

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ МЕДИЦИНСКОЙ ЗАЩИТЫ ОТ ОТРАВЛЕНИЙ РИЦИНОМ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Степанов А.В., Мясников В.А., Никишин А.С.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный
научно-исследовательский испытательный институт военной медицины»*

*Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Российская
Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая д. 4*

Резюме. Рицин – токсин растительного происхождения, получаемый из семян клещевины обыкновенной (*Ricinus communis*). Относится к одним из самых смертельных соединений природного происхождения, особенно выражено проявляя свое биологическое действие при ингаляционном пути поступления. Рицин считается потенциальным биологическим агентом в связи с высокой доступностью и простотой производства. Клинические проявления легочной интоксикации рицином на экспериментальных биологических моделях тесно связаны с острым респираторным дистресс-синдромом, сопровождающимся усилением локальной продукции провоспалительных цитокинов в легких, массивной инфильтрацией нейтрофилами легочной ткани и выраженным отеком. В настоящее время единственной описанной стратегией экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения легочного рициноза в доклинических исследованиях является пассивная иммунизация антирициновыми антителами. При этом эффективность терапии зависит от степени специфичности антител и времени их введения относительно начала интоксикации. Учитывая отсутствие зарегистрированных препаратов специфической терапии острых отравлений рицином, в качестве перспективных направлений рассматривается также введение низкомолекулярных соединений, непосредственно взаимодействующих с токсином или ингибирующих его вне- и внутриклеточный транспорт. Настоящий обзор, посвящен новым стратегиям

лечения легочного рициноза с использованием современных средств специфической и неспецифической терапии, а также их различных комбинаций.

Ключевые слова: рицин, средства неспецифической терапии, острый респираторный дистресс-синдром, бронхоальвеолярный лаваж, медиаторы воспаления, антирициновые антитела

Для корреспонденции: Никишин Александр Сергеевич gniiivm_7@mil.ru

NEW STRATEGIES OF MEDICAL COUNTERMEASURES AGAINST RICIN POISONING: CURRENT ASPECTS AND FUTURE PROSPECTS

Stepanov A.V., Mjasnikov V.A., Nikishin A.S.

State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of Russia, 195043, Russian Federation, Saint Petersburg, Lesoparkovaya Str., 4

Abstract. Ricin is a phytotoxin derived from the castor oil seeds (*Ricinus communis*). It belongs to some of the most lethal naturally occurring compounds, particularly when inhaled. Ricin is a potential biological warfare due to a high availability and ease of production. Clinical manifestations of pulmonary ricin intoxication in experimental biological models are closely associated with acute respiratory distress-syndrome that was accompanied by an increase of the local proinflammatory cytokines' production in lungs, a massive neutrophil infiltration into the lung tissue, and a severe edema. Currently, the only specified strategy of post-exposure prophylaxis and early causal treatment of pulmonary ricinosis in preclinical studies is the passive immunization with antiricin antibodies. Moreover, the treatment efficacy depends on a degree of antibody specificity and timing of their administration relative to intoxication onset. Given the lack of marketed products for specific therapy of acute ricin poisoning, the administration of low-molecular compounds directly interacting with the toxin or inhibiting its extra- and intracellular transport is also considered a promising direction. This review is devoted to the new treatment

strategies for pulmonary ricinosis using the advanced specific and non-specific therapeutics, as well as their combinations.

Key words: ricin, non-specific therapeutics, acute respiratory distress-syndrome, bronchoalveolar lavage, inflammatory mediators, antiricin antibodies

ВВЕДЕНИЕ

Рицин представляет собой высокотоксичное соединение, относящееся к семейству белков, инактивирующих рибосомы II типа (РИБ). Токсин связывается с остатками галактозы на поверхности клетки посредством лектиновой субъединицы В (РТВ) и затем транспортируется в эндоплазматический ретикулум. Каталитически активная субъединица А (РТА) перемещается в цитоплазму и депуринизирует консервативный остаток аденина, расположенный в 28S рибосомальной РНК 60S субъединицы, что приводит к необратимому ингибированию синтеза белка и гибели клетки [1].

В современных классификациях потенциальных поражающих биологических агентов рицин отнесен к категории В и считается агентом биотерроризма из-за высокой доступности, простоты получения и возможности наработки в количествах необходимых для применения [2].

