

ЧИТАЛЬНЫЙ
ЗАЛ

Б.Н.ОРЛОВ.
И.А.ВАЛЬЦЕВА

ЯДЫ ЗМЕЙ

*(токсикологические,
биохимические
и патофизиологические
аспекты)*

Издательство
«Медицина» УзССР
Ташкент 1977

615.9
О-66У
УДК 615.919



Орлов Б. Н. и Вальцева И. А.

Яды змей (токсикологические, биохимические и патофизиологические аспекты), Т., «Медицина», 1977.

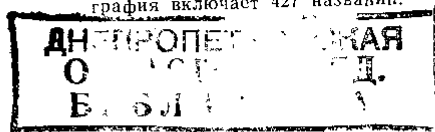
252 с.

1 Соавт.

В монографии освещаются современное состояние экспериментального изучения змеиных ядов, биологическое и медицинское значение проблемы, суммируются сведения мировой литературы по токсикологии, биохимии змеиных ядов и патофизиологическим основам их действия на организм. Большое внимание уделяется лечебному использованию ядов змей, а также мерам помощи при отравлениях этими токсинами.

Книга рассчитана на биологов разных специальностей, токсикологов, фармакологов, патофизиологов, студентов биологических и медицинских вузов.

Содержит 29 таблиц, 37 рисунков, библиография включает 427 названий.



615.9

50700—60

0 М354(06)—77

письмо-заказ 8—2 КТ

© Издательство «Медицина» УзССР, 1977.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемая вниманию читателей монография — первая в отечественной литературе по токсикологии, биохимии змеиных ядов и патофизиологическим основам их действия на организм. Кроме широкого охвата данных мировой литературы (преимущественно за последние 10 лет), приведено большое количество собственных исследований, выполненных на высоком методическом и научном уровне с использованием современных методических средств (электрофизиологические методы, электронная микроскопия и др.).

Появление книги следует считать весьма своевременным, поскольку во всем мире возрос интерес к экспериментальному и клиническому исследованию рассматриваемой проблемы, а обобщающих работ очень мало.

Несомненное достоинство книги состоит в том, что в ней удачно сочетается глубокий анализ теоретических вопросов и проблем, имеющих важное значение для медицинской практики. Большое внимание авторы уделяют лечебному использованию ядов змей, а также мерам помощи при отравлении этими токсинами.

Читателя, несомненно, заинтересуют разделы книги,

где излагаются новые аспекты использования ядов змей и их компонентов для решения задач в области молекулярной биологии и других дисциплин.

Можно с уверенностью сказать, что монография принесет несомненную пользу специалистам разного профиля: биологам, физиологам, биохимикам, фармакологам, патофизиологам, врачам и всем тем, кто интересуется токсинами животного происхождения.

*Заслуженный деятель науки РСФСР,
член-корр. АМН СССР,
профессор Ф. Ф. ТАЛЫЗИН*



ВВЕДЕНИЕ

Змеиные яды являются уникальной по химическому составу и физиологическому действию группой биологически активных соединений. Токсические и лечебные свойства их известны человечеству с древнейших времен. Долгое время интерес к изучению этих ядовитых продуктов ограничивался потребностями медицинской практики. Большая часть работ была посвящена описанию клинической картины отравления, изысканию методов специфической и неспецифической терапии, а также использованию ядов змей и их препаратов в качестве лечебных средств. Рациональное применение змеиных ядов в медицинской практике невозможно без экспериментального изучения и теоретического обоснования сущности реакций, развивающихся в организме в ответ на введение того или иного яда. Исследование конкретных механизмов действия на организм ядов змей необходимо для создания научно обоснованных методов лечения.

По данным ВОЗ, от одних только укусов ядовитых змей ежегодно страдает около 500 000 человек, из них 40 тысяч погибают (Swargoop, Grab, 1954). Только в Индии число пострадавших ежегодно составляет до 100 000 человек, из них погибают около 15% (Ahuja, Gurkirpal, 1954). В Бразилии ежегодно бывает укушено ядовитыми змеями до 23 000 человек, из них 4800 (26,6%) погибают (Büchere, 1951), в США — около 45 тысяч.

На территории СССР обитает 10 видов ядовитых змей, из которых самыми опасными являются среднеазиатская кобра (*Naja naja oxiana* Eich.) и гюрза (*Vipera lebetina* L.). Остальные 8 видов, являясь сравнительно менее ядовитыми, опасны своей многочисленностью в ряде районов страны (некоторые виды гадюк), а также особенностью поведения (эфа — *Echis carinatus* Shneid).

В нашей стране ежегодно отмечается около 150 случаев укусов ядовитыми змеями (А. Г. Банников и Н. Н. Дроздов, 1967). По данным Н. М. Султанова (1963), только в Нахичеванской городской больнице за 1946—1960 гг. было зарегистрировано 233 случая укуса ядовитыми змеями. За 1958—1959 гг. в Нахичеванской АССР от укусов змей погибло 980 сельскохозяйственных и домашних животных.

От укусов змей страдает население не только областей с теплым климатом, но и с умеренным и даже холодным. Так, нередко случаи укусов ядовитыми змеями на Дальнем Востоке (А. А. Емельянов, 1929), на Урале и в Западной Сибири (В. И. Каманин, 1938; Н. Я. Чистяков, 1941; В. И. Парменов, 1941), в Ленинградской области (М. Г. Шрайбер и Т. А. Малюгина, 1936; М. Ф. Амбросовский, 1938) и других областях СССР.

О. П. Богданов, Г. И. Ишунин и С. А. Шепилов (1966) отмечают, что в Узбекистане гибель скота от укусов ядовитых змей — явление довольно частое. Было установлено, что большая часть животных пала от укусов эфы, довольно многочисленной на пастбищах.

С 1962 по 1971 гг. в различных районах Туркмении отмечено 22 случая укуса ядовитыми змеями; 11 человек погибли (С. Шаммаков, Ч. Атаев, 1972).

Люди и животные чаще всего погибают в мае—сентябре, то есть в то время, когда змеи наиболее активны.

Лечебные мероприятия, применяемые при отравлении змеиными ядами, весьма разнообразны, и сущность явлений, наблюдающихся при отравлениях, разные авторы истолковывают различно. Поэтому в литературе имеются противоречивые рекомендации и указания о способах лечения. Недостаточная разработка вопроса о механизмах отравляющего действия змеиных ядов часто не позволяет практическим врачам быстро и эффективно облегчить состояние пострадавшего. В ряде случаев принимается во внимание только внешняя картина отравления, и клиническая помощь ограничивается симптоматическими средствами без учета специфики действия того

или иного яда на жизненно важные системы организма.

Следует отметить, что змеиные яды оказывают сильное токсическое действие только в летальных или сублетальных дозах. Небольшие дозы яда, как правило, никаких клинических проявлений отравления не вызывают и издавна используются практической медициной при лечении многих тяжелых болезней. В настоящее время лечебные свойства змеиных ядов ни у кого не вызывают сомнений. Однако их терапевтическое применение часто проводится эмпирически без достаточного теоретического обоснования, что влечет за собой ошибки. Не приходится доказывать, что эффективное использование змеиных ядов в клинике должно опираться на глубокое знание их состава и свойств и в первую очередь на экспериментальные исследования, которые должны вскрыть физиологическую природу и механизмы действия этих ядовитых веществ и помочь практическим врачам научно обоснованно применять яды в терапевтических целях.

В последние годы резко возрос интерес к зоотоксинам, в частности к змеиным ядам, в связи с получением из них в чистом виде ряда компонентов, которые, как показали дальнейшие исследования, обладают высокоспецифичным действием на определенные биологические структуры. Это обстоятельство привлекло к себе внимание широкого круга специалистов различного профиля (биологов, медиков, химиков) и способствовало успешному применению зоотоксинов и их фракций для изучения организации и функционирования биосистем. В качестве примера можно указать на использование нейротоксинов яда кобр для связывания, выделения и изучения холинорецепторов (Л. Г. Магазаник с соавт., 1974; Changeux et al., 1970, и др.), применение цитотоксических фракций яда кобры для изучения различий в функциональной архитектуре мембран нормальных и опухолевых клеток (Bragança, 1971) и т. п.

Мы поставили цель осветить современное состояние экспериментального изучения змеиных ядов, вскрыть основы патофизиологических механизмов их действия на важнейшие функциональные системы организма, показать общепатологическое и медицинское значение проблемы. Были использованы обширные собственные экспериментальные материалы, накопленные авторами за последние 15 лет, работы советских и зарубежных исследователей. При этом главное внимание уделяется ядам змей, распространенных на территории нашей страны.



ГЛАВА

I



ОБЩИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЗМЕИНЫХ ЯДОВ

ХАРАКТЕРИСТИКА КАРТИНЫ ОТРАВЛЕНИЯ ЗМЕИНЫМИ ЯДАМИ

Известно, что яды змей способны поражать основные интегрирующие системы организма: кровь и нервную систему. Некоторые яды (гадюк) воздействуют преимущественно на кровь и сосуды, а при отравлении другими ядами (аспидовых и морских змей) на первый план выступают симптомы поражения нервной системы. Поэтому первую группу ядов стали относить к геморрагическим, или гематотропным, а вторую — к нейротоксическим, или нейротропным (Е. Н. Павловский, 1950; С. В. Пигулевский, 1961, 1966; И. А. Вальцева, 1969; Ф. Ф. Талызин, 1970, и др.). Однако такое разделение в определенной мере является условным, поскольку, например, такой типичный нейротропный яд, каким является яд кобры, способен оказывать прямое сильное влияние и на систему крови. С другой стороны, трудно представить изменения в системе крови при действии геморрагических ядов без нарушения функций нервной системы. Нам кажется, что можно говорить о преимущественном влиянии того или иного яда на нервную систему или кровь, только учитывая конкретные условия (количество введенного яда, место и способ введения, время наблюдения и т. п.). Однако картина отравления при укусах различными видами змей имеет характерные особенности.

По современным представлениям лишь отдельные составные компоненты ядов змей ответственны за их токсические свойства (З. С. Баркаган, 1973 и др.).

При отравлении ядами гадюк и гремучих змей картина интоксикации формируется в основном под влиянием компонентов, обладающих протеазным и гемокоагулирующим действием. Именно под их влиянием возникает геморрагический отек и некроз тканей в зоне инокуля-



Рис. 1. Образование геморрагических пузырей после укуса змеи из семейства гадюковых (по М. Н. Султанову, 1968).

ции, а также общая реакция (рис. 1, 2). По мнению З. С. Баркагана, в патогенезе и клинике интоксикации ядами гадюк важное место принадлежит шоку, освобождению из тканей биологически активных веществ, вызывающих падение артериального давления, повышение сосудистой проницаемости, нарушение трофики тканей из-за расстройств микроциркуляции и развития периваскулярного отека и геморрагий, а также внутрисудистому свертыванию крови. Все эти нарушения приводят к существенным сдвигам электролитного и водного баланса организма и тяжелым дистрофическим нарушениям в паренхиматозных органах (Ю. Б. Исхаки, А. А. Жаворонков, 1968; А. Т. Бердыева, 1972).

При укусах аспидовыми и морскими змеями местная реакция в месте укуса, как правило, слабо выражена

и наблюдаются главным образом явления общей интоксикации (Е. Н. Павловский, 1950; С. В. Пигулевский, 1966; И. А. Вальцева, 1969; Ф. Ф. Талызин, 1970, и др.). На месте укуса можно заметить следы нарушения целостности кожных покровов в виде точечных проколов. При укусах кобры в месте введения яда никогда не наблюдается обширных отеков и воспалительных некротических явлений, которые характерны для укусов гадю-

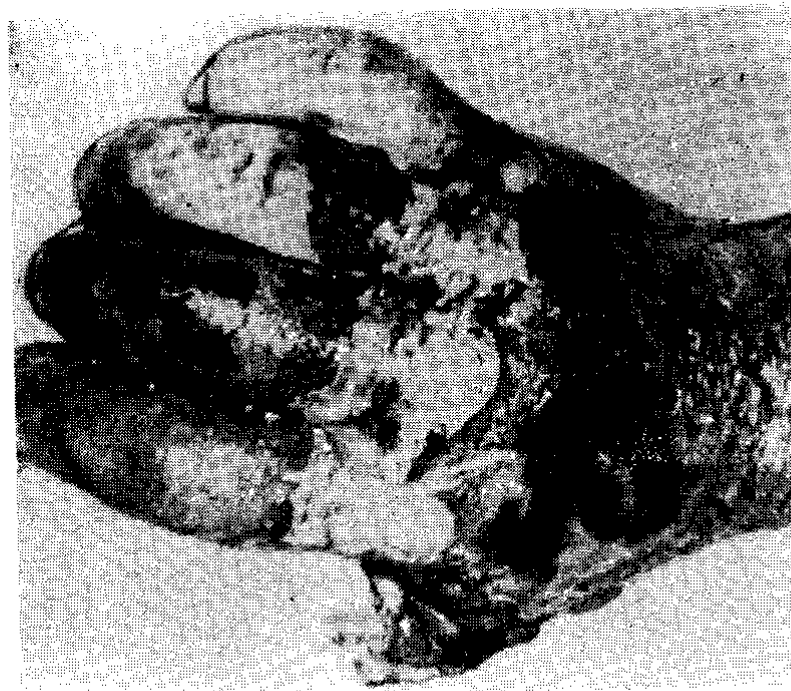


Рис. 2. Внешний вид кисти на 7-й день после укуса *Crotalus horridus* (F. E. Russell, 1969).

ковых змей (Н. А. Землянова, 1964). Через несколько минут после укуса в месте внедрения яда возникает острая боль и сразу же на первый план выступают симптомы поражения нервной системы. Наблюдается возбуждение и беспокойство, возникают тошнота и рвота, нарушаются зрительные и слуховые восприятия, тактильная чувствительность. Часто наступают деординарование речи, частичный паралич конечностей. Эти явления усугубляются острыми расстройствами вегета-

тивной нервной системы, которые проявляются в непроизвольном мочеиспускании и дефекации, нарушении саливации и др. Дыхание становится слабым и поверхностным, кровяное давление падает, наблюдается сердечная слабость. Перед смертью обычно отмечаются судороги. После полного прекращения дыхания сердце продолжает сокращаться еще несколько минут.

Общая реакция организма на укусы змей зависит от многих условий и в первую очередь от количества и активности введенного яда. Кроме того, тяжесть последствий от змеиных укусов определяют возраст, пол, конституция, состояние организма к моменту действия яда и др.

Количественную оценку изменениям стенок кровеносных сосудов под влиянием яда гюрзы дал в своих исследованиях З. С. Баркаган (1956, 1963). Изучая скорость удаления из сосудистого русла белка, меченного радиоактивным йодом, автор пришел к выводу, что введение в организм яда гюрзы вызывает повышение проницаемости сосудистых капилляров, выраженное как в месте введения яда, так и во внутренних органах — особенно в печени, почках и кишечнике.

В. Ф. Киреева (1963, 1968) специально исследовала изменения капиллярной проницаемости под влиянием зоотоксинов. Ею установлено, что яд кобры вызывает двухфазные изменения концентрации общего белка и его содержания в сыворотке на 100 мл крови; первая фаза характеризуется гипопротенемией при неизменяющемся или пониженном относительном объеме плазмы крови, вторая — постепенным их восстановлением до исходного уровня при повышенном (кроме морских свинок) относительном объеме плазмы.

Вопросам изучения состояния проницаемости посвящены исследования А. Т. Бердыевой (1960, 1962, 1966, 1971, 1972). Ею было изучено изменение показателей водно-солевого баланса при отравлении животных ядами среднеазиатских змей — гюрзы и кобры.

Автор установила, что изменение объема водных сред происходит за счет резкого повышения сосудисто-соединительнотканной проницаемости, выхода за пределы сосудистого русла белка, особенно его высокодисперсных фракций. Потеря плазмой белка и выход его в межклеточное пространство приводит к нарушению онкотического равновесия по обе стороны сосудистой стенки, а уменьшение онкотического давления плазмы — к поте-

ре воды плазмы крови, в результате чего происходит падение объема крови.

Нами изучалось изменение капиллярной проницаемости под влиянием ядов гюрзы, кобры и некоторых полипептидных фракций ядов. В качестве индикатора проницаемости кожных капилляров использовали 0,3% раствор трипанового синего. Определяли время реакции, т. е. время появления синего окрашивания на коже подопытных животных при нанесении ксилола до и после подкожного введения змеиных ядов. Уменьшение времени реакции под влиянием яда кобры в разведениях от $1:10^4$ до $1:10^9$ г/мл и яда гюрзы — от $1:10^4$ до $1:10^{11}$ г/мл свидетельствовало об увеличении проницаемости капилляров (табл. 1, 2). Пороговые разведения ядов, вызывающие увеличение капиллярной проницаемости, равнялись $1:10^9$ г/мл для яда кобры и $1:10^{11}$ г/мл для яда гюрзы. Это свидетельствует о том, что яд гюрзы обладает наиболее сильным действием на проницаемость капилляров. Показано, что в механизме нарушения капиллярной проницаемости под влиянием яда кобры принимают участие низкомолекулярные компоненты (кардиотоксин и цитотоксин).

Накопление сведений о действии животных ядов на проницаемость способствовало появлению ряда гипотез, объясняющих механизм распространения змеиных ядов в организме.

А. Т. Бердыева (1971) связывает изменение проницаемости гисто-гематических барьеров под влиянием ядов змей с состоянием мукополисахаридов. По ее мнению, проницаемость гисто-гематических барьеров зависит в основном от состояния базальной мембраны, являющейся лабильной системой и быстро изменяющей степень своей полимеризации. Изучение состояния кислых мукополисахаридов соединительной ткани стенки сосудов и периваскулярного пространства показало изменение степени деполимеризации их в процессе интоксикации даже очень малыми дозами яда гюрзы. С помощью гистохимических реакций удалось выявить в начальном периоде интоксикации ядом гюрзы диссоциацию белково-полисахаридных комплексов основного вещества соединительной ткани сосудов и периваскулярного пространства с преимущественной деполимеризацией кислых мукополисахаридов, особенно гиалуроновой кислоты.

Д. Н. Сахибов, Я. Х. Туракулов (1970), Д. Н. Сахибов, В. М. Сорокин, Л. Я. Юкельсон (1972) считают, что

Таблица 1

Влияние яда гюрзы на капиллярную проницаемость

Разведение (мл)	Статистические показатели	Яд гюрзы
Контроль	M ± m n P	5,40 ± 0,05 20
1:10 ⁴	M ± m n P	4,34 ± 0,07 12 <0,01
1:10 ⁵	M ± m n P	5,00 ± 0,07 12 <0,01
1:10 ⁶	M ± m n P	4,50 ± 0,09 12 <0,01
1:10 ⁷	M ± m n P	4,42 ± 0,09 12 <0,01
1:10 ⁸	M ± m n P	4,20 ± 0,09 12 <0,01
1:10 ⁹	M ± m n P	3,83 ± 0,11 12 <0,01
1:10 ¹⁰	M ± m n P	3,80 ± 0,09 10 <0,01
1:10 ¹¹	M ± m n P	3,60 ± 0,05 10 <0,02

Примечание. Здесь и в других таблицах M — время реакции в минутах. Данные подвергнуты статистической обработке с использованием критерия Стьюдента.

гиалуронидаза змеиных ядов является одним из основных факторов, обеспечивающих «феномен распространения». Деструкция гиалуроновой кислоты ведет к тому, что другие компоненты ядов быстрее проникают в организм и быстрее в нем распространяются.

Таблица 2

Влияние яда кобры и его фракций на капиллярную проницаемость

Разведение (г/мл)	Статистические показатели	Яд кобры	Кардиотоксин	Цитотоксин
Контроль	M ± m n P	4,17 ± 0,08 12	3,80 ± 0,03 21	4,79 ± 0,08 10
1:10 ⁴	M ± m n P	2,40 ± 0,01 12 <0,01	3,27 ± 0,02 10 <0,01	4,05 ± 0,09 10 <0,01
1:10 ⁵	M ± m n P	2,75 ± 0,03 17 <0,01	3,62 ± 0,08 0 <0,05	4,29 ± 0,12 10 <0,01
1:10 ⁶	M ± m n P	2,67 ± 0,03 15 <0,01	3,97 ± 0,08 10 >0,05	4,60 ± 0,09 10 >0,0
1:10 ⁷	M ± m n P	3,33 ± 0,09 12 <0,01	—	—
1:10 ⁸	M ± m n P	3,47 ± 0,09 17 <0,01	—	—
1:10 ⁹	M ± m n P	3,73 ± 0,08 15 <0,01	—	—
1:10 ¹⁰	M ± m n P	4,00 ± 0,08 12 >0,05	—	—

Нарушение сосудистой проницаемости под влиянием яда гюрзы ряд авторов объяснял действием протеолитической фракции. Известно, что яд гюрзы обладает высокой протеолитической активностью, в то время как яд кобры содержит лишь следы протеиназ (А. Ахупов, 1973, 1974). Согласно представлениям З. С. Баркагана и П. П. Перфильева (1967), именно протеазы ядов имеют большое значение в механизме увеличения сосудистой проницаемости. Происходит это двумя путями: с одной стороны, протеазы вызывают разрушение белковой оболочки сосудистой стенки и гибель клеток, выстилающих ее изнутри, с другой — вызванный протеазами усиленный распад белков в тканях и крови ведет к образованию высокоактивных продуктов расщепления (гистамина, брадикинина и др.), которые, попадая в ток крови,

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЯДОВ ЗМЕИ

вызывают резкое расширение кровеносных сосудов, падение кровяного давления и повышение сосудистой проницаемости. Исследования Е. С. Крыловой (1970) и М. Маликова (1971) доказывают, что протеолитические ферменты обеспечивают геморрагические свойства ядов гадюковых змей. Этим ферментам склонны придавать ведущее значение в механизме нитоксикации (рис. 3).
Ряд исследователей изменения капиллярной проницаемости под влиянием змеиных ядов связывают с освобождением из тканей биологически активных веществ:

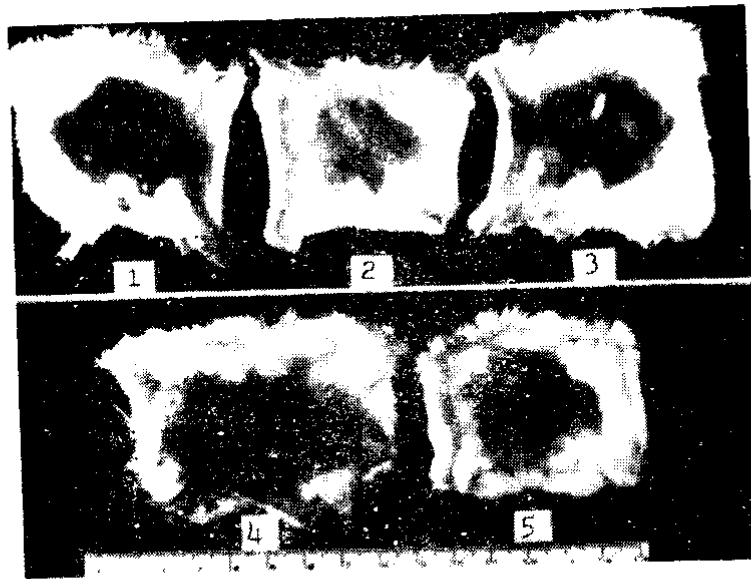


Рис. 3. Геморрагические зоны на коже мышей, отравленных различными ядами гадюковых змей (Tu et al., 1969):
1—*V. aspis*, 2—*V. russelli siamensis*, 3—*V. gabonica*, 4—*V. arietans*,
5—*V. piscivorus*; 4—наибольшая геморрагическая активность, 2—наименьшая.

гистамина и серотонина (Somani, 1962; Fern, Smith, West, 1964). Эти данные согласуются с данными Higginbotham (1959) о том, что яды гадюков способны вызывать дегрануляцию тучных клеток, вследствие чего освобождаются гепарин и гистамин. В последнее время установлено, что освобождение гистамина из тучных клеток происходит под влиянием не только целых ядов, но и «прямого литического фактора», выделенного из яда кобры (Damerou et al., 1975).

Наиболее резкие изменения в месте введения яда наблюдаются при укусах гадюковых змей. Например, укус гюрзы вызывает геморрагический отек, некроз мягких тканей с отторжением их и образовавшем язвы (А. Т. Бердыева, 1972). Нами были изучены патологические нарушения в тканях при внутрикожном, подкожном и внутримышечном введении яда гюрзы в эксперименте.

РЕАКЦИИ В МЕСТЕ ВВЕДЕНИЯ ЯДА ГЮРЗЫ

Представляют интерес исследованные нами гистологические изменения в тканях при местном введении яда гюрзы на глубину 10—12 мм (величина зуба взрослой змеи, дозы яда указаны ниже). Внутрикожная инъекция яда (опыты на крысах) вызывает некротические изменения в эпидермисе и во всех слоях дермы. Участок некроза отделен от окружающей клетчатки широким и четко выраженным лейкоцитарным валом (рис. 4). Под некротической областью наблюдается геморрагический отек, в котором преобладают эритроциты. В подкожной клетчатке отмечаются полнокровие сосудов, умеренно выраженный геморрагический отек и диффузная нейтрофильная инфильтрация.

Подкожная инъекция яда гюрзы (3 мг/кг) приводит к хорошо выраженным явлениям некроза. Ширина пораженного участка достигает 0,8 см, глубина — 2—2,5 мм. Участок некроза покрыт струпом. Некроз захватывает эпидермис, сосочковый и частично сетчатый слой дермы. В дерме отмечается умеренно выраженный отек геморрагического характера с резким полнокровием сосудов, множеством диapedезных и более крупных кровонзлияний и диффузной нейтрофильной инфильтрацией. Местами на границе с мышцами лейкоцитарные инфильтраты приобретают очаговый характер. В мышцах наблюдаются умеренно выраженный отек стромы и небольшая нейтрофильная инфильтрация, некротические изменения отсутствуют. При окраске по Ван-Гизону отмечаются частичное разрушение коллагеновых волокон в участке некроза, их фрагментация и расслоение в области отека в подкожной клетчатке.

При внутримышечном введении яда гюрзы крысам (3 мг/кг) на глубину 10—12 мм наибольшие изменения наблюдаются в мышцах и подкожной клетчатке. В мышечной ткани развивается резко выраженный геморрагический отек стромы. В отечной жидкости содержится



Рис. 4 Внутривенное введение крысе яда среднеазиатской гюрзы (3 мг/кг). Наблюдается некроз верхних слоев кожи, в подкожной клетчатке четко сформированный лейкоцитарный вал. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 100 (30 мин после введения яда).

большое количество эритроцитов, и вся ткань приобретает вид гематомы. Сосуды в межмышечной клетчатке резко полнокровны. Отмечаются также явление диапедеза эритроцитов и лейкоцитов, набухание эндотелия в сосудах с сужением просвета капилляров.

Нейтрофильные лейкоциты распределены в экссудате неравномерно, местами они образуют довольно крупные скопления. В участках значительной лейкоцитарной инфильтрации можно наблюдать лизис отдельных мышечных волокон.

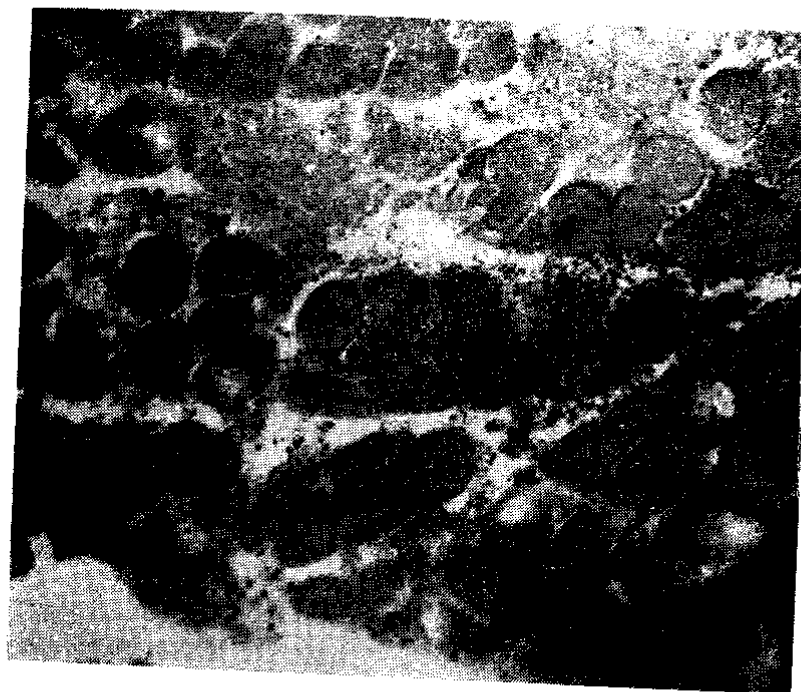


Рис. 5 Внутримышечное введение крысе яда среднеазиатской гюрзы (3 мг/кг). Наблюдается некроз мышечной ткани, ограниченный лейкоцитарным валом. Отмечается пропитывание кровью некротизированного участка. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 100 (30 мин после введения яда).

В подкожной клетчатке и в сетчатом слое дермы наблюдаются отчетливый геморрагический отек, полнокровие и стаз сосудов, диффузная нейтрофильная инфильтрация. Отмечаются также набухание и округление фибробластических клеток, а в некоторых местах некротический распад ядер. В местах усиленной нейтрофильной инфильтрации выявляется частичная резорбция коллагеновых волокон. В подкожной клетчатке на границе с мышцами наблюдаются резко выраженное пропитывание тканей кровью (рис. 5), дегрануляция и начинающаяся пролиферация тучных клеток.

Таким образом, местные нарушения тканей при инъекциях яда гюрзы крысам носят характер геморрагического отека с геморрагическим некрозом. При внутримышечной инъекции яда некроз отмечается в мышечном слое и в подкожной клетчатке, где он проявляется в разрушении и лизисе большинства клеточных элементов. Меньше страдает дерма, но и в ней часто может наблюдаться явление карioreкиса клеток.

Яды гюрзы и кобры оказывают сильное поражающее действие на стенки кровеносных сосудов, вызывают дистрофические изменения цитоплазмы и ядер клеток и деструкцию волокнистых структур всех слоев стенки сосудов (А. Т. Бердыева, 1971). По данным автора, яд гюрзы обладает более сильным действием на сосуды по сравнению с ядом кобры. Яд кобры вызывает дегенерацию нервных стволов. Дегенеративные изменения нервных стволов и нервных окончаний в месте введения яда наблюдаются и при укусах гадюковых змей (Mohamed et al., 1975).

На повреждение местного нервного аппарата, выражающееся отскоком эндо- и периневрия, фрагментацией и распадом нервных волокон, указывали Ю. Б. Исхаки и А. А. Жаворонкова (1968). Авторы считают, что эти нарушения играют определенную роль в нарушении трофики пораженной области.

В ряде работ (О. Я. Режабек, 1950, и др.) описаны структурные изменения в нервных окончаниях мякотных волокон двигательных нервов, особенно в области межреберной мышечной ткани. Во многих нервных волокнах наблюдаются неравномерное вздутие и вакуолизация миелиновых оболочек, разрывы в осевых цилиндрах. Отмечаются структурные изменения и в моторных бляшках.

Фрагментация миелина в периферических нервах наблюдается при оравлении ядом морских змей (Meldrum, 1965).

В отличие от ядов гадюковых и гремучих змей яды элапид и морских змей вызывают менее выраженные поражения тканей в месте укуса (С. В. Пигулевский, 1966; Russell, Puffer, 1970).

Микроскопическое исследование участков тканей задних конечностей мышей, прилегающих к месту укуса, показало значительный отек при действии ядов виперид и кроталид. При действии яда элапид отек был выражен значительно меньше (Нотта, Ти, 1971). Световой микро-

скопией были выявлены очаговые некрозы мышечных волокон, отсутствие в них миофибрилл (Slinger et al., 1971). Применение электронной микроскопии позволило установить увеличение содержания гликогена и уменьшение дифференцированной сарколеммы в месте поражения. Характерным является также набухание митохондрий и разрушение их крист (Slinger et al., 1971). По данным Fukuyama, Sanai (1972), некротические изменения, подобные наблюдавшимся у людей, лучше всего воспроизводились в опытах на кроликах при внутрикожном введении яда кобры *N. naja atra*. Минимальная некротическая доза сырого яда (0,3—0,1 мг) вызывала в течение одного часа атрофию кожи, расплавленный некроз в подкожном мышечном слое без кровонзлияний. Следует отметить, что кобротоксин (нейротоксический полипептид из этого яда) не обладал некротическим действием (Lee, 1970; Fukuyama, Sanai, 1972).

Патоморфологические исследования животных и людей, погибших от укуса элапид или морских змей, указывают на выраженные изменения в тех органах и тканях, которые подверглись действию яда, а также принимают участие в депонировании, обезвреживании и выведении яда из организма (О. Я. Режабек, 1950; Н. А. Землянова, 1964, 1966; З. Н. Каримов с соавт., 1968; А. Т. Бердыева, 1972; И. А. Вальцева с соавт., 1973, и др.).

Еще ранее были описаны дегенеративные изменения в нервной ткани под действием яда кобры. В нервных клетках головного мозга происходит превращение глыбок Нисля в зернистую массу, ядра клеток темнеют, а ядрышки распадаются (Calmette, 1907). В ганглиозных клетках передних рогов спинного мозга описана острая ядерная дегенерация.

Резкие дегенеративные изменения наступают и в головном мозгу животных, погибших от яда кобры (Н. А. Землянова, 1964; З. Н. Каримов с соавт., 1968; Meldrum, 1965). Н. А. Землянова (1964), изучая гистологические изменения нервных клеток головного мозга животных, отравленных ядом кобры, наблюдала в них распад тигроидного вещества. Кроме того, в нейронах головного мозга отмечались зернистый распад и лизис ядер, клеточная дистрофия (З. Н. Каримов с соавт., 1968).

Хроматолиз в клетках головного мозга отмечен при острым отравлении ядом кобры *Naja n. naja*, морской

змеи *Enhydrina schistosa*, а также при хроническом отравлении ядом *Bungarus fasciatus* (Meldrum, 1965). Однако некоторые авторы (Kellaway et al., 1932) связывают морфологические изменения в центральной нервной системе скорее с развитием асфиксии и ишемии мозга при отравлении ядом кобры, чем с прямым действием яда на клеточные структуры.

В последние годы с помощью электронной микроскопии были изучены ультраструктурные изменения в нервной ткани, вызываемые ядом кобры. Martin, Rosenberg (1968) установили, что яд приводит к разрушению шванновской оболочки гигантского аксона кальмара. Часто гранулы, в которые сегментируются слои шванновской оболочки, содержат цитоплазматические элементы — такие, как митохондрии и фрагменты цитоплазматического ретикулума. Авторы связывают действие яда с фосфолипазой А, которая в их экспериментах вызвала сходные структурные изменения.

Мы изучали цитолитическое действие яда кобры на моделиях.

ДЕЙСТВИЕ ЯДА КОБРЫ НА СТРУКТУРУ НЕРВА ЛЯГУШКИ

Опыты проводились на изолированных седалищных нервах лягушек. Растворы яда кобры среднеазиатской в разведении 1:500, 1:100, 1:50, 1:30 и 1:10 г/мл готовились на растворе Рингера (рН 7,2). Кусочки нерва не более 0,5 см выдерживались в растворе яда в течение 30 мин. В качестве контрольного раствора использовался раствор Рингера без яда.

Изучение серийных поперечных и продольных срезов нервов лягушки позволило установить, что яд кобры очень плохо проникает в нервный ствол, причем главным барьером является эпиневрйй. При действии на нерв яда в разведении 1:500 наблюдается разрыхление эпиневрйя, тогда как нервные волокна не отличаются от контрольных.

Изменения строения нервных волокон ствола начинают проявляться при разведениях яда 1:100. Наиболее выраженные повреждения всех структурных элементов нервного ствола наблюдаются при максимальной концентрации яда (1:10). На рис. 6 показаны участки поперечных срезов нервного ствола лягушки в контро-

ле и после действия яда кобры в разведении 1:10. Разрушающее действие яда кобры проявляется в набухании эпиневрйя и в резком изменении строения нервных волокон, которое заключается в том, что толщина миелиновой оболочки значительно увеличивается, тогда как общий размер волокон не изменяется. В некоторых случаях

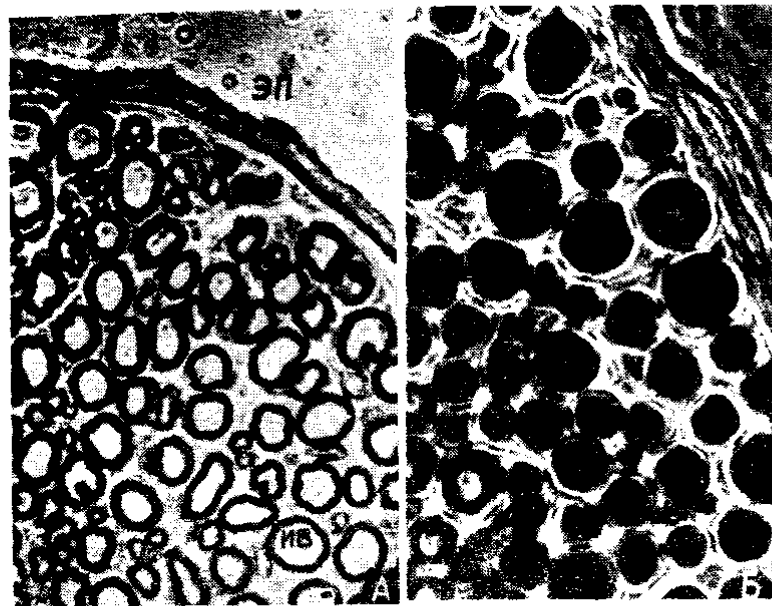


Рис. 6. Изменения в структуре нервной ткани (седалищный нерв лягушки) при действии яда кобры через 30 мин. Поперечный срез нервного ствола. А — контроль, Б — разведение яда 1:10 г/мл. Об. 40, ок. 8. Видно набухание и разрыхление эпиневрйя. Толщина миелиновой оболочки увеличивается. Аксоплазма волокна не просматривается, и оно выглядит однородной плотной гомогенной структурой.

Условные обозначения: ЭП — эпиневрйй, НВ — нервное волокно.

миелиновая оболочка разрушается настолько, что аксоплазма волокна совершенно не просматривается под световым микроскопом и нервное волокно выглядит оптически плотной гомогенной структурой.

Электронномикроскопические исследования показали, что миелиновые слои миелиновой оболочки нервных волокон отслаиваются друг от друга, впячиваются внутрь аксоплазмы и полностью заполняют ее (рис. 7). Яд кобры в разведении 1:10 г/мл вызывает полное разрушение шванновских клеток и коллагеновых волокон, в большом



Рис. 7. Ультраструктурные изменения в нервных волокнах под влиянием яда кобры (1:10 г/мл) через 30 мин.

количестве наблюдаемых в нормальных нервных стволах.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ДЕЙСТВИИ ЯДА СРЕДНЕАЗИЙСКОЙ КОБРЫ

Световая микроскопия. Гистоморфологические исследования (опыты на кроликах) показали, что уже через 15—25 мин после подкожного введения яда кобры в летальной дозе (1,8 мг/кг) в верхних слоях коры наблюдались набухание дендритов, укорочение шпичков и умень-

шение их числа на части нейронов. Указанные нарушения соответствовали первому периоду изменений биоэлектрической активности коры (Н. А. Вальцева, 1969). При дальнейшем развитии отравления (второй период нарушений электрических потенциалов корковых структур) патологические изменения шпичкового аппарата были более значительными. Количество шпичков на вершечных и базальных дендритах пирамидных и веретенообразных нейронов резко уменьшалось. В нижних, а иногда и в верхних слоях коры наблюдались отдельные свободно лежащие дендриты с набуханиями и вздутиями (четкообразные). Интересно отметить, что преимущественно нарушалась структура дендритов нейронов верхнего слоя коры, причем страдали в первую очередь их дистальные участки, расположенные в V и VI слоях коры головного мозга.

Электронная микроскопия. Исследованию подвергались нервные структуры сенсомоторной области коры и дна ромбовидной ямки (область расположения нейронов дыхательного центра). Опыты проведены на кроликах. У животных, получивших летальную дозу яда, уже через 15 мин наблюдались спазм сосудов и периваскулярный отек, выражающийся в гидратации отростков астроцитарной глии, без деструкции, распространяющейся на тела астроцитов, но существенно не влияющие на организацию их цитоплазматических нейронов. В темных нейронах коры полушарий цистерны аппарата Гольджи приобретали подковообразную форму с образованием значительного числа мелких пузырьков диаметром в 400—600 Å. Цистерны эндоплазматического ретикулума расширены и фрагментированы. Объем митохондрий особенно не увеличен, однако имелось лишь незначительное количество коротких крист и электронопрозрачный матрикс. В органеллах светлых нейронов также наблюдались четкообразное расширение перинуклеарного пространства и разрывы митохондриальных мембран, однако, пикноз ядра выражен меньше.

Нарушения ультраструктуры нейронов для ромбовидной ямки носят аналогичный характер. Однако они более отчетливо выражены. Цистерны шероховатого ретикулума еще более расширены, диктиосомы аппарата Гольджи почти все имеют вид мелких пузырьков. Митохондрии выглядят набухшими и имеют лишь единичные короткие кристы.

Через час после введения яда отмеченные нарушения ультраструктуры еще более нарастают. Особенно значительным изменениям подвергаются митохондрии. В нейронах коры полушарий за счет набухания они значительно увеличиваются в объеме. Матрикс становится прозрачным и содержит глыбки электронноплотного ве-

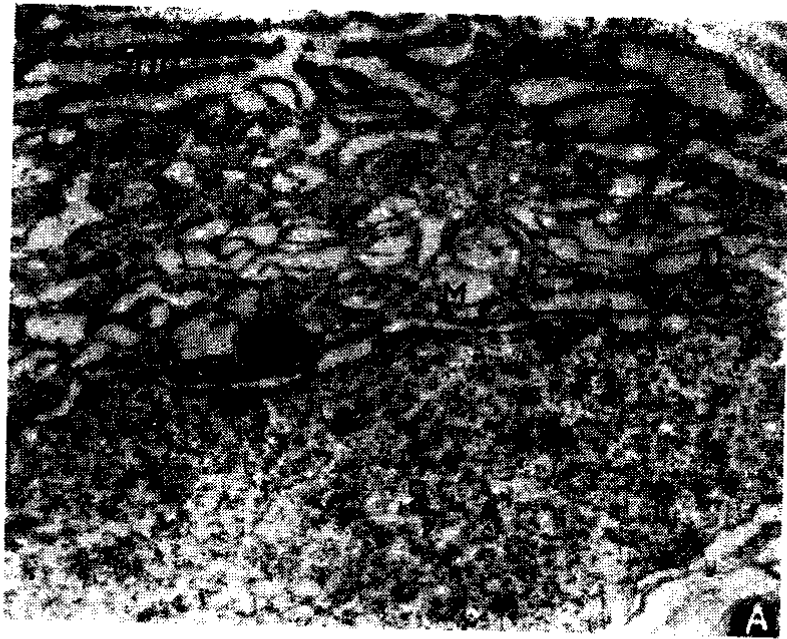
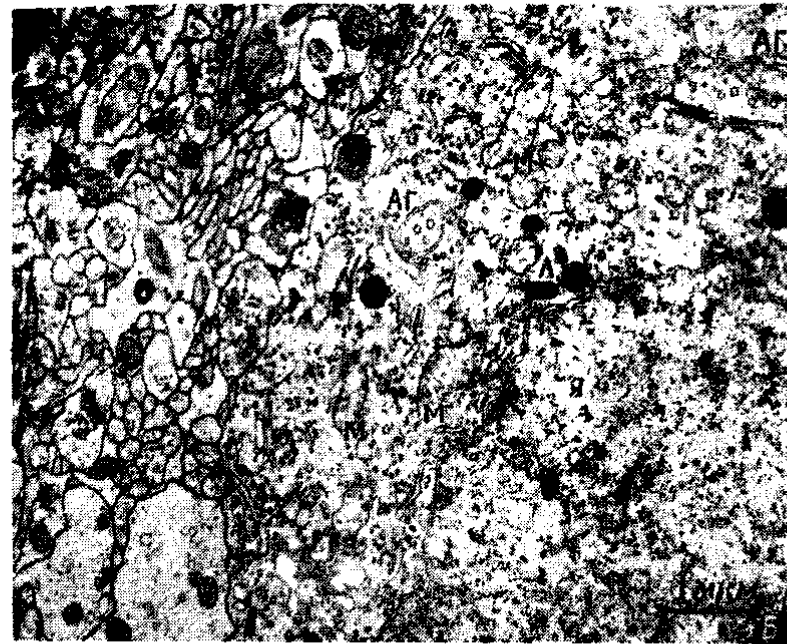


Рис. 8 Изменения в коре А — через 1 ч после введения яда. Условные обозначения здесь и на рис. 9 и 10: ЯМ — ядерная мембрана ЭПС, Л — лизосомы.

щества. Количество перегородок значительно уменьшается, в некоторых митохондриях они разрушаются полностью. В части митохондрий разрушается внутренняя мембрана. Цистерны эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи выглядят резко расширенными. Вид нервных клеток шикотичен, кариоплазма очень плотная (рис. 8, А).

Аналогичные изменения были отмечены и в нервных структурах дна ромбовидной ямки. Эти нарушения ультраструктуры более выражены по сравнению с нейронами коры полушарий головного мозга (рис. 9).

Кариплазма и гиалоплазма нейронов дна ромбовидной ямки уплотняются. В гиалоплазме обнаруживаются резко измененные митохондрии, имеющие вид крупных светлых вакуолей с двухконтурными оболочками. У многих митохондрий остается одна внутренняя мембрана, инвагинирующая внутрь.



Б — при применении искусственного дыхания. Ув. 15 000. эндоплазматический ретикулум, АГ — аппарат Гольджи, М — митохондрии, Я — ядро.

В агональный период большинство нейронов коры полушарий и дна ромбовидной ямки становятся гиперхромными. Эти нервные клетки сморщиваются. Наблюдается резкое уплотнение карно- и гиалоплазмы.

Описанные изменения нервных структур могли быть следствием не только прямого действия биологически активных компонентов яда и веществ, освобождающихся из тканей во время отравления, но и развивающейся гипоксии из-за нарушения функций дыхательного центра. Хорошо известно, что сама по себе гипоксия вызывает резкое изменение структуры митохондрий органов: ост-

рое набухание и дезорганизацию их внутреннего строения.

Использование искусственного дыхания до введения животным яда кобры показало, что нарушения ультраструктуры нейронов мозга, наступающие уже через 15 мин после введения яда, вначале носят обратимый паранекротический характер, выражающийся в просветлении матрикса митохондрий, набухании цистерн эндоплазматического ретикулума и фрагментации мембран внутриклеточного сетчатого аппарата (рис. 10, А). Эти изменения являются неспецифическими. В случае использования искусственного дыхания изменения ультраструктуры, наступившие через 15 мин, прогрессируют незначительно (рис. 10, Б).

Через час после отравления животных наблюдались изменения ультраструктуры, мало отличающиеся от таковых, отмеченных через 15 мин после действия яда.

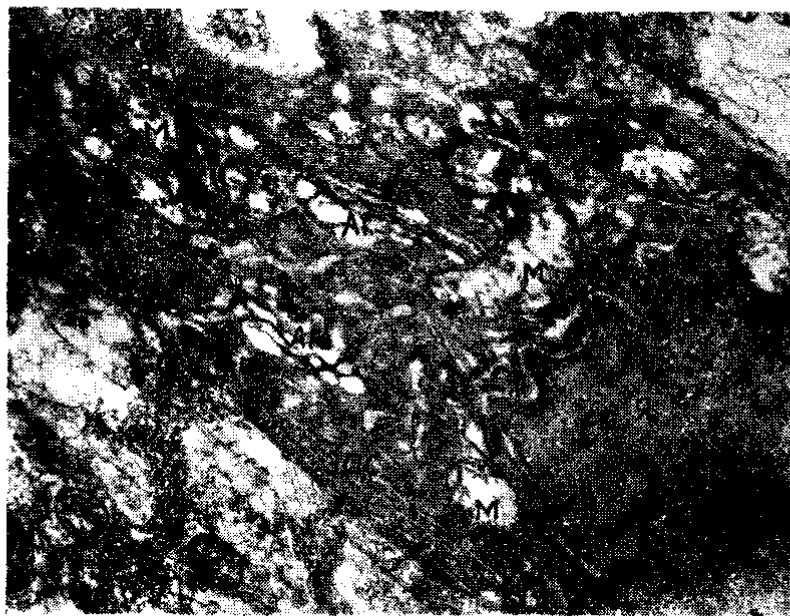


Рис. 9. Изменение дна ромбовидной ямки через 1 ч после введения яда. Темный нейрон. Уплотнение цитоплазмы. Мембранные компоненты клетки разрушены. Матрикс абсолютно вымыт. В митохондриях оставшиеся кристы имеют вид размытого электронно-плотного вещества. Перинуклеарное пространство расширено. Вакуолизация всех компонентов аппарата Гольджи. Ув. 20000.

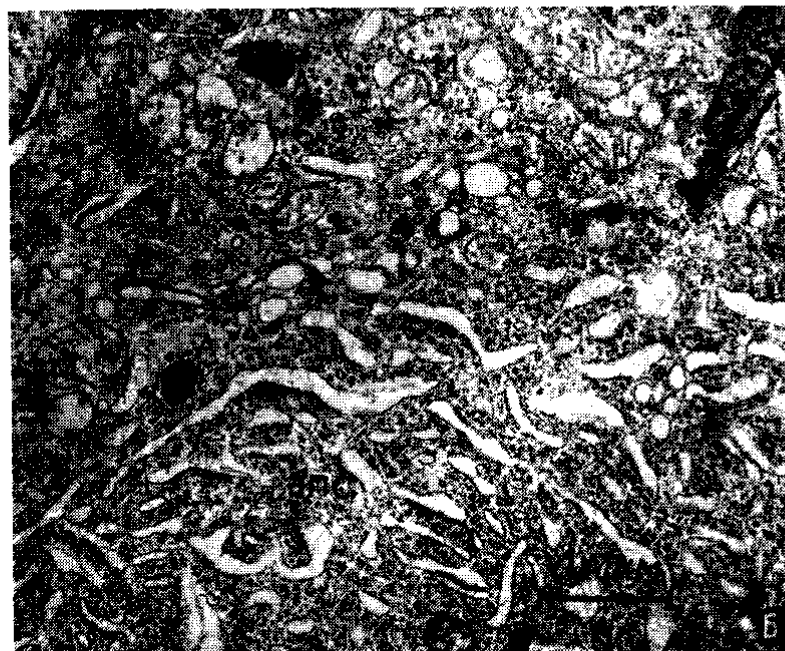
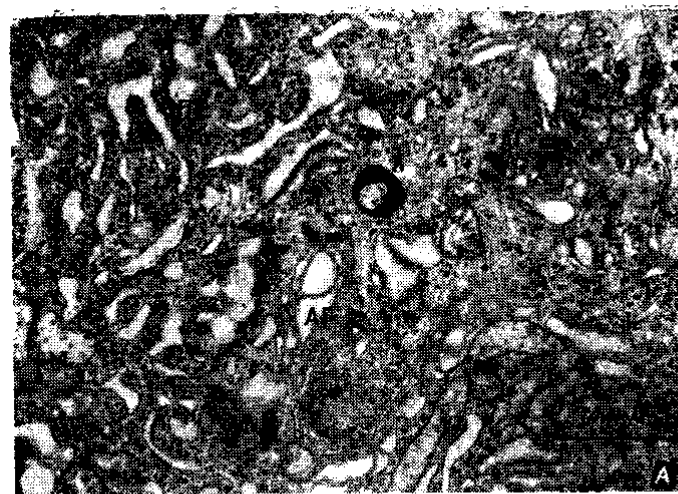


Рис. 10. Изменение дна ромбовидной ямки А - - через 15 мин после введения яда (с искусственным дыханием). Цистерны эндоплазматической системы резко расширены и фрагментированы. Матрикс митохондрий сильно просветлен. Количество крист резко уменьшено. Аппарат Гольджи подковообразной формы с большим количеством пузырьков. Ув. 20 000. Б - через 1 ч после введения яда (с искусственным дыханием). Изменения аналогичны. Ув. 15000.

Очевидно, есть основание считать, что яд среднеазиатской кобры, нарушая ультраструктуру митохондрий и эндоплазматического ретикулума, снижает активность тканевого дыхания нейронов.

Морфологические изменения в головном мозгу при отравлении животных ядом кобры и гюрзы отмечены в работах Ю. Б. Исхаки и А. А. Жаворонкова (1968), А. Т. Бердыевой (1972).

Под действием яда кобры многие органы, в том числе и печень, претерпевают обычно острое жировое перерождение. У отравленных животных протоплазма печеночных клеток оказывается мутной и зернистой, снижается количество митохондрий и резко увеличивается содержание гликогена (Н. А. Землянова, 1964, и др.). Дистрофические изменения в печени описаны у различных животных (мыши, лягушки, агамы, ящурки; Н. А. Землянова, 1966).

Поражение печени при десятикратном введении через день малых доз яда крысам отмечено также З. Н. Каримовым с соавторами (1968). Эти изменения характеризовались зернистой, вакуольной и жировой дистрофией, снижением содержания РНК, уплотнением аргирофильной сети. При отравлении животных ядами кобры и гюрзы у подопытных животных (крысы) в печеночных клетках наблюдались зернистое перерождение протоплазмы, пикноз и хроматолиз ядер (А. Т. Бердыева, 1972).

Выраженные некротические изменения имеют место и в почках. Сосуды мальпигиевых клубочков расширяются, просвет канальцев забивается зернистыми цилиндрами и эпителиальным детритом. В конечном итоге наступают жировое перерождение и некроз почечной ткани (С. В. Пигулевский, 1966, и др.). Интоксикация ядом гюрзы также приводит к появлению в почках ряда дистрофических и воспалительных процессов (С. С. Козлова, 1970). Морфологические изменения в печеночной ткани отмечаются и при отравлении животных ядом песчаной эфы (Ф. Н. Ризаева и соавт., 1973). В связи с вышеизложенным возникают длительные нефриты после укуса змей (М. И. Максимова, 1939).

Сходные морфологические изменения отмечаются и у зародышей белых мышей при отравлении беременных самок ядом кобры, что свидетельствует, в частности, о проницаемости плацентарного барьера к яду (Mohamed et al., 1974 а, в).

Застой кровообращения в малом круге, возникающий

при действии яда кобры ведет к развитию отека легкого (Feldberg, Kellaway, 1937). Mohamed et al. (1974 в) установили, что внутримышечные инъекции яда *N. nigricollis* в сублетальных дозах (0,2 мкг/г в день) вызывали в легочной ткани отек, геморрагию, эмфизематические изменения, которые были уменьшены при одновременном введении с ядом гидрокортизона (0,001 мг/г в день). По данным Bonta et al. (1970), внутримышечное введение гепарина мышам также предотвращает развитие микроваскулярных геморрагий, вызванных ядом кобры.

Структурные изменения описаны также и в других органах и тканях: в селезенке, миокарде и особенно в лимфатической ткани, которая участвует в дренировании и депонировании яда (С. В. Пигулевский, 1966; Ю. Б. Исхаки, А. А. Жаворонков, 1968; А. Т. Бердыева, 1972; Ф. Н. Ризаева с соавт., 1973).

Таким образом, экспериментальные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о серьезных структурных нарушениях в органах и тканях при отравляющем действии змеиных ядов. При этом характер их тесно связан с видовой принадлежностью змеи, дозой яда и его активностью, местом укуса и т. п. Все эти факторы, несомненно, надо учитывать при проведении лечебных мероприятий.

ТОКСИЧНОСТЬ И НЕКОТОРЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЯДОВ ЗМЕЙ

ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЗМЕИНЫХ ЯДОВ И ИХ ФРАКЦИИ

Определение токсичности является отправным пунктом при изучении биологической активности исследуемых образцов змеиных ядов. Известно, что токсичность различных образцов, собранных даже у одного и того же вида животных, варьирует в зависимости от пола и физиологического состояния особи, степени упитанности, времени года и способа получения, высушивания и хранения яда, а также географического распространения данной популяции ядовитых животных (И. А. Вальцева, 1969; З. Н. Каримов, 1971; А. А. Погуда, 1972; Voquet, 1964; Irvin et al., 1970, и др.). Кроме того, важное значение имеет и видовая чувствительность экспериментальных животных к одному и тому же яду (Е. Н. Павловский, 1950; Н. А. Землянова, 1966; Lee, Tseng, 1969 и др.).

Таблица 3
Токсичность ядов некоторых змей земного шара
(Russell, 1967)

Вид	Длина взрослой особи, см	Количество выделяемо- го яда, мг(сухого остатка)	DL ₅₀ внутри- брюшинно, мг/кг	Внутри- венно, мг/кг
Северная Америка				
Crotalidae				
Crotalus				
C. adamanteus	81—175	370—700	1,89	1,68
C. alrox	76—175	175—320	3,71	4,20
C. r. ruber	81—115	120—350	6,69	3,70
C. h. horridus	81—120	75—150	2,91	2,63
C. v. viridis	81—100	35—100	2,25	1,61
C. viridis helleri	81—105	75—150	1,60	1,29
C. v. lepidus	81—100	75—150	2,20	
C. scutulatus	48—84	50—90	0,23	0,21
C. cerastes	46—76	18—40	4,00	
Ancistrodon				
A. piscivorus	76—125	90—145	5,11	4,00
A. contortrix	60—90	40—70	10,50	10,92
Elapidae				
Micrurus				
M. fulvius	40—65	2—6	0,97	—
Центральная и Южная Америка				
Crotalidae				
Crotalus				
C. durissus terrificus	50—120	26—40	0,30	—
Bothrops				
B. atrox	100—200	70—160	3,80	4,27
Lachesis				
L. mutus	175—270	280—450	5,93	—
Европа				
Viperidae				
Vipera				
V. berus	45—60	6—18	0,80	0,55
Африка				
Viperidae				
Bitis				
B. arietans	76—120	130—200	3,68	—
Echis				
E. carinatus	40—84	20—35	—	2,30
Elapidae				
Dendroaspis				
D. angusticeps	125—185	60—95	—	0,45

Вид	Длина взрослой особи, см	Количество выделяемо- го яда, мг (сухого остатка)	DL ₅₀ внутри- брюшинно, мг/кг	Внутри- венно, мг/кг
Азия				
Elapidae				
Naja				
N. naja	15—165	170—325	0,40	0,40
Bungarus				
B. caeruleus	91—120	8—20	—	0,00
Viperidae				
Vipera				
V. russeli	100—125	130—250	—	0,08
Crotalidae				
Ancistrodon				
A. rhodostoma	61—88	40—60	—	6,20
Австралия				
Elapidae				
Notechis				
N. sculatus	76—140	30—70	0,04	—
Индийский океан				
Hydrophidae				
Enhydrina				
E. schistosa	76—120	7—20	—	0,01

В табл. 3 приведены данные о токсичности основных ядовитых змей земного шара для белых мышей. Из этой таблицы можно сделать вывод о большой вариабельности в токсичности ядов змей, принадлежащих к различным систематическим группам.

Еще более наглядно это положение иллюстрируется данными табл. 4. Как видно из табл. 4, существуют значительные отличия и в токсичности яда различных видов кобр (Naja).

Выделение и очистка нейротоксинов змеиных ядов показали, что токсичность ядов в основном определяется этими полипептидами, причем в некоторых случаях их токсичность весьма велика, например тайпоксина (табл. 5).

Наблюдается также довольно широкий спектр в видовой чувствительности к змеиным ядам. Так, по данным Н. А. Земляниной (1966), для среднеазиатских рептилий

Таблица 4
Токсичность ядов змей семейства Elapidae и Hydrophidae для мышей

Вид	DL ₅₀ мг/кг	Способ введения	Авторы и год
Семейство Elapidae			
Bungarus caeruleus	0,27	Внутрибрюшинно	Kabara, Fischer 1972
Bungarus fasciatus	1,50	"	"
Bungarus multicinctus	0,20	"	"
Dendroaspis angusticeps	2,80	"	"
Hemachatus haemachatus	1,60	"	"
Naja haje	1,30	"	"
Naja hannah	2,10	"	"
Naja melanoleuca	0,60	"	"
Naja nigricollis	2,80	"	"
Naja naja	0,34	"	"
Naja n. atra	0,60	"	"
Naja n. kaouthis	0,35	"	"
Naja naja (Pakistan)	0,31	"	"
Naja n. siamensis	0,35	"	"
Naja nivea	0,59	"	"
Naja n. oxiana	0,575	"	Д. Б. Гелашвили (1973)
Pseudechis colleti	1,20	"	Russell (1967)
Notechis scuttatus	0,04	"	"
Семейство Hydrophidae			
Enhydrina schistosa	0,01	Внутривенно	Tamiya, Puffer (1974)
Aipysurus laevis	0,13	Внутримышечн.	"
Lapemis hardwicki	0,16	"	"
Hydrophis elegans	0,12	"	"

(агамы и ящурки разноцветной) DL₁₀₀ яда гюрзы была в 30 и 23 раза выше, чем для белой мыши (табл. 6). Недавно из яда кобры были выделены белковые фракции, специфически токсичные для членистоногих и не токсичные для млекопитающих (Zlotkin et al., 1974), что ранее было известно только для скорпиона (Zlotkin et al., 1971).

Мы подвергли сравнительному изучению токсичность сухих ядов среднеазиатских змей кобры, гюрзы, эфы, щитомордника, а также яда обыкновенной гадюки и фракций яда кобры для белых мышей-самцов. Растворы ядов в аликвотных дозах вводили внутрибрюшинно. Наблюдение за животными вели в течение 24 ч. Обработка результатов эксперимента была проведена с помощью

Таблица 5

Токсичность некоторых полипептидов из ядов змей

Токсин	Способ введения	Токсичность	Доза, мкг/кг	Автор и год
Кобротоксин (Naja n. atra)	Внутрибрюшинно	DL ₅₀	74	Lee (1971)
Кардиотоксин (Naja n. atra)	"	"	1480	"
Нейротоксин II (Naja oxiana)	"	"	84	Собственные данные
Цитотоксин (Naja oxiana)	"	"	1200	"
α-Бунгаротоксин (Bungarus multicinctus)	"	"	1100	Etterovic (1975)
β-Бунгаротоксин (Bungarus multicinctus)	"	"	25	Chang, Lee (1963)
Нювексин (Notechis scuttatus)	Внутривенно	DL ₁₀₀	25	Karlsson et al. (1972)
Тайпексин (Oxyuranus scutellatus)	"	DL ₅₀	2	Karlsson (1974)
Кротоксин (Crotalus durissus terrificus)	"	"	108	Rubsamen et al. (1971)

Таблица 6

Летальные дозы яда гюрзы и среднеазиатской кобры для различных животных (Н. А. Землянова, 1966)

Животные	Вес, г	Яд гюрзы, мг	DL ₁₀₀ , мг/кг	Яд кобры, мг	DL ₁₀₀ , мг/кг
Амфибии					
Озерная лягушка	35-40	0,7	18,4	0,1	2,85
Рептилии					
Туркестанская агама	65-70	6,5	90,0	0,49	7,0
Желтопузик	300-350	12,5	35,0	6,0	17,0
Ящурка разноцветная	5-7	0,5	71,4	0,01	11,4
Стрела-змея	70-75	2,8	36,5	0,8	1,43
Птицы					
Малая горлица	100-110	0,5	5,0	0,1	1,0
Млекопитающие					
Белая мышь	13-20	0,06	3,0	0,01	0,5

Таблица 7

Токсические дозы ядов среднеазиатских змей

Образец яда	Токсичность, мг/кг		
	DL ₅₀	DL ₁₆	DL ₈₄
Кобра (<i>Naja oxiana</i>)	0,575 (0,450-0,720)	0,14	0,72
Нейротоксин (<i>Naja oxiana</i>)	0,084 (0,044-0,160)	0,036	0,190
Цитотоксин (<i>Naja oxiana</i>)	1,30 (0,720-2,340)	0,39	4,20
Щитомордника (<i>Ancistrodon halys</i>)	0,80 (0,63-1,02)	0,56	1,15
Гадюки (<i>Vipera berus</i>)	1,31 (1,09-1,58)	1,0	1,67
Гюрзы (<i>Vipera lebetina</i>)	2,10 (1,70-2,50)	1,43	3,0
Эфы (<i>Echis carinatus</i>)	5,40 (4,70-6,20)	4,40	6,65

метода пробит-анализа по Личтфилду и Уилкоксоу (М. Л. Беленький, 1963). На основании полученных экспериментальных данных были построены графики зависимости учитываемого эффекта (наступление смерти) от логарифма доз. Графическим путем были определены дозы, соответствующие DL₅₀ (пробит 5), DL₁₆ (пробит 4) и DL₈₄ (пробит 6). С учетом двух последних показателей были вычислены доверительные интервалы для DL₅₀ при P=0,05 (табл. 7). Эти эксперименты позволили установить, что наибольшей токсичностью обладал нейротоксин яда кобры, а наименьшей — яд эфы. Следует также отметить, что яды элапид (кобра) и гремучих змей (щитомордник) по токсичности были близки и превосходили в этом отношении яды гадюковых (гадюки, гюрзы и эфы).

НЕКОТОРЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЗМЕИНЫХ ЯДОВ И ИХ ФРАКЦИИ

Отдельные стороны центральных нейротропных свойств зменных ядов были изучены на экспериментальных моделях патологических состояний центральной нервной системы (Macht, 1935; Б. Н. Орлов, 1964, 1972). В основном эти работы были проведены с целью экспериментального обоснования имеющихся в литературе сведений о положительном опыте использования змеиных ядов в клинике нервных болезней (Е. Н. Павловский, 1950; С. В. Пягулевский, 1966, 1975; И. А. Вальцева, 1969), в частности, для противосудорожной терапии (В. И. Морозов, 1967; С. П. Воробьев с соавт., 1968; Dayl, Williams, 1938, и др.).

Применяв в качестве судорожных агентов центрального действия ликротоксин и камфару, Macht (1935) установил, что нейротоксическая фракция из яда кобры предупреждает у мышей их судорожное действие.

Противосудорожная активность яда кобры была изучена Б. Н. Орловым (1964, 1972) на модели аудиогенного судорожного припадка у крыс. Было установлено, что при предварительном введении яда у части животных судорожный припадок был полностью купирован.

Эти экспериментальные данные согласуются с имеющимися в литературе указаниями на эффективное применение зменных ядов, в частности яда кобры, при эпилепсии (В. И. Морозов, 1967; И. А. Вальцева, 1969;

С. П. Воробьев с соавт. 1968) и паркинсонизме (Dayl, Williams, 1938).

Другой особенностью яда кобры является его способность пролонгировать действие спазмолитических веществ. Так, Lal et al. (1966) показали, что предварительное введение яда кобры и его фракций, не обладающих фосфолипазной активностью, ускоряет наступление барбиталового сна у мышей.

Нами также изучены некоторые стороны нейрофизиологических механизмов центрального действия яда кобры и его фракций. В опытах на белых мышах и кроликах был исследован антагонизм между ядами и фармакологическими агентами с возбуждающим типом действия. В этих опытах мы использовали никотин и ареколин, возбуждающее действие которых на центральную нервную систему реализуется с помощью различных нейрохимических механизмов (Н- и М-холинэргических). Некоторые стороны центрального действия яда кобры и цитотоксина были исследованы на модели наркотического сна. Наконец, важным представлялось изучить миорелаксирующую активность яда кобры и нейротоксина, с целью дифференцировать их курареподобное действие от центрального.

Противосудорожная активность яда кобры и его фракций

Никотиновые гиперкинезы. Опыты на мышах. В предварительных экспериментах на 30 мышах была испытана судорожная активность используемого никотина. Было установлено, что доза 10 мг/кг (внутрибрюшинно) вызывала бурный клонико-тонический припадок в боковом положении у 86,7% животных. При этом 16,2% животных погибли. Латентный период наступления судорожного припадка (принятие бокового положения) в контрольной группе животных составил $78,0 \pm 2,9$ сек, продолжительность припадка $75,0 \pm 3,6$ сек.

Интервал между введением яда кобры и никотина был равен 10 мин, что соответствует обычно применяемым временным интервалам в экспериментах подобно рода (М. Я. Михельсон, Я. Р. Савинский, 1955; З. Вотава, 1962, и др.). Было установлено, что противосудорожная активность яда кобры зависит от дозы яда. Вычисленная методом пробит-анализа ED_{50} составила $0,098 (0,044 \div 0,720)$ мг/кг.

При изучении противосудорожной активности нейротоксина и цитотоксина интервал времени между введением фракций и никотина был равен 60 мин. При этом мы основывались на данных Tseng et al. (1968), показавших, что распределение меченных 131 нейротоксина и цитотоксина в организме мышей достигает максимума к 30—60 мин после введения.

Было установлено, что введение нейротоксина в дозах, кратных DL_{50} , не оказало существенного влияния на выраженность никотиновых гиперкинезов у мышей (табл. 8). Максимальный защитный эффект не превы-

Таблица 8

Влияние предварительного введения нейротоксина яда кобры на развитие никотиновых гиперкинезов у мышей

Доза, мг/кг	DI_{50}	Отсутствие судорожного припадка, %	Судорожный припадок	
			латентный период, сек	продолжительность, сек
0,084	1,0	14,3	$131,0 \pm 3,7$ $p < 0,05$	$96,0 \pm 22,0$ $p > 0,05$
0,02	0,25	23,1	$138,0 \pm 7,6$ $p < 0,05$	$47,0 \pm 2,9$ $p < 0,05$
0,005	0,06	30,8	$105,0 \pm 2,9$ $p < 0,05$	$141,0 \pm 23$ $p < 0,05$
0,0025	0,015	33,3	$50,0 \pm 5,1$ $p < 0,05$	$110,0 \pm 0$ $p < 0,05$
0,0006	0,007	33,3	$86,0 \pm 16,0$ $p < 0,05$	$120,0 \pm 0$ $p < 0,05$

шал 33,3%, причем характерно, что увеличение противосудорожной активности наблюдалось по мере уменьшения дозы нейротоксина. С другой стороны, латентный период наступления судорожного припадка закономерно увеличивался при возрастании вводимой дозы. В отношении продолжительности судорожного припадка результаты были более вариабельны, хотя в целом отмечалось увеличение его длительности.

Цитотоксин оказался также малоэффективным в предупреждении никотиновых гиперкинезов. Более того было установлено, что предварительное введение цитотоксина значительно пролонгирует судорожное действие никотина. Выраженность пролонгирующего эффекта зависела от дозы цитотоксина. Вместе с тем отмечалось

и удлинение латентного периода судорожного припадка (рис. 11). В отдельных случаях судорожный припадок длился до 30 мин. При этом животное находилось в боковом положении и совершало характерные «бегущие» движения конечностями.

Опыты на кроликах. Необходимость проведения экспериментов на кроликах диктовалась тем обстоятельством, что у мышей никотиновые судороги могут быть предотвращены как веществами центрального дей-

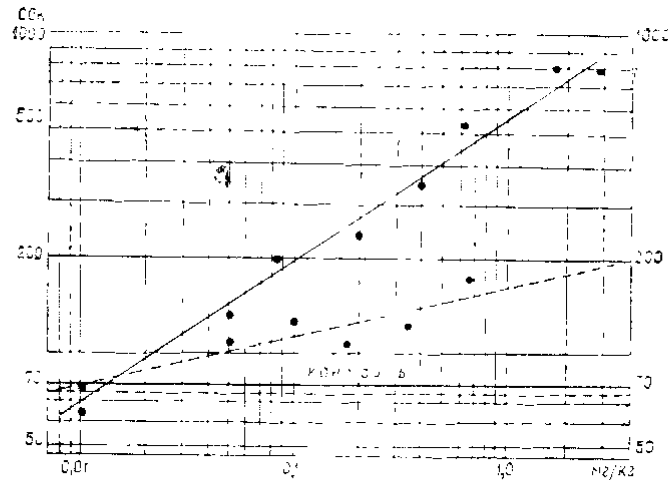


Рис. 11. Зависимость латентного периода наступления никотиновых гиперкинезов и их продолжительности от дозы цитотоксина.

1 — продолжительность судорожного припадка (сек). 2 — латентный период (сек).

ствия, так и ганглиоблокаторами (Э. В. Зеймаль, 1957). Напротив, у кроликов ганглиоблокаторы не предупреждают развития никотиновых гиперкинезов (Э. В. Зеймаль, 1957; Vovet, Longo, 1951).

Растворы никотина и яда кобры вводили в краевую вену уха кролика с помощью полиэтиленового катетера. В контрольной группе животных никотин (0,4 мг/кг) через 10—20 сек приводил к увеличению тонуса конечностей, переходящего в клонические судороги (в боковом положении). Эффект имел место у 80% животных. Длительность судорожного припадка в контроле составила $180 \pm 23,8$ сек (табл. 9).

Предварительное введение яда кобры (0,25 мг/кг) за 30 мин до инъекции никотина полностью предупредило развитие судорожного припадка у 44% животных.

У остальных отмечено статистически достоверное по сравнению с контролем удлинение латентного периода и укорочение продолжительности судорожного припадка (табл. 9).

Ареколиновый тремор. На модели ареколинового тремора испытывали противосудорожное действие яда кобры. Антиареколиновый эффект оценивали по сравнению продолжительности тремора у животных контрольной и опытной групп.

Таблица 9

Влияние предварительного введения яда кобры на развитие никотиновых гиперкинезов у кроликов

Серия опытов	Доза, мг/кг	Отсутствие судорожного припадка, %	Судорожный припадок	
			латентный период, сек	продолжительность, сек
Никотин (контроль)	0,4	80,0	$14,6 \pm 1,1$	$180,0 \pm 23,8$
Яд кобры + никотин	0,25	44,0	$27,0 \pm 2,2$ $P < 0,001$	$76,7 \pm 27,9$ $P < 0,01$

Введение ареколина в дозе 25 мг/кг (подкожно) вызывало у мышей клонические судороги, тремор головы и хвоста. Одновременно наблюдались обильная саливация, дефекация и мочеиспускание.

Предварительное введение яда кобры за 10 мин до инъекции ареколина не предупредило развития тремора (табл. 10).

Таблица 10

Влияние предварительного введения яда кобры на развитие ареколинового тремора у мышей

Серия опытов	Доза, мг/кг	Число животных	Продолжительность тремора, мин
Ареколин (контроль)	25,0	22	$23,14 \pm 0,81 (21,15 \pm 21,83)$
Яд кобры	0,4	6	$29,0 \pm 1,73 (25,55 \pm 33,15)$
	0,29	6	$26,0 \pm 1,14 (23,07 \pm 28,93)$
	0,06	6	$27,17 \pm 1,33 (23,75 \pm 30,59)$
	0,03	6	$28,00 \pm 0,95 (25,56 \pm 30,44)$
	0,015	6	$25,00 \pm 2,16 (19,45 \pm 31,55)$

Таким образом, яд кобры в различных дозах не влиял на продолжительность ареколинового тремора у мышей.

Изменение состояния мышечного тонуса у мышей при действии яда кобры и нейротоксина

В первой серии экспериментов с помощью метода «вращающийся стержень» (Dunham, Miya, 1957) изучали состояние мышечного тонуса у мышей при введении им дозы, равной ED_{50} никстин яда кобры, т. е. предупреждающей развитие судорожного припадка у 50% животных. Для этого животным опытной группы внутрибрюшинно вводили яд кобры (0,098 мг/кг) и через 10 мин помещали на вращающийся стержень. Животным контрольной группы за 10 мин до посадки на стержень инъектировали физиологический раствор в таком же объеме, что и яд (0,1 мл). На основании полученных данных с помощью метода пробит-анализа были вычислены значения среднего эффективного времени (ET_{50}) балансирования на вращающемся стержне животных контрольной и опытной групп (табл. 11). Анализ достоверности различий между данными опыта и контроля показал, что яд кобры в исследованной дозе не оказывает статистически значимого влияния на время балансирования животных опытной группы.

Таблица 11

Влияние внутрибрюшинного введения яда кобры на состояние мышечного тонуса у мышей

Серия опытов	Число животных	ET_{50} , сек	Критерий	
			параллельности прямых ($SR < f_{sr}$)	достоверности различий ($TR > f_{tr}$)
Контроль	30	11(9,61 ± 21,75)	—	—
Яд кобры	25	11,5(7,61 ± 17,25)	1,0 < 1,57	1,26 < 1,36

В опытах по изучению миорелаксации, вызванной введением нейротоксина, исследовали зависимость времени балансирования от дозы. Кроме того, изучали зависимость ET_{50} от времени, прошедшего после введения нейротоксина. Последний вводили в дозах, кратных DL_{50} . Результаты этих экспериментов приведены в табл. 12. Анализ экспериментальных данных показывает, что длительность балансирования мышей на вращающемся

Таблица 12

Продолжительность пребывания мышей на вращающемся стержне через различные интервалы времени после внутрибрюшинного введения нейротоксина яда кобры

Интервалы времени (час)	DL_{50} нейротоксина	ET_{50} (сек)	Критерий	
			параллельности прямых ($SR < f_{sr}$)	достоверности различий ($TR > f_{tr}$)
1	1	3,1(1,6 ± 6,0)	1,4 1,74	5,5 1,95
	0,5	6,0(2,0 ± 18)	1,2 1,75	2,9 1,95
	0,25	17,4(7,1 ± 41,8)	1,0 1,75	1,0 1,95
	0,06	22,0(11,6 ± 41,8)	1,6 1,74	1,2 1,95
2	1	—	—	—
	0,5	3,9(1,3 ± 11,7)	1,2 1,75	4,4 1,95
	0,25	13,4(6,0 ± 29,5)	1,2 1,37	1,3 1,95
	0,06	21,5(14,8 ± 31,2)	2,1 1,5	—
3	1	—	—	—
	0,5	3,0(1,7 ± 5,1)	1,65 1,7	2,3 1,95
	0,25	10,6(4,7 ± 23,8)	1,2 1,36	1,6 1,95
	0,06	12,0(5,4 ± 26,4)	1,3 1,95	1,4 1,95
4	1	—	—	—
	0,5	7,4(6,6 ± 44,7)	1,2 1,75	2,3 1,95
	0,25	20,0(9,0 ± 44,0)	1,3 1,75	1,1 1,95
	0,06	21,0(10,9 ± 52,4)	1,2 1,75	1,4 1,95
Контроль		17,2(6,6 ± 44,7)	—	—

стержне зависит как от дозы нейротоксина, так и от времени, прошедшего после его введения. Наиболее эффективной оказалась доза $1DL_{50}$. Уже через 1 ч после введения нейротоксина ET_{50} у опытных животных резко укорочено по сравнению с контролем. В последующие часы ET_{50} определить не удавалось. При введении вдвое меньшей дозы максимум миорелаксации приходится уже на 3 ч после введения нейротоксина. К 4-му ч статистически значимо отличается от контроля только ET_{50} для дозы $0,5 DL_{50}$, тогда как для меньших доз эти различия уже не достоверны.

Изменение времени наступления и продолжительности нембуталового сна у мышей при действии яда кобры и цитотоксина

Исследование влияния зоотоксинов на действие снотворных веществ проводили на модели наркотического сна, вызванного нембуталом. Было установлено, что выраженность пролонгирующего эффекта яда кобры и цитотоксина зависела от их дозы, а также от интервала времени между введением зоотоксинов и наркотика.

Как следует из табл. 13, максимальное увеличение продолжительности наркотического сна наблюдалось при

Таблица 13

Влияние предварительного введения яда кобры на наступление и продолжительность нембуталового сна у мышей

Интервал (мин) между введением яда и нембутала	$0,5 DL_{50}$		$0,25 DL_{50}$	
	латентный период, мин	продолжительность сна, мин	латентный период, мин	продолжительность сна, мин
15	$3,0 \pm 0,2$ $p > 0,05$	$76,0 \pm 5,7$ $p > 0,05$	$5,0 \pm 0,9$ $p > 0,05$	$86,0 \pm 13,0$ $p > 0,05$
30	$2,0 \pm 0,5$ $p < 0,05$	$86,0 \pm 14,0$ $p > 0,05$	$3,0 \pm 0,6$ $p > 0,05$	$99,0 \pm 11,0$ $p < 0,05$
60	$4,0 \pm 0,7$ $p < 0,05$	$117,0 \pm 27,0$ $p < 0,05$	$2,0 \pm 0,3$ $p < 0,05$	$143,0 \pm 23,0$ $p < 0,05$

Примечание. В контроле (нембутал 50 мг/кг) латентный период составлял $3,0 \pm 0,3$ мин, продолжительность сна — $71,0 \pm 7,6$ мин.

60-минутном интервале между введением яда ($0,25$ и $0,5 DL_{50}$) и наркотика. При этом достоверное укорочение латентного периода наступления сна было отмечено только при введении $0,25 DL_{50}$ яда.

В опытах с цитотоксином изучали зависимость времени наступления наркотического сна и его продолжительности от дозы цитотоксина, вводимого за 60 мин до нембутала. опыты показали, что выраженность пролонгирующего действия пропорциональна дозе цитотоксина (табл. 14). Одновременно отмечалось достоверное умень-

Таблица 14

Влияние предварительного (за 60 мин) введения цитотоксина в различных дозах на наступление и продолжительность нембуталового сна у мышей

Серия опытов	Латентный период, мин	Продолжительность сна, мин
Контроль (нембутал 50 мг/кг)	$5,0 \pm 0,8$	$65,0 \pm 13,0$
$0,5 DL_{50}$	$3,0 \pm 0,8$ $p > 0,05$	$178,0 \pm 41,0$ $p < 0,05$
$0,25 DL_{50}$	$3,0 \pm 0,2$ $p < 0,05$	$154,0 \pm 21,0$ $p < 0,05$
$0,1 DL_{50}$	$3,0 \pm 0,4$ $p < 0,05$	$108,0 \pm 13,0$ $p < 0,05$

шение латентного периода (дозы $0,25$ и $0,1 DL_{50}$) наступления сна. Однако изменения времени наступления сна не зависели от дозы цитотоксина.

Для уточнения характера пролонгирующего действия яда кобры и цитотоксина в следующей серии опытов яды вводили сразу или через 15 мин после пробуждения животных. В этих экспериментах повторного наступления сна не наблюдалось.

Изучение токсичности образцов ядов позволило установить, что наибольшей токсичностью обладает нейротоксин яда кобры.

При анализе взаимного расположения прямых токсичности (рис. 12) видно, что графики для нейротоксина и яда кобры соответствуют критерию параллельности ($SR < f_{sr}$; $1,64 < 1,70$), тогда как прямые яда и цитотоксина пересекаются. Как следует из метода пробит-анализа, критерий параллельности прямых указывает на общий механизм, лежащий в основе действия срав-

ниваемых веществ (М. Л. Беленький, 1963). Следовательно, токсичность цельного яда, в основном определяется действием нейротоксина, а не цитотоксина.

Токсичность исследованных ядов выглядит следующим образом:

нейротоксин > яд кобры > яд щитомордника > яд гадюки > цитотоксин > яд гюрзы > яд эфы (см. рис. 12).

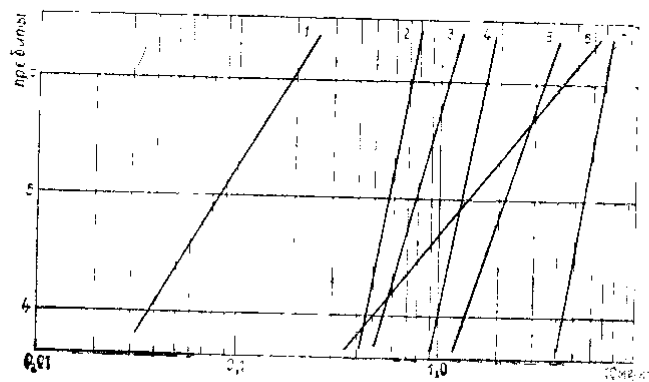


Рис. 12. Зависимость токсического эффекта (в пробах) от доз змеяных ядов.

1 — нейротоксин яда кобры, 2 — яд кобры, 3 — яд щитомордника, 4 — яд гадюки обыкновенной, 5 — яд гюрзы, 6 — цитотоксин яда кобры, 7 — яд эфы.

Можно было ожидать, что указанное соотношение сохранится и при изучении противосудорожной активности. Это предположение казалось наиболее вероятным для нейротоксина, специфические блокирующие свойства которого в отношении Н-холинореактивных систем хорошо известны. Однако экспериментальные данные свидетельствуют об отсутствии у нейротоксина выраженных противосудорожных свойств, что может быть связано с низкой проницаемостью гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для этого полипептида (Tseng et al., 1968). Сходные результаты были получены и для цитотоксина. Наиболее активным оказался яд кобры, защитный индекс которого составил 5,88. При анализе противосудорожной активности яда и его фракций обращают на себя внимание диссоциации в действии цельного яда и его компонентов. В то время как цельный яд способен предупреждать судороги, вызванные возбуждением никотином Н-холинореактивных систем, нейротоксин оказывается малоэффективным, а цитотоксин значительно пролон-

гирует судорожное действие никотина. Таким образом, антеникотинная активность яда кобры присуща лишь цельному яду. Нам установлено пролонгирование цитотоксином никотиновых гиперкинезов. Это, как нам кажется, имеет важное значение в проблеме противосудорожного действия цельного яда кобры. Есть веские основания полагать, что эффект пролонгирования тесно связан с мембранно-активными свойствами цитотоксина. Как известно, из-за уникальных свойств своей молекулы цитотоксин способен значительно увеличивать проницаемость клеточных мембран за счет модификации их свойств (Condrea, 1974). Кроме того, повышение проницаемости может быть вызвано эндогенными физиологически активными веществами (гистамин, серотонин), высвобождающимися в организме под действием яда (Feldberg, Kellaway, 1937; Lal et al., 1966; Shiao Lin, 1975, и др.). Совокупность этих механизмов может обусловить повышение проницаемости гистогематических барьеров (Г. Н. Кассиль, 1963; М. Я. Мазейлис, 1973; Lal et al., 1966; Mohamed et al., 1970, и др.). В результате облегчается как всасывание никотина из перитониальной жидкости в кровь, так и доступ циркулирующего в крови никотина к мозговым структурам. Таким образом, возникают условия для более длительного возбуждающего действия никотина. Следует отметить, что наряду с увеличением продолжительности судорожного приступа удлиняется и латентный период его возникновения. Поскольку этот эффект наиболее выражен при использовании доз цитотоксина, близких к летальной, мы связываем его с неспецифическим угнетающим действием цитотоксина на нервную систему.

На основании вышеизложенного, механизм противосудорожного действия яда кобры представляется следующим образом. При введении яда в организм под влиянием мембранно-активного компонента цитотоксина увеличивается проницаемость ГЭБ. При этом необходимо учитывать, что в цельном яде действие цитотоксина может потенцироваться, а вернее ускоряться фосфолипазой А (Chang et al., 1972). В результате облегчается доступ к центральным Н-холинорецепторам нейротоксина яда, который специфически их блокирует и тем самым предупреждает возбуждающее действие никотина. Высказанное предположение согласуется с данными Мооге, Ноу (1972) о способности нейротоксина связываться с холинорецепторами гомогената мозга и Э. В. Зеймаль

(1964), установившей, что центральные и периферические холинорецепторы имеют сходное строение.

Следует подчеркнуть, что введение противосудорожной дозы яда кобры (0,098 мг/кг) не оказало влияния на продолжительность балансирования мышей на вращающемся стержне. Эти данные позволяют заключить, что установленный противосудорожный эффект яда в основном определяется его центральным действием и не зависит от нарушения тонуса скелетной мускулатуры.

Дополнительные данные о центральном противосудорожном действии яда кобры были получены на кроликах, у которых никотиновые гиперкинезы купируются только центрально действующими агентами, а не ганглиоблокаторами.

Мнорелаксирующая активность яда кобры в основном определяется действием нейротоксина, обладающего выраженным курареподобным эффектом. Действительно, как показали наши эксперименты, нейротоксин в дозах даже меньше DL_{50} способен укорачивать время балансирования мышей на вращающемся стержне.

Использование модели наркотического сна показало, что введение цитотоксина вызывает отчетливое уменьшение латентного периода наступления сна. Подобный эффект связывают с повышением проницаемости ГЭБ для наркотического вещества (Lal et al., 1966).

Если уменьшение латентного периода наступления сна в основном отражает изменение скорости поступления вещества в мозг, то пролонгирование его действия имеет более сложную природу. Так, эффект пролонгирования может быть обусловлен снижением метаболизма фармакологического агента в организме в результате общего понижения обменных процессов под влиянием яда. В итоге увеличивается время циркуляции в крови фармакологического агента, и, как следствие этого, возрастает время его действия (Foust, Brodie, 1956). Следует отметить, что яд кобры угнетает окислительные ферментативные процессы, в том числе и окислительное фосфорилирование (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972; 1974; Л. В. Ромашина с соавт., 1972; Habermann, 1954; Kaiser, Mische, 1958; Jimenez-Pogras, 1970, и др.). Можно предположить, что снижение интенсивности метаболических процессов под влиянием яда может привести к продлению эффективного времени действия нембутала.

Отсутствие снотворного эффекта при введении ядов после пробуждения животных показывает, что яд кобры

и цитотоксин не являются «истинными потенциаторами». Они способны лишь пролонгировать снотворный эффект нембутала.

Мы полагаем, что полученные нами данные могут в определенной степени служить экспериментальным обоснованием использования яда кобры в клинике нервных болезней, в частности для противосудорожной терапии. Так, Dayl, Williams (1938) показали, что яд кобры обладает положительным эффектом при паркинсонизме. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что именно на модели никотиновых гиперкинезов, по предложению Vovet, Longo (1951), испытываются антипаркинсонические средства. В. И. Морозов (1967), С. П. Воробьев с соавторами (1968) отметили клиническое улучшение у больных эпилепсией, получавших комплексное лечение с препаратом яда кобры. Не лишен определенного практического интереса и установленный нами факт пролонгирования ядом кобры и цитотоксином снотворного действия нембутала.



ГЛАВА

II



СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ХИМИИ И БИОХИМИИ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ

ПОЛУЧЕНИЕ ЯДА И ЕГО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Получение яда. Наиболее простым способом получения ядовитого секрета у змей является механический массаж ядовитых желез пальцами рук (С. В. Пигулевский, 1966). В последние годы вместо механического массажа применяют стимуляцию электрическим током (В. П. Калашников, 1963; О. П. Богданов, 1965). При этом раздражению подвергают височные (В. М. Макеев, 1970) или нижнечелюстные мышцы (Glenn et al., 1972), а также слизистую по углам пасти змеи (В. П. Карпенко, Л. А. Персианова, 1970). Оптимальное напряжение электрического тока, используемого для стимуляции, составляет 4—6 В.

Электростимуляция является не только более щадящим методом (меньше травмируются ядовитые железы), но и позволяет получать большее количество яда. Так, по данным Glenn et al. (1972) электростимуляция ядовитых желез *Crotalus atrox* позволила получить 354 мг сухого яда, тогда как механический массаж — лишь 228 мг.

Описан также способ сбора яда у морских змей с помощью мерной пипетки, приставляемой к вершине ядовитого зуба (Tamiya, Puffer, 1974). При взятии яда у змей родов *Doliophis* и *Collophis* следует учитывать, что ядовитые железы у них простираются до трети длины туловища (С. В. Пигулевский, 1966).

Количество яда, получаемого от одной особи, зависит от размеров тела змей, ее физиологического состояния, числа повторных взятий яда, а также ряда условий внешней среды. Согласно литературным данным, получение яда у ядовитых змей Средней Азии целесообразно проводить не чаще одного раза в месяц.

В. М. Макеев (1970), изучая вопрос о количестве яда, получаемого у кобры среднеазиатской, установил, что оптимальный выход яда наблюдается при температуре 28—30°. Снижение температуры до 15—17° приводит к уменьшению его на 80—90%. Автор объясняет это повышением вязкости яда при понижении температуры, что затрудняет его выделение из железы. Повышение температуры до 35—37° не способствует увеличению выхода яда, а опасность работы со змеями возрастает.

Наблюдается также зависимость между выходом яда у змей от их размера и упитанности. Так, по данным В. М. Макеева (1970), от кобры длиной 90 см можно получить до 50 мг яда, 100 см — 70 мг, 120 см — 139 мг, 150 см — 354 мг. В табл. 3, заимствованной из работы Russell (1967), приводятся данные о количестве яда, получаемого у различных змей в зависимости от их размеров.

Существует также тесная зависимость количества выделяемого секрета от веса и упитанности змей. Например, для эфы длиной 50—54,5 см при весе от 40 до 100 г выход яда колеблется от 3 до 22 мг, для особей длиной 60 см и более при весе от 60 до 150 мг — от 17 до 40 мг. Чем выше упитанность, тем больше яда дает змея. Истощенные и больные змеи дают мало яда и часто гибнут через 2—3 дня после взятия его (В. П. Карпенко, Л. А. Персианова, 1970).

Имеется также сезонная зависимость. Так, для среднеазиатской эфы самый высокий выход секрета отмечен в апреле, в период наибольшей активности пресмыкающихся. В мае и летом количество выделяемого яда довольно высоко и стабильно. В сентябре наблюдается некоторый спад, а в октябре, когда змей готовятся к зиме, выход яда возрастает.

Выход яда зависит от состояния змей в процессе линьки. Как правило, линяющие особи или не дают яда, или дают значительно меньше, чем нелиняющие особи того же размера и веса. Например, в 1967 г. в апреле линяющая самка длиной 63 см и весом 105 г дала всего 5 мг яда, 6 самцов длиной по 47—48 см и весом от 51

до 56 г — по 3,6 мг, в июле самка длиной 49 см и весом 51 г — 2,0 мг яда. Часто у линяющих особей, особенно при смене зубов, в яд попадает кровь. Слизистая пасти в этот период истончена и легко травмируется. Мелкие особи выделяют мало секрета и к тому же плохо переносят процедуру взятия яда.

На основании приведенных данных В. П. Карпенко, Л. А. Персианова считают, что не следует брать яд у линяющих и молодых особей.

Необходимо отметить, что содержание змей в неволе отражается не только на количестве получаемого яда, но и на его токсичности. Так, по данным Я. Д. Давлятова и Е. С. Крыловой (1970), у яда кобры понижение токсичности наблюдается уже после полугода содержания в неволе. Тенденция к понижению стабильна; даже через длительные сроки (2 года) DL₅₀ остаются достаточно высокими, чем таковые у змей, только что поступивших.

Яд гюрзы (среднеазиатской и кавказской) изменяет токсические свойства только после 2 лет содержания в питомнике. Что касается мелких змей (гадюка, щитомордник, эфа), то содержание их в серпентариях в течение года не отражается на свойствах ядов.

Физико-химические свойства. Свежедобытый змеиный яд представляет собой слегка опалесцирующую, вязкую, достаточно прозрачную жидкость. Цвет яда варьирует от светлого до лимонно-желтого (С. В. Пигулевский, 1966). Удельный вес яда кобры 1,046 (С. В. Пигулевский, 1966), гремучих змей 1,084 (Rodriguez et al., 1974). Активная реакция змеиных ядов обычно кислая (Д. Н. Сахибов и соавт., 1972). Водные растворы их нестойки и теряют токсичность через несколько суток (С. В. Пигулевский, 1966). Змеиные яды (эфы, гюрзы, кобры), в физиологическом растворе, содержащем 50% глицерина, по данным А. А. Погуды (1972), при хранении в холодильнике в течение 6 месяцев не снизили токсичности. Гораздо более устойчивыми к воздействию факторов внешней среды становятся змеиные яды после высушивания (над хлористым кальцием) или лиофилизации. Так, по данным Е. Н. Павловского с соавторами (1963), яд кобры при хранении более 20 лет на холоде в запаянной ампуле сохранил токсичность. Russell, Even-tov (1964) сообщили, что яд *C. adamanteus* не потерял своих токсических свойств после 6 лет хранения в герметически закрытой стеклянной банке при 5°C. Змеиные яды довольно термостабильны и в кислой среде выдер-

живают нагревание до 120°C без потери активности (Е. Н. Павловский, 1950; Jimenez-Porras, 1970). Разрушающе действуют на яды химические агенты: $KMnO_4$, эфир, хлороформ, этанол, метиленовый синий (И. Б. Юркова, 1965; С. В. Пигулевский, 1966; Voquet, 1964). Змеиные яды инактивируются также под действием некоторых физических факторов: УФ-облучение, рентгеновские лучи (Sarkar, Maitra, 1946). По данным Salafrañca (1973), через 7 дней после облучения яда филиппинской кобры Co^{60} в дозах 0,25, 0,5 и 1 мрад его токсичность соответственно составила 83, 66 и 43% от необлученного яда.

Химический анализ показывает наличие в змеиных ядах как неорганических, так и органических веществ. В табл. 15 приведен химический состав яда гремучей змеи *C. durissus cumanensis*.

Таблица 15

Химический состав яда *C. durissus cumanensis*
(Rodriguez et al., 1974)

Состав	Процент от сухого веса
Азот	13,3
Белок	99,0
Общий фосфор	0,068
Неорганический фосфор	0,038
Ионы металлов	
Na	1,66
Ca	0,45
K	0,24
Mg	0,12
Zn	0,078
Fe	0,049
Co	Меньше 0,007
Mn	Меньше 0,001

По современным представлениям токсическая активность и биологические свойства змеиных ядов связаны с их белковыми компонентами, природа которых будет рассмотрена в последующих разделах.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ИЗУЧЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И СТРУКТУРЫ ТОКСИЧЕСКИХ ПОЛИПЕПТИДОВ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ

Вопросы о химической природе и механизмах действия змеиных ядов с давних пор привлекали внимание

исследователей (Fontana 1781; Bonapart, 1843; Faust, 1906, и др.). В ранних работах токсическое действие змеиных ядов связывали с активностью присутствующих в ядах ферментов (Phisalix, 1922; Houssay, 1930; Kellaway, 1939, и др.). В настоящее время общепринятой является точка зрения, согласно которой основные токсические свойства змеиных ядов определяются неэнзиматическими полипептидами, наряду с которыми в ядах содержатся мощные ферментные системы, от природы и специфичности действия которых в большинстве случаев зависит своеобразие интегральной картины отравления (С. В. Пигулевский, 1966; 1975; Я. Х. Туракулов, Д. Н. Сахибов, 1968; И. А. Вальцева, 1969; Д. Н. Сахибов с соавт., 1972; Keiser, Michl, 1958; Meldrum, 1965; Condrea, de Vries, 1965; Jimenez-Porras, 1968; 1970; Lee, 1970; 1972; Russell, Puifer, 1970; Habermann, 1972; Karlsson, 1973; Mebs, 1973; Brown, 1973; Yang, 1974, и др.).

Достижения и успехи в области изучения химического состава змеиных ядов тесно связаны с развитием и совершенствованием методов фракционирования и очистки сложных смесей высокомолекулярных соединений. До 60-х годов при изучении ядов в основном использовали диализ через полупроницаемые мембраны и электрофоретическое разделение (Essex, 1945; Keiser, Michl, 1958; Voquet, 1964, 1966; Meldrum, 1965 a, и др.).

Развитие методов гельфильтрации, ионообменной хроматографии, ультрацентрифугирования, а также разработка и автоматизация методов анализа первичной структуры макромолекул позволили в сравнительно короткие сроки расшифровать последовательность аминокислотных остатков в токсических полипептидах большинства змей.

Впервые индивидуальный нейротоксический полипептид был выделен Yang (1965) из яда тайваньской кобры, *Naja naja atra*. Позже были определены аминокислотный состав (Yang et al., 1969) и первичная структура этого нейротоксина, названного Yang кобротоксином. В эти же годы был выделен нейротоксин из яда *Naja nigricollis* (Karlsson et al., 1966), определены его концевые аминокислоты и расшифрована последовательность аминокислотных остатков в молекуле (Eaker, Porath, 1967). Mogoz et al. (1966, 1967) удалось выделить нейротоксин (виперотоксин) из яда палестинской гадюки, *Vipera palestinae*. В 1968 г. Sato, Tamija сообщили о выделении и расшифровке первичной структуры нейротоксина из

яда морской змеи, *Laticauda semifasciata*. Начало 70-х годов характеризуется резким увеличением числа работ по выделению, очистке, определению аминокислотного состава и первичной структуры токсических полипептидов из яда большинства змей сем. Elapidae (Я. Х. Туракулов с соавт., 1971; А. П. Сухих, 1975; Nakai et al., 1971, 1972; Karlsson, Eaker, 1972; Botes, 1972; Cooper, Reich, 1972; Karlsson, 1973; Grishin et al., 1973, 1974 а, в; Nauert et al., 1974; Arnberg et al., 1974; Francois, 1975, и др.).

В последнее время удалось расшифровать первичную структуру кротамина, токсического полипептида, встречающегося в яде гремучих змей, обитающих в Южной Америке (Laure, 1975).

Сравнительно недавно была произведена первая попытка синтезировать полипептидную цепочку, аналогичную кобротоксину, из яда *N. naja atra* (Izumia et al., 1972). Авторы, применив модифицированный метод Меррифила, синтезировали полипептид, отличающийся от нативного кобротоксина заменой триптофановых остатков на тирозиновые. Токсичность синтезированного токсина по сравнению с нативным была почти в 50 раз ниже.

В последние годы в СССР также проводятся интенсивные исследования по химии ядов змей, обитающих в Средней Азии. Усилиями научных коллективов Института биохимии АН УзССР (Ташкент) и Института биорганической химии АН СССР (Москва), а также ряда других научных учреждений были разработаны методы фракционирования змеиных ядов (Я. Х. Туракулов с соавт., 1969; В. М. Сорокин с соавт., 1972), изучена ферментативная активность ядов (А. Т. Бердыева, 1960; Я. Х. Туракулов, В. Ф. Морозова, 1964; Л. Я. Юкельсон, 1969; Е. С. Крылова, 1970; Л. В. Ромашина с соавт., 1972; З. Нигматов, В. М. Сорокин, 1972; Д. Н. Сахибов с соавт., 1972; З. Нигматов, 1973, и др.), выделены токсические полипептиды ядов (В. М. Сорокин, 1970; К. Кучкаров, 1971; С. А. Нишанходжаева с соавт., 1971; Я. Х. Туракулов с соавт., 1971; Л. Я. Юкельсон с соавт., 1974 а, б) и расшифрована их первичная структура (А. П. Сухих, 1975; Grishin et al., 1973, 1974 а, в).

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ И КЛАССИФИКАЦИИ ТОКСИЧЕСКИХ ПОЛИПЕПТИДОВ

До последнего времени существовали терминологические трудности при попытке сравнительного анализа

функциональных и структурных особенностей различных неэнзиматических токсических полипептидов змеиных ядов. В основном это касается полипептидов, выделенных из яда змей сем. Elapidae. На первых этапах изучения химического состава ядов подобные трудности были неизбежны и объяснялись недостаточной степенью очистки индивидуальных полипептидов, что в большинстве случаев затрудняло определение специфического характера их действия. В результате различные авторы присваивали разные наименования полипептидам, которые оказались чрезвычайно близкими, а подчас и идентичными по своей химической структуре и фармакологическим эффектам. В частности, группа кардиотоксинов обозначалась разными авторами как кардиотоксин (Sargar, 1947); фактор, деполаризующий скелетную мускулатуру (Meldrum, 1965); токсин γ (Izard et al., 1969); прямой литический фактор — ПЛФ (A. de Vries et al., 1961); кобрамины А и Б (Larsen, Wolff, 1968); пик 12В (Condrea, 1974); цитотоксины I и II (Takechi et al., 1972); цитотоксины V''₁—V''₅ (Louw, 1974).

Одни авторы при выборе названия основывались на патофизиологических эффектах (кардиотоксин, ПЛФ, цитотоксин), другие подчеркивали некоторые химические свойства полипептида, например, его основной характер (кобрамин), третьи присваивали фракции буквенное или цифровое обозначение (токсин γ , пик 12В и т. д.). Только в последние годы установлено близкое сходство в химической структуре этих полипептидов. Были получены доказательства, что гемолитическая, цитотоксическая, кардиотоксическая и другие виды активности присущи большинству этих токсинов. Поэтому по предложению Condrea (1974) группу основных полипептидов, не обладающих специфической нейротоксической активностью, но эффективно воздействующих на биологические мембраны, назвали мембранно-активными полипептидами (МАП).

Кроме МАП, в ядах элапид содержится другая группа основных полипептидов, обладающих высокой токсичностью и специфическим нейротоксическим пре- или постсинаптическим действием, причем последние обнаружены также в яде морских змей. Терминология этой группы нейротоксинов также неоднородна. В названии некоторых отражено систематическое положение змей, из яда которой они получены: α -бунгаротоксин (Chang, Lee, 1963), кобротоксин (Yang, 1965). Другие авторы

присваивали этим полипептидам буквенные — токсин β (Botes et al., 1971) или цифровые индексы — токсин I и II (Я. Х. Туракулов с соавт., 1971, и др.).

Основываясь на сравнительном анализе первичной структуры и физиологического действия, показавшем большое сходство нейротоксических полипептидов между собой, Lee (1970) объединил их общим термином — нейротоксин.

Таким образом, все выделенные до настоящего времени из яда змей сем. Elapidae токсические полипептиды не обладают энзиматическими свойствами и по механизму действия разделяются на три группы.

К первой группе относятся полипептиды, избирательно и специфически блокирующие холинорецепторы субсинаптической мембраны нервно-мышечного соединения, — постсинаптические нейротоксины (пост-НТ).

Вторая группа представлена полипептидами, действующими избирательно на пресинаптические окончания мионевральных синапсов и нарушающими процесс высвобождения ацетилхолина — пресинаптические нейротоксины (пре-НТ).

В третью группу включены полипептиды, активно воздействующие на мембранные структуры клеток, в том числе возбудимых, вызывая их деполяризацию — мембранно-активные полипептиды (МАП).

Следует отметить, что в яде морских змей найдены полипептиды только I группы. Неодинаково и содержание нейротоксинов в ядах морских змей и элапид. Наиболее богаты нейротоксинами морские змеи — до 80%, тогда как в яде элапид содержание их обычно не превышает 10% (Lee, 1970).

ХИМИЯ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИХ НЕЙРОТОКСИНОВ

Несмотря на то, что по своим фармакологическим свойствам пост-НТ, выделенные из яда кобр, близки, с точки зрения химического строения они могут быть разделены на два типа (Lee, 1972).

К типу I относятся пост-НТ, представляющие простую полипептидную цепочку, состоящую из 60—62 остатков аминокислот, термостабильных, имеющих 4 дисульфидные связи и обладающих основными свойствами, молекулярный вес около 7000 (пост-НТ-I).

К типу II относятся пост-НТ, состоящие из 71—74 остатков аминокислот, имеющие 5 дисульфидных связей, молекулярный вес около 8000 (пост-НТ-II).

В табл. 16, 17 и 18 приведен аминокислотный состав «коротких» и «длинных» (по терминологии Lee, 1972) нейротоксинов яда кобр, а также морских змей. К настоящему времени расшифрована первичная структура более чем 20 индивидуальных нейротоксинов из яда различных представителей сем. Elapidae (Karlsson, 1973; Yang, 1974).

Пост-НТ-I построены из 15 общих аминокислотных остатков, в их составе, как правило, отсутствуют Ала, Мет и Фен. Напротив, в пост-НТ-II аланин встречается. Интересной особенностью яда среднеазиатской кобры является присутствие в нем нейротоксинов обоих типов, содержащих 61 и 73 аминокислотных остатка (Я. Х. Туракулов с соавт., 1971; Grishin et al., 1973, 1974). Причем в нейротоксине, содержащем 73 аминокислотных остатка, Арг или Лиз 51, характерные для всех пост-НТ-II, замещены на Глу.

На схеме 1 приведена последовательность аминокислотных остатков в нейротоксинах I и II из яда среднеазиатской кобры. Недавно в яде морской змеи *Laticauda semifasciata* был открыт новый нейротоксин, состоящий из 66 остатков аминокислот, но обладающий 5 дисульфидными мостиками (Maeda et al., 1974). Интересной особенностью этого нейротоксина является его нейтральный характер (ИЭТ рН 7,2), молекулярный вес 7200. Кроме того, аспарагиновая кислота (Асп 3), обычная для всех пост-НТ, замещена на аспарагин.

Насыщенность пост-НТ типов I и II дисульфидными связями наводит на мысль об их важном функциональном значении в поддержании биологически активной конформации молекулы (Meldrum, 1965; Yang, 1967; Lee, 1970; Jimenez-Pogras, 1970; Karlsson, 1973; Yang, 1974). Восстановление дисульфидных связей приводит к потере 92% активности пост-НТ-I и 50% активности пост-НТ-II (Karlsson, 1973). Повторное окисление вновь восстанавливает первоначальную активность нейротоксинов (Lee, 1970). По-видимому, большая устойчивость пост-НТ-II к химическим воздействиям связана с наличием дополнительной пятой дисульфидной связи, стабилизирующей участок полипептидной цепи между позициями 27 и 33 (см. схему 1). В то же время у пост-НТ-I этот участок молекулы наиболее длинен (16 аминокислотных остатков между позициями 24 и 41) и лишен дисульфидных связей. Наличие дисульфидных связей обуславливает устойчивость пост-НТ и к термическому воздействию.

Таблица 16
Аминокислотный состав «коротких» токсинов, выделенных из змеиных ядов (Yang, 1974)

Показатели	N. naja atra (кобров-токсин)	N. nigricollis (токсин а)	N. naja oxiata	N. nivea (токсин б)	N. haje haje (токсин з)	N. nivea (токсин в)	N. nivea (токсин г)	N. melanoleuca (токсин д)	D. polylepis polylepis (токсин а)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Аспарагиновая кислота	8	7	8	7	7	5	7	7	5
Треонин	8	8	6	7	7	5	7	7	5
Серин	4	2	4	4	4	3	4	4	4
Глутаминовая кислота	7	6	6	7	7	5	7	7	5
Пролин	2	5	4	4	4	3	4	4	2
Глицин	7	5	5	5	5	6	5	5	5
Аланин	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Цистеин	1	2	2	1	1	2	1	2	2
Валин	1	2	2	1	1	1	1	1	1
Метионин	2	3	2	3	3	1	3	3	4
Изолейцин	1	2	2	1	1	1	1	1	1
Лейцин	2	1	1	1	1	2	1	1	4
Тирозин	3	6	5	6	6	7	6	6	6
Фенилаланин	2	3	4	4	4	4	4	3	5
Лизин	6	3	4	4	4	6	4	3	8
Гистидин	1	1	2	1	1	2	1	1	5
Аргинин	1	1	2	1	1	1	1	1	1
Триптофан									
Общее количество аминокислотных остатков	62	61	61	61	61	61	61	61	60

Продолжение табл. 16

Весовая формула	6949	6787	6786	6834	6834	6973	6796	6907
N-концевая аминокислота	Лей	Лей	Лей	Лей	Лей	Мет	Мет	Арг
C-концевая аминокислота	Асп	Асп	Асп	Асп	Асп	Арг	Асп	Тир
Токсичность (мкг/кг, мыши)	DL ₅₀ 65	DL ₁₀₀ 100	DL ₁₀₀ 150	DL ₅₀ 91	DL ₅₀ 105	DL ₅₀ 85		90

Таблица 17
Аминокислотный состав «длинных» токсинов, выделенных из змеиных ядов (Yang, 1974)

Показатели	N. naja (токсин А)	N. naja siamensis (токсин з)	N. melanoleuca (токсин б)	N. haje (токсин III)	N. nivea (токсин а)	D. polylepis polylepis (токсин д)		B. multicinctus (α-бунгаро-токсин)
						(токсин γ)	(токсин δ)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Аспарагиновая кислота	9	9	10	10	9	7	7	4
Треонин	9	9	8	7	5	6	6	7
Серин	3	3	3	3	3	4	4	6
Глутаминовая кислота	1	1	1	3	1	6	5	5
Пролин	6	6	6	5	6	4	5	8
Глицин	5	4	4	5	5	5	5	4

Продолжение табл. 17

Показатели	N. naja (токсин А)	N. naja stamensis (токсин З)	N. melanoleuca (токсин b)	N. naja (токсин III)	N. nivea (токсин а)	D. polytepis ro-lytepis		B. multicinctus (α бунгаро-токсин)
						(токсин γ)	(токсин σ)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Аланин	2	3	4	3	4	4	4	5
Цистеин	10	10	10	10	10	10	10	10
Валин	4	4	5	4	5	3	3	5
Метонин	—	—	—	1	2	—	—	1
Изолейцин	5	5	4	4	3	3	4	2
Лейцин	1	1	1	1	1	1	1	2
Тирозин	1	1	1	1	1	1	1	2
Фенилаланин	3	3	3	3	3	3	3	1
Лизин	4	5	4	4	6	9	10	6
Гистидин	1	1	1	—	1	—	—	2
Аргинин	6	5	5	5	6	4	3	3
Триптофан	1	1	1	1	1	2	2	1
Общее количество аминокислотных остатков	71	71	71	71	71	72	72	74
Весовая формула	7834	7820	7764	7805	7897	8034	7939	7983
N-концевая аминокислота	Илей	Илей	Илей	Илей	Илей	Арг	Арг	Илей
C-концевая аминокислота	Про	Про	Про	Про	Сер	Арг	Арг	Гли
Токсичность (мкг/кг, мыши)	DL ₅₀ 150	DL ₅₀ 100	—	—	—	DL ₅₀ 120	—	150
		67	81					

Аминокислотный состав токсинов, выделенных из ядов морских змей (Yang, 1974)

Показатели	Laticauda semifasciata				L. laticaudata l. colubri a (латикотоксин а)	Enhydrina schistosa (schistosa)		
	Окинава (эрабукотсин)		Филиппины			токсин		
	а	в	с	4		4	5	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Аспарагиновая кислота	5	4	5	5	9	6	6	6
Треонин	5	5	5	5	4	7	7	7
Серин	8	8	8	8	6	8	5	6
Глутаминовая кислота	8	8	8	8	7	6	8	8
Пролин	4	4	4	4	5	3	3	2
Глицин	5	5	5	6	5	5	4	4
Аланин	—	—	—	—	—	1	1	1
Цистеин	8	8	8	8	8	9	9	9
Валин	2	2	2	2	1	1	1	1
Метонин	—	—	—	—	—	—	—	—
Изолейцин	4	4	4	4	2	2	2	2
Лейцин	1	1	1	1	1	1	1	1
Тирозин	2	2	2	2	1	1	1	1
Фенилаланин	4	4	4	4	4	5	5	5
Лизин	1	1	1	1	2	2	2	2
Гистидин	3	3	3	3	1	2	2	3
Аргинин	1	1	1	1	3	3	3	3
Триптофан	1	1	1	1	1	1	1	1

Продолжение табл. 18.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Общее количество аминокислотных остатков Весовая формула N-концевая аминокислота C-концевая аминокислота Токсичность (мкг/кг, мыши)	62 6850 Арг Асн 150	62 6870 Арг Асн 150	62 6857 Арг Асн DL ₅₀ 150	62 6840 Арг Асн 70	61 6677 Арг Асн 50	62 6970 Арг Асн 130	62 6981 С981	60 6689 Мет Асн DL ₁₀₀ 85	60 6679 Мет Асн 85

Так, в кислой среде пост-НТ выдерживают нагревание до 100°C в течение 30 мин без заметной потери активности или обработку 8 М мочевиной в течение 24 ч, но инактивируются щелочами (Karlsson, 1973).

Расшифровка первичной структуры нейротоксических полипептидов позволила поставить вопрос о локализации и строении активного центра молекулы, вступающего в связь с холинорецептором. Изучение дисперсии оптического вращения и спектра кругового дихроизма кобротоксина из яда *N. naja atra* (Lee, 1970) и пост-НТ из яда *N. philippinensis* (Hauert et al., 1974) указывает на наличие в молекулах нейротоксинов как α -, так и β -структур. По мнению Lee (1970), центральная часть молекулы пост-НТ-I, свободная от дисульфидных связей, может обладать наибольшей α -спирализацией. Кроме того, гидрофильный характер большинства боковых цепей аминокислотных остатков, составляющих последовательность от позиции 24—25 до положений 39—40, может обусловить проекцию этой петли на внешнюю сторону молекулы. Поэтому не исключено, что активный центр молекулы локализуется в этом участке (Lee, 1970).

Важное значение имеет анализ местоположения и

химическая модификация инвариантных аминокислот, встречающихся в гомологичных нейротоксинах в одних и тех же позициях. Логично предположить, что эти инвариантные аминокислоты, сохранившиеся в процессе эволюции в одинаковых участках полипептидной цепи, могут участвовать в организации активного центра или обеспечивать поддержание активной конформации молекулы (Karlsson, 1973). Наличие постоянных аминокислот требует наличие инвариантного триплетного генного кода в молекуле ДНК, необходимого для синтеза данной аминокислотной последовательности (Strydom, 1973).

Были предприняты попытки выяснить функциональное значение отдельных инвариантных аминокислотных остатков с помощью их химической модификации (Chang et al., 1971, a, b; Karlsson et al., 1972, a, b; Huang et al., 1973; Huang, Ling, 1974; Yang et al., 1974, a, b; Aharonov et al., 1974; Onta, Hayshi, 1974, и др.). Определенный интерес представляет тирозин 24, инвариантный для всех пост-НТ-I (Karlsson, 1973). Однако в обычных условиях Тир 24 не доступен для химического воздействия, если предварительно не денатурировать молекулу мочевиной или солянокислым гуанидином (Chang et al., 1971 b). Это наводит на мысль, что Тир 24 локализован внутри молекулы и поэтому маловероятно его участие во взаимодействии с рецептором. Иодирование или обработка тетранитрометанолом Тир 24 не вызвали инактивации нейротоксина (Onta Hayshi, 1974; Hauert et al., 1974). Низкий квантовый выход флюоресценции тирозина в интактной молекуле (Bucolova-Orlova et al., 1974) и увеличение его после денатурации нейротоксина мочевиной (Hauert et al., 1974) также указывают на локализацию тирозинового остатка внутри молекулы.

Напротив, как показали Bucolova-Orlova et al. (1974), триптофановые остатки в обоих нейротоксинах из яда среднеазиатской кобры локализованы на поверхности молекулы и доступны для свободно релаксирующих молекул воды. Интересно, что пост-НТ-I из яда среднеазиатской кобры имеет 2 остатка триптофана в положениях 27—28 (см. схему 1; А. П. Сухих, 1975; Grishin et al., 1973). Эти остатки обнаружены и в нейротоксине из яда филиппинской кобры, также состоящем из 61 аминокислотного остатка (Hauert et al., 1974). Другим «кандидатом» можно было бы считать триптофан 28, который имеется у всех постсинаптических нейротоксинов и отсутствует у полипептидов третьей группы

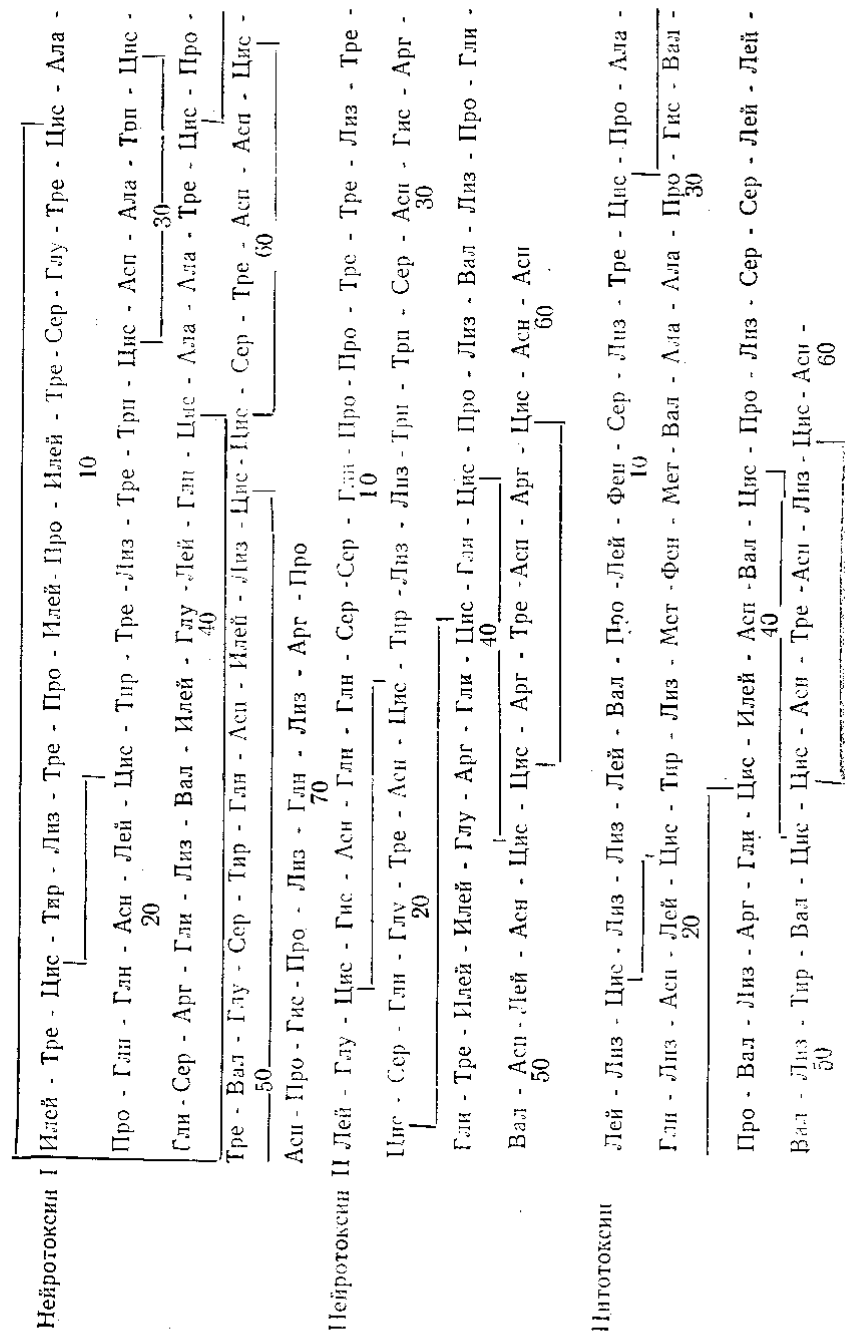
(МАП). Тем не менее химическая модификация триптофана 28 различными средствами (2-гидрокси-5-нитробензилбромидом, озонизацией, обработка формалином) приводит к потере лишь 50% активности (Karlsson, 1973). Chang et al. (1971 a) сообщили, что токсичность кобротоксина зависит от функциональной целостности карбоксигрупп глутаминовой кислоты. Блокирование γ -карбоксигрупп глутамата 5M раствором солянокислого гуанидина резко снизило токсичность кобротоксина. Авторы полагают, что этот эффект связан с инактивацией Глу 20.

Поскольку мишенью для пост-НТ, так же как и ацетилхолина, является холинорецептор, то, видимо, активные участки нейротоксинов должны иметь сходство с четвертичной аммониевой и карбонильной группами ацетилхолина. Было установлено, что свободные аминогруппы, в том числе и N-концевые, не являются облигатными для обеспечения токсической активности (Karlsson, 1973). Ацетилирование 6 аминогрупп в нейротоксине из яда тайландской кобры привело к потере $1/3$ активности (Yang, 1974).

По мнению Karlsson (1973), гистидин как необходимая катионная группа может быть также исключен, так как он не является инвариантным. Наиболее вероятным «кандидатом» функциональных аналогов четвертичных аммониевых групп ацетилхолина может быть аргинин 32, точнее его боковая цепь, содержащая катионную группу (Karlsson, 1973). Важную роль, видимо, играют и остатки глицина 33, всегда сопутствующего инвариантному Арг 37. Обработка кобротоксина фенолглиноксалем при рН 8,0 приводит к потере токсичности, что связывают с модификацией 4 из 6 остатков Арг (Yang et al., 1974 a). При рН 6,0 модифицируется Арг 28, при рН 6,7 — Арг 33, что ведет к некоторому падению токсичности, но не влияет на антигенные свойства. При рН 7,5 модифицируется Арг 30, почти полностью теряется токсичность и на 30% снижается антигенная активность. Поэтому авторы считают, что Арг 30 и 33 важны для обеспечения токсичности, а Арг 30 и 36 связаны с проявлением специфической антигенности.

Обработка кобротоксина флюоресцентнокарбамином снижает токсичность, не влияя на антигенные свойства, что указывает на различную локализацию токсических и антигенных свойств в молекуле (Chang, 1970). В то же время восстановленный S-карбоксиметилированный кобротоксин теряет оба вида активности.

С х е м а 1. Последовательность аминокислотных остатков в нейротоксинах I и II (Grishin et al., 1973, 1974a) и цитотоксине (Grishin et al., 1974b) из яда среднеазиатской кобры. Локализация дисульфидных мостиков в нейротоксинах дана по Yang (1974), в цитотоксине — по Takeshi, Hayashi (1972).



Можно было предполагать, что карбонильные группы пептидного состава, естественно, всегда присутствующие в молекуле пост-НТ могут иметь значение в обеспечении токсичности. Однако они малодоступны для участия в реакции взаимодействия с рецептором. В большей степени отвечают этому требованию карбонильные группы боковых цепей инвариантных аспарагиновой кислоты и аспарагина 67. Модификация аспарагиновой кислоты метиловым эфиром глицина приводит к потере активности на 75% от первоначального значения (Chang et al., 1971 c). По мнению Karlsson (1973), если незаменимые карбонильные группы и существуют, то вероятнее всего они расположены в боковой цепи аспарагина 67.

Необратимое связывание между пост-НТ и холинорецептором нельзя объяснить только взаимодействием гуанидиновых и карбонильных групп пост-НТ с соответствующими участками рецептора. Их взаимодействие должно носить в основном электростатический характер, однако, комплекс рецептор — токсин не диссоциирует в концентрированных солевых растворах (Karlsson et al., 1972 a). Вероятно, эти две функциональные группы служат «участками узнавания» при первичном контакте пост-НТ и рецептора. Конечное же необратимое связывание обуславливается протейн-протейновым аллостерическим взаимодействием, видимо, включающем уже другие участки пост-НТ и холинорецептора (Karlsson, 1973).

ХИМИЯ ПРЕСИНАПТИЧЕСКИХ НЕЙРОТОКСИНОВ

Нейротоксины второй группы, пресинаптические нейротоксины (пре-НТ), редко встречаются в змеиных ядах. Только некоторые из них выделены в очищенном виде и изучены. В семействе Elapidae пресинаптические НТ обнаружены в яде австралийского тайпана, *Oxuranus scutellatus* — тайпоксин (Karlsson, 1973), австралийской тигровой змеи, *Notechis scutatus* — нотексин (Karlsson et al., 1972) и в яде крайта, *Bungarus multicinctus* — β -бунгаротоксин (Chang, Lee, 1963). Кротоксин — нейротоксин яда гремух змей обладает преимущественным пресинаптическим действием на нервно-мышечное соединение у амфибий и постсинаптическим — у млекопитающих. В ядах морских змей пре-НТ не найдены.

В отличие от пост-НТ нейротоксины группы 2 построены из большего числа аминокислотных остатков и соот-

ветственно имеют больший молекулярный вес (см. схему 1). Кроме того, некоторые из них являются комплексом, состоящим из субъединиц.

Одним из первых пре-НТ, полученных с помощью зонального электрофореза на крахмальном геле (Chang, Lee, 1963) и в дальнейшем очищенных хроматографией на КМ-сефадексе с повторной рехроматографией на КМ-целлюлозе (Lee et al., 1969), был β -бунгаротоксин. β -Бунгаротоксин построен приблизительно из 179 аминокислотных остатков, среди которых преобладают аспарагиновая кислота (22 остатка), глицин (16), лизин (13), аргинин (14), тирозин (13). Наличие 20 остатков цистина указывает, что молекула β -бунгаротоксина стабилизирована по крайней мере 10 дисульфидными связями. Молекулярный вес нейротоксина 28500 (Lee, 1970).

Chang et al. (1973) предполагали, что β -бунгаротоксин лишен энзиматических свойств и является гомогенным. Однако Kelly, Brown (1974) установили, что β -бунгаротоксин состоит из двух субъединиц с молекулярным весом 8800 и 12400. Wernike et al. (1975), изучая влияние β -бунгаротоксина на окислительное фосфорилирование в митохондриях нервных окончаний, пришли к выводу о наличии у токсина фосфолипазной активности.

Нотексин был получен Karlsson et al. (1972) ионообменной хроматографией на адсорбенте Био-Рекс-70 в градиенте ацетата аммония. Основной нейротоксический компонент нотексина, составляющий 6% сырого неочищенного яда, выделен в виде препарата, содержащего 27% нотексина, путем повторного хроматографирования.

Нотексин представляет собой полипептид, состоящий из 119 аминокислотных остатков и 7 дисульфидных мостиков; молекулярный вес 13574. Большинство очищенных препаратов нотексина обладают слабой фосфолипазной активностью. При определении N-концевой последовательности по Edman (Eaker, 1974) следы загрязненности не были найдены, но следует иметь в виду, что метод позволяет определять содержание примесей не менее чем 5—10%. Поэтому энзиматическая активность нотексина может быть связана с незначительной примесью фермента. Не исключено, что нотексин может быть родственен фосфолипазе А, ранее выделенной из яда кобры *Naja nigricollis*, состоящей из 117 аминокислотных остатков и 7 дисульфидных мостиков (Eaker, 1974). Сравнение N-концевой последовательности нотексина и фосфолипа-

зы А (*Naja nigricollis*) указывает на сходство их первичных структур.

Тайпоксин (Karlsson, 1973) является слабо кислым белком (ИЭТ рН 5), который диссоциирует при рН 3 на две субъединицы, очищенные гельфильтрацией. Молекулярный вес комплекса 42000, субъединицы I—30000, II — 12000. Рекомбинация не приводит к восстановлению первоначальной активности. Возможно, что молекулярный вес тайпоксина и субъединиц завышен. Не исключено, что они являются гликопротеидами и поэтому элюируют раньше, чем глобулярные белки соответствующего молекулярного веса, которые были использованы для калибровки колонки при оценке молекулярного веса. β -Фракция состоит из 125 аминокислотных остатков и перекрещена 7 дисульфидными мостиками (Eaker, 1974). Слабая фосфолипазная активность, сопутствующая тайпоксину и его субъединицам, может быть следствием загрязнения (Karlsson, 1973). Однако Eaker (1974) предполагает, что может иметь место гомологичность между фосфолипазой А (из яда *N. nigricollis*), с одной стороны, и пресинаптическими нейротоксинами (тайпоксин, нотексин, кротоксин), с другой. Этот вывод автор аргументирует сходством в аминокислотной последовательности перечисленных соединений.

ХИМИЯ МЕМБРАННО-АКТИВНЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С БИОМЕМБРАНАМИ

Мембранно-активные полипептиды (МАП) найдены в ядах многих видов кобр (Л. Я. Юкельсон с соавт., 1974 а, б; Grishin et al., 1974; Louw, 1974; Condrea, 1974, и др.). Все они по химическому составу и структуре чрезвычайно близки к пост-НТ-I, но резко различаются фармакологическими свойствами. МАП имеют молекулярный вес 6000—7000, устойчивы к нагреванию в кислой среде (Condrea, 1974).

Первичная структура цитотоксина из яда среднеазийской кобры (Grishin et al., 1974) приведена на рис. 12. Takechi, Nayshi (1972) установили локализацию дисульфидных мостиков в молекуле цитотоксина II из яда индийской кобры. Аналогичное положение остатков цистина во всех известных к настоящему времени МАП (Karlsson, 1973) позволяет предположить, что дисульфидные связи у них локализованы одинаково. С другой стороны, положение остатков цистина в молекулах МАП

и пост-НТ-I аналогично (Karlsson, 1973). Получены данные и о сходстве третичных структур МАП и пост-НТ-I, основанные на подобиях спектров кругового дихроизма (Condrea, 1974).

Исследования Yu et al. (1973), проведенные с помощью лазера Рамана, показали наличие в кобрамине В из яда индийской кобры большого числа непараллельных β -структур, существующих наряду с неупорядоченными спиралями и α -спиралями. Как и в молекулах пост-НТ-I, остатки тирозина в МАП локализованы внутри молекулы. Можно полагать, что наличие большого числа β -структур и четырех дисульфидных мостиков обуславливает устойчивость этих полипептидов к нагреванию в кислой среде (Yu et al., 1973). Восстановление дисульфидных связей карбоксиметилированием или аминоэтилированием приводит к снижению активности МАП (Condrea, 1974).

Чем же можно объяснить различие в функциональной активности пост-НТ-I и МАП? Сравнительный анализ химической структуры нейротоксинов и МАП показывает, что различия во вторичной и третичной структуре этих полипептидов незначительны. Возможной причиной могут быть особенности первичной структуры. Так, МАП характеризуются высоким содержанием остатков лизина, распределенных равномерно по длине полипептидной цепочки, и преобладанием гидрофобных аминокислотных остатков в N-концевой части молекулы (Condrea, 1974). Fryklund (1973) считает, что в МАП и в их гомологах отсутствует инвариантная последовательность Лиз-Х-Трп-Х-Асп-Х-Арг-Гли, найденная во всех нейротоксинах. По мнению Takechi et al. (1972), тот факт, что остатки лизина в положениях 2, 18, 35 и 50 в молекулах пост-НТ-I замещены на остатки глутамата, и является возможной причиной различий в фармакологической активности между МАП и нейротоксинами.

В основе сложных патологических механизмов отравления змеиными ядами лежит процесс повреждения клеток организма и субклеточных структур. Известно, что функциональная целостность клеточных мембран является одним из ведущих факторов, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность клеток, тканей, органов и целостного организма. В змеиных ядах содержатся компоненты, активно воздействующие на клеточные мембраны и приводящие к развитию целого ряда патофизиологических реакций (гемолиз, изменение проницаемости

клеточных мембран, деполяризация возбудимых мембран, изменение активности мембранно-связанных ферментов и др.).

В настоящее время известно, что нарушение функций биомембран при действии змеиных ядов в основном определяется активностью двух их компонентов — фосфолипазы А и мембранно-активных полипептидов, рассмотрению механизмов действия которых на мембранные структуры и посвящен данный раздел.

Delezonpe, Ledebt (1911), изучая гемолитическое действие змеиных ядов, пришли к заключению, что в большинстве ядов содержится фермент, гидролизующий лецитин с образованием жирной кислоты и лизолецитина. Последний характеризуется сильным цитолитическим действием и вызывает гемолиз. В настоящее время известно, что этот фермент является фосфолипазой А. Однако ее гемолитическое действие проявляется только в присутствии свободных фосфолипидов, например плазмы, и ионов Ca^{+2} . На отмытые эритроциты фосфолипаза А не оказывала литического действия и поэтому была названа «непрямым гемолитином» (Neumann, Haberlapp, 1952).

В отличие от фосфолипазы А мембранно-активные полипептиды характеризуются прямым литическим действием на суспензию отмытых эритроцитов, что позволило их назвать «прямым литическим фактором» — ПЛФ (Condrea et al., 1964) или «гемолитическим протеином» (Fryklund, Eaker, 1973).

Применение в качестве модели интактных эритроцитов или их «теней» дало возможность получить важные материалы о механизме действия фосфолипазы А и МАП на мембраны. Было установлено, что существует видо-вая чувствительность различных животных к гемолитическому действию МАП (по убыванию чувствительности): эритроциты морской свинки > собаки > человека > кролика > верблюда > барана (Condrea, 1974). Причем изучение меченого ПЛФ показало, что полипептиды «связываются» с эритроцитами различных видов животных в количестве, которое коррелирует с их видовой чувствительностью к вызываемому ПЛФ гемолизу. Гемолиз, вызываемый ПЛФ у эритроцитов «чувствительных» животных, заметно усиливается при добавлении фосфолипазы А, которая сама по себе не вызывает лизиса отмытых эритроцитов (Condrea et al., 1964). Gul и Smith

(1972) показали, что фосфолипаза А способна гидролизовать некоторое количество лецитина интактных эритроцитов человека без явлений гемолиза. Следовательно, глицерофосфаты интактных эритроцитов защищены от действия фосфолипазы А и становятся доступными в гипотонической среде или под влиянием МАП змеиных ядов. Продