body. *Zdorov'e rebenka*. 2012;8(43):105–107. (In Russ.) EDN: QZYPUT

132. Abaturov AYe, Gerasimenko ON, Vysochina IL. Modern principles of oral rehydration therapy in treatment of acute enteric

infections in children. *Zdorov'e rebenka*. 2012; 2(37):84–90. (In Russ.) EDN: NKILWV

133. Kiselev VV, Ryk AA, Aliyev IS. Enteral correction as a component of the initial therapy of enteral nutrition in patients in the ICU. In: *Forum of anesthesiologists and intensive care specialists of Russia (FARR-2019): XVIII Congress of the Federation of Anesthesiologists and Intensive Care Specialists, Moscow, October 18–20, 2019*. Moscow: Sankt-Peterburgskaya obshchestvennaya organizatsiya «Chelovek i ego zdorov'e»; 2019. P. 130. EDN: TCDTMC

ОБ АВТОРАХ

* **Никифоров Владимир Владимирович**, д-р мед. наук, профессор;

адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

ORCID: 0000-0002-2205-9674;

eLibrary SPIN: 9044-5289;

e-mail: v.v.nikiforov@gmail.com

Кожевникова Анастасия Владимировна;

ORCID: 0009-0009-2606-7071;

eLibrary SPIN: 7443-5512;

e-mail: ice1234@yandex.ru

Бургасова Ольга Александровна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-5486-0837;

eLibrary SPIN: 5103-0451;

e-mail: olgaburgasova@mail.ru

Антипят Наталья Александровна;

ORCID: 0000-0001-8578-2838;

eLibrary SPIN: 6105-6285;

e-mail: ikb@zdrav.mos.ru

AUTHORS' INFO

* **Vladimir V. Nikiforov**, MD, Dr. Sci. (Medicine),

Professor;

address: 1 Ostrovityanova st, Moscow, Russia, 117997;

ORCID: 0000-0002-2205-9674;

eLibrary SPIN: 9044-5289;

e-mail: v.v.nikiforov@gmail.com

Anastasia V. Kozhevnikova, MD;

ORCID: 0009-0009-2606-7071;

eLibrary SPIN: 7443-5512;

e-mail: ice1234@yandex.ru

Olga A. Burgasova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-5486-0837;

eLibrary SPIN: 5103-0451;

e-mail: olgaburgasova@mail.ru

Natalya A. Antipyat, MD;

ORCID: 0000-0001-8578-2838;

eLibrary SPIN: 6105-6285;

e-mail: ikb@zdrav.mos.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author