В настоящее время единой, эффективной и одобренной стратегии терапии поражений рицином не существует. Единственной описанной в доклинических исследованиях мерой экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения легочного рициноза считается пассивная иммунизация антирициновыми антителами [3, 4]. Полученные в последнее время данные свидетельствуют, что низкомолекулярные соединения, способные препятствовать либо ингибировать вне- и внутриклеточный транспорт токсина, также могут оказаться эффективными при отравлении. Помимо этого, совместное введение антирициновых антител с иммуномодулирующими препаратами позволяет нейтрализовать токсин и одновременно снизить тяжесть повреждения легких [5].

Проведенный анализ доступных информационных материалов посвящен современным вариантам терапии легочной интоксикации рицином с использованием антирициновых антител, модифицирующих интоксикацию препаратов или их комбинаций. Кроме того, в работе обобщены данные, посвященные скринингу препаратов-кандидатов для комбинированной терапии острых отравлений рицином.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Цитотоксичность, индуцированная рицином, и патофизиология легочного рициноза

Общеизвестно, что лучшее понимание механизмов, лежащих в основе любого патологического процесса, помогает в разработке эффективных методов противодействия. Не исключение в этом плане и легочной рициноз. К настоящему времени накоплен достаточно обширный экспериментальный материал, позволяющий объективно представить возникновение и развитие легочной интоксикации рицином, полученный на грызунах, свиньях и приматах [3]. Легочной рициноз ограничен легкими и проявляется интерстициальной пневмонией, сопровождаемой массивной инфильтрацией нейтрофилами, периваскулярным и альвеолярным отеком, отложением фибрина, кровоизлияниями и диффузным массивным некрозом эпителия дыхательных путей, затрагивающим все доли легких. Следствием этих изменений служит дыхательная недостаточность и смертельный исход [3]. В исследованиях на свиньях показано, что патологический процесс, развившийся в результате ингаляционного воздействия рикцина, по клиническим проявлениям соответствует острому респираторному дистресс-синдрому [6].

Вне зависимости от экспериментальной модели развитие легочного рициноза сопровождается локальным провоспалительным цитокиновым штормом, предшествующим массивной инфильтрации нейтрофилами и повышенной сосудистой проницаемости [5].

Конечным результатом действия рицина в клетке выступает прекращение синтеза белка, что приводит к активации нескольких сигнальных путей, которые, в свою очередь, могут модулировать реакции многих органов и систем организма [1]. При этом, усиливаются воспалительные реакции и повреждения, индуцируемые собственно пораженным организмом, что приводит к «порочному кругу» течения патологического процесса.

Воздействие рицина на рибосомы способствует активации провоспалительного сигнального пути, именуемого «реакцией на риботоксический стресс». Активируются C-Jun N-концевые киназы (JNK) и p38 компоненты воспаления, которые увеличивают выработку провоспалительных цитокинов и вызывают опосредованную апоптозом гибель клеток. Еще одним критическим медиатором «реакции на риботоксический стресс» считается рибосом-ассоциированная РНК-зависимая протеинкиназа, индуцирующая выработку JNK и p38 [7]. Дополнительным сигнальным путем в реакции на стресс, вызванной рицином, служит активация ядерного фактора каппа В (NF- κ B), способствующего экспрессии провоспалительных генов, тем самым приводя к развитию легочного рициноза, что подтверждено исследованиями на мышах, подвергшихся интратрахеальному воздействию токсина [8].

Одним из отличительных признаков воздействия рицина на легкие выступает ярко выраженная местная воспалительная реакция. При этом инфламмасома NLRP3 способствует расщеплению про-ИЛ-1 β до активного ИЛ-1 β каспазой-1, что существенно влияет на инфильтрацию нейтрофилами и развитие повреждения [9].

Воспаление, в частности, инфильтрация нейтрофилами легких и последующее образование отека, инициируется макрофагозависимой передачей сигналов ИЛ-1 β у мышей, подвергшихся интратрахеальному воздействию рицина. При этом, первичная выработка ИЛ-1 β имеет решающее значение для развития повреждения легких, поскольку его истощение ослабляет

воспаление, а также нейтрофильную инфильтрацию. Помимо ИЛ-1 β в легочной ткани под влиянием рицина выявляются и другие провоспалительные цитокины и медиаторы повреждения, в частности, фактор некроза опухоли α (ФНО α), выступающий основным посредником нейтрофилзависимой сосудистой гиперпроницаемости, играющей ключевую роль в развитии патологии легких, включая ОРДС [8]. Помимо этого, в бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) мышей, отравленных рицином, также определяли ИЛ-6, рассматриваемый как ранний биомаркер острого повреждения легких и прогностический маркер смертельного исхода, действующий в качестве основного провоспалительного медиатора для индукции реакции острой фазы, приводящей к широкому спектру эффектов, включая активацию лейкоцитов. После интраназального введения мышам рицина в БАЛЖ обнаруживали такие медиаторы воспаления, как секреторная фосфолипаза A2, фактор роста эндотелиальных сосудов, матрикс-металлопротеиназа-9 и ксантиноксидаза [8].

Индукция апоптоза после интоксикации рицином показана на различных клеточных культурах, включая эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и макрофаги [10]. Установлено, что этот эффект связан с расщеплением каспазы-3, чему может противодействовать антиапоптотический белок Bcl-2. Кроме того, высказано предположение, что инициированный рицином апоптоз опосредован активацией p38 и связан с продукцией ФНО α . Также установлено, что перераспределение ионов цинка внутри клеток происходит на ранних стадиях индуцированного токсином апоптоза и добавление в этих условиях к клеткам экзогенного цинка может уменьшить апоптоз путем ингибирования каспаз 3, 6 и 9, не влияя на синтез белка. Риксин стимулирует морфологические изменения в эндотелиальных клетках, способствуя их округлению и образованию межклеточных промежутков, что приводит к прохождению молекул через клеточный монослой *in vitro*. Эти изменения предшествуют ингибированию синтеза белка и опосредуют развитие отека [8].

Современные направления терапии отравлений рицином

В настоящее время клинически одобренной стратегии лечения отравлений риботоксинами не существует. Доклинические исследования показывают, что использование неспецифических средств – антирициновых препаратов, блокирующих кинетику токсина на различных этапах развития токсического процесса, способно обеспечить защиту от ингаляционного отравления только при их профилактическом либо экстренном профилактическом применении. В терапевтических целях для получения значимых показателей выживаемости с клинической точки зрения единственной эффективной контрмерой выступает специфическая терапия на основе антител к рицину. При этом, комбинация антирициновых антител с неспецифическими средствами теоретически способна улучшить суммарную защитную эффективность по сравнению с изолированным использованием только специфических средств.

Анализ доступных информационных материалов позволил выделить следующие перспективные направления развития средств медицинской защиты от отравлений рицином: использование антирициновых антител; применение препаратов, модифицирующих заболевание (противовоспалительные препараты); введение неспецифических антирициновых препаратов. Важно отметить, что эти стратегии могут оказаться эффективными как при легочном, так и при энтеральных отравлениях.

В настоящее время получены варианты антител, эффективно блокирующие различные стадии взаимодействия рицина с клетками организма. Например, антитела, направленные против РТВ, предотвращают прикрепление токсина к цитоплазматической мембране и, таким образом, ингибируют его способность к трансмембранному транспорту. Антитела, против других эпитопов, расположенных либо на РТА, либо на субъединице В рицина, могут нарушать его способность взаимодействовать с белками, участвующими в ретроградном транспорте РТА. Антитела против каталитической субъединицы успешно ингибировали активность рицина в реакции нейтрализации *in vitro*, а также оказались эффективными при исследовании *in vivo* в опытах

на беспородных мышах. Однако, поскольку была установлена диссоциация антител от молекулы РТА в процессе ретроградного переноса, возможно предположить, что нейтрализация определяется и другими механизмами [11].

С учетом существующих современных методических подходов к индикации и идентификации рицина можно заключить, что отправной точкой для начала лечения острого отравления будет обнаружение токсина в пробах биологического материала (не ранее 12–24 ч после воздействия). В этой связи, эффективность защиты большинства препаратов на основе антирициновых антител резко снижается, так как пик эффективности их применения приходится на первые 6 – 12 ч после воздействия. Поэтому совершенствование терапевтической стратегии при интоксикации рицином необходимо осуществлять по двум основным направлениям: модернизация средств и способов индикации токсина и повышение эффективности специфических и неспецифических антирициновых препаратов. В первом случае основные усилия должны быть направлены на повышение экспрессности и чувствительности средств специфической индикации рицина. Развитие второго вектора – на интенсификацию разработки стратегии комбинированного применения антирициновых антител с различными лекарственными средствами, причем уже сейчас в экспериментальных условиях удаётся достигнуть положительного эффекта при использовании такого подхода, начиная с 24 ч после воздействия [12, 13, 14, 15].

В настоящее время существует мнение, что антитела к рицину будут неэффективны при их введении после поступления токсина в клетку, но средства неспецифической терапии (низкомолекулярные соединения), обладающие способностью проникать в неё, могут оказаться эффективными в такой ситуации [1].

На сегодняшний день накоплено большое количество сведений относительно низкомолекулярных ингибиторов рицина. Механизмы действия подобных соединений разнообразны, они нацелены на различные клеточные

пути распространения токсина, например, связывание с мембраной, внутриклеточный транспорт и активный центр ферментативной субъединицы. Вместе с тем, нельзя не учитывать определенные ограничения, которые могут возникнуть в результате их возможного клинического использования, к числу которых следует отнести: вопросы безопасности, водорастворимость, всасывания в желудочно-кишечном тракте при пероральном применении.

К средствам неспецифической терапии, способным ингибировать рицин внутри клеток относят: вещества, связывающие РТВ (производные гликофинголипидов, лактозы и галактозы); блокаторы эндоцитоза (цитохалазин D, колхицин, NaN₃); блокаторы ретроградного транспорта (аторвастатин, брефелдин A, мансонон D, бензилалкоголь и др.); ингибиторы восстановительной активации (ауранофин, бацитрацин) и ингибиторы активного центра субъединицы РТА в целом (на основе пурин-птерина и пиримидина, 4-фторфенилметил-2-(фуран-2-ил)хинолон-4-карбоксилат, аптамеры, блокаторы взаимодействия РИБ- α -сарцин/рициновый контур, байкалин) [16]. При этом, многие ингибиторы его активности могут одновременно реализовывать свое действие по различным описанным механизмам [8, 17].

Вышеизложенные факты позволяют предположить, что положительный терапевтический результат может быть достигнут при комбинированном лечении несколькими неспецифическими препаратами. Например, применение ауранофина при интоксикации рицином основано на данных о его ингибирующей активности как в отношении передачи сигналов NF- κ B, так и в отношении тиоредоксиредуктазы, однако препарат повышает чувствительность клеток к повреждению, опосредованному окислительным стрессом. Следовательно, можно допустить, что совместное назначение с антиоксидантными средствами позволит улучшить результаты лечения ауранофином.

Ингибирование NF- κ B *in vitro* снижает уровни ряда провоспалительных медиаторов, но не ИЛ-6. Поэтому перспективным представляется введение

препаратов, вызывающих комбинированное ингибирование как NF- κ B и ИЛ-6, так и NF- κ B и ФНО α .

Одним из направлений терапии острых отравлений рицином может выступать одновременное применение антитоксина с различными противовоспалительными препаратами. В исследовании Y. Gal [18] показано, что совместное использование антирициновых антител и доксициклина даже спустя 24 ч после ингаляционного отравления мышей способствовало увеличению показателя выживаемости по сравнению с изолированным введением препаратов. Помимо этого, отмечено, что доксициклин значительно снижал уровень провоспалительных цитокинов и медиаторов повреждения в БАЛЖ отравленных животных.

Не менее эффективной может оказаться комбинация антирициновых антител с ципрофлоксацином. Последний помимо антибактериальной активности обладает мощным иммуномодулирующим действием, что в основном связано со снижением синтеза провоспалительных цитокинов. Установлено [18], что применение ципрофлоксацина и антител улучшало выживаемость за счет уменьшения инфильтрации нейтрофилами и отека. Причем, в БАЛЖ мышей, пораженных рицином, под влиянием ципрофлоксацина уровни ИЛ-6 снижались примерно на 90 %, в то же время наблюдалось выраженное повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Одновременно с этим были снижены и уровни маркеров повреждения под влиянием ципрофлоксацина. Можно высказать предположение, что рицин в силу своей высокой воспалительной способности постоянно стимулирует острые воспалительные реакции, которые доксициклин или ципрофлоксацин при изолированном применении предотвратить не способны, чего не происходит, если эти препараты применяются на фоне антител, которые блокируют рицин и тем самым не позволяют в полной мере реализоваться потенциалу его провоспалительного действия.

В настоящее время апробируются и другие комбинации антирициновых антител с противовоспалительными средствами, в частности с дексаметазоном, однако получаемые результаты противоречивы. В тоже время высказано предположение о перспективности добавления к комбинации антитела-доксциклин (ципрофлоксацин) дексаметазона с целью получения уникальной защитной композиции, блокирующей практически все известные звенья развития токсического процесса при остром отравлении рицином, однако эта гипотеза требует проверки.

Таким образом, в своей совокупности комбинированное применение антирициновых антител с лекарственными препаратами иного неспецифического механизма действия в настоящее время представляет собой наилучший подход для лечения острого отравления токсином, а также является актуальным направлением в системе оказания медицинской помощи пострадавшим.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чепур С.В., Аль-Шехадат Р.И., Гоголевский А.С. и др. Молекулярные аспекты цитотоксичности рицина. Medline.ru. 2021; 22: 271–292.
2. Bolt H.M., Hengstler J.G. Ricin: an ancient toxicant, but still an evergreen. Arch. Toxicol. 2023; 97(4): 909–911.
3. Stoll A., Shenton D.P., Green A.C. et al. Comparative aspects of ricin toxicity by inhalation. Toxins. 2023; 15(4): 281. Available at: <http://ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC10145923>.
4. Noy-Porat T., Alcalay R., Epstein E., et al. Extended therapeutic window for post-exposure treatment of ricin intoxication conferred by the use of high-affinity antibodies. Toxicon. 2017; 127: 100–105.
5. Botelho F.D., Franca T.C.C., Laplante S.R. The search for antidotes against ricin. Mini-Rev. Med. Chem. 2024; 23: 12–25.

6. Katalan S., Falach R., Rosner A., et al. A novel swine model of ricin-induced acute respiratory distress syndrome. *Dis Model. Mech.* 2017; 10: 173–183.
7. Jandhyala D.M., Wong J., Mantis N.J., et al. A novel zak knockout mouse with a defective ribotoxic stress response. *Toxins*. 2016; 8(9): 259. Available at: <https://doi.org/10.3390/toxins8090259>.
8. Gal Y., Mazor O., Falach R. et al. Treatments for pulmonary ricin intoxication: current aspects and future prospects. *Toxins*. 2017; 9(10): 311–321.
9. Lindauer M., Wong J., Magnum B. Ricin toxin activates the NALP3 inflammasome. *Toxins (Basel)*. 2010; 2 (6): 1500–1514.
10. Sapoznikov A., Falach R., Mazor O., et al. Diverse profiles of ricin-cell interactions in the lung following intranasal exposure to ricin. *Toxins (Basel)*. 2015; 7(11): 4817–4831.
11. Respaud R., Marchand D., Pelat T., et al. Development of a drug delivery system for efficient alveolar delivery of a neutralizing monoclonal antibody to treat pulmonary intoxication to ricin. *J. Control. Release*. 2016; 234: 21–32.
12. Rider P., Carmi Y., Cohen I. Biologics for targeting inflammatory cytokines, clinical uses, and limitations. *Int. J. Cell Biol.* 2016; 2016: 9259646. Available at: <https://doi.org/10.1155/2016/9259646>.
13. Fahmi A.N., Shehatou G.S., Shebl A.M., Salem H.A. Febuxostat protects rats against lipopolysaccharide-induced lung inflammation in a dose-dependent manner. *N/Sch. Arch. Pharmacol.* 2016; 389(3): 269–278. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1202-6>.
14. Dyer P.D., Kotha A.K., Gollings A.S., et al. An in vitro evaluation of epigallocatechin gallate (egcg) as a biocompatible inhibitor of ricin toxin. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1860: 1541–1550.
15. Shah N.G., Tulapurkar M.E., Ramarathnam A., et al. Novel noncatalytic substrate-selective p38alpha-specific mapk inhibitors with endothelial-stabilizing and anti-inflammatory activity. *J. Immunol.* 2017; 198(8): 3296–3306.

16. Simm R., Kvalvaag A.S., van Deurs B., et al. Benzyl alcohol induces a reversible fragmentation of the golgi apparatus and inhibits membrane trafficking between endosomes and the trans-golgi network. *Exp. Cell Res.* 2017; 357(1): 67–78.
17. Gopalakrishnakone P., Balali-Mood M., Llewellyn L. *Biological toxins and bioterrorism*. Springer: Netherlands. 2015.
18. Gal Y., Mazor O., Alcalay R. et al. Antibody/doxycycline combined therapy for pulmonary ricinosis: attenuation of inflammation improves survival of ricin-intoxicated mice. *Toxicol Rep.* 2014; 1: 496–504.

REFERENCES

1. Chepur S.V., Al-Shekhadat R.I., Gogolevsky A.S. et al. Molecular aspects of cytotoxicity of ricin. *Medline.ru.* 2021; 22: 271–292.
2. Bolt H.M., Hengstler J.G. Ricin: an ancient toxicant, but still an evergreen. *Arch. Toxicol.* 2023; 97(4): 909–911.
3. Stoll A., Shenton D.P., Green A.C. et al. Comparative aspects of ricin toxicity by inhalation. *Toxins.* 2023; 15(4): 281. Available at: <http://ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC10145923>.
4. Noy-Porat T., Alcalay R., Epstein E., et al. Extended therapeutic window for post-exposure treatment of ricin intoxication conferred by the use of high-affinity antibodies. *Toxicon.* 2017; 127: 100–105.
5. Botelho F.D., Franca T.C.C., Laplante S.R. The search for antidotes against ricin. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2024; 23: 12–25.
6. Katalan S., Falach R., Rosner A., et al. A novel swine model of ricin-induced acute respiratory distress syndrome. *Dis Model. Mech.* 2017; 10: 173–183.
7. Jandhyala D.M., Wong J., Mantis N.J., et al. A novel zak knockout mouse with a defective ribotoxic stress response. *Toxins.* 2016; 8(9): 259. Available at: <https://doi.org/10.3390/toxins8090259>.
8. Gal Y., Mazor O., Falach R. et al. Treatments for pulmonary ricin intoxication: current aspects and future prospects. *Toxins.* 2017; 9(10): 311–321.

9. Lindauer M., Wong J., Magnum B. Ricin toxin activates the NALP3 inflammasome. *Toxins (Basel)*. 2010; 2 (6): 1500–1514.
10. Sapoznikov A., Falach R., Mazor O., et al. Diverse profiles of ricin-cell interactions in the lung following intranasal exposure to ricin. *Toxins (Basel)*. 2015; 7(11): 4817–4831.
11. Respaud R., Marchand D., Pelat T., et al. Development of a drug delivery system for efficient alveolar delivery of a neutralizing monoclonal antibody to treat pulmonary intoxication to ricin. *J. Control. Release*. 2016; 234: 21–32.
12. Rider P., Carmi Y., Cohen I. Biologics for targeting inflammatory cytokines, clinical uses, and limitations. *Int. J. Cell Biol*. 2016; 2016: 9259646. Available at: <https://doi.org/10.1155/2016/9259646>.
13. Fahmi A.N., Shehatou G.S., Shebl A.M., Salem H.A. Febuxostat protects rats against lipopolysaccharide-induced lung inflammation in a dose-dependent manner. *N/Sch. Arch. Pharmacol*. 2016; 389(3): 269–278. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1202-6>.
14. Dyer P.D., Kotha A.K., Gollings A.S., et al. An in vitro evaluation of epigallocatechin gallate (egcg) as a biocompatible inhibitor of ricin toxin. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1860: 1541–1550.
15. Shah N.G., Tulapurkar M.E., Ramarathnam A., et al. Novel noncatalytic substrate-selective p38alpha-specific mapk inhibitors with endothelial-stabilizing and anti-inflammatory activity. *J. Immunol*. 2017; 198(8): 3296–3306.
16. Simm R., Kvalvaag A.S., van Deurs B., et al. Benzyl alcohol induces a reversible fragmentation of the golgi apparatus and inhibits membrane trafficking between endosomes and the trans-golgi network. *Exp. Cell Res*. 2017; 357(1): 67–78.
17. Gopalakrishnakone P., Balali-Mood M., Llewellyn L. *Biological toxins and bioterrorism*. Springer: Netherlands. 2015.
18. Gal Y., Mazor O., Alcalay R. et al. Antibody/doxycycline combined therapy for pulmonary ricinosis: attenuation of inflammation improves survival of ricin-intoxicated mice. *Toxicol Rep*. 2014; 1: 496–504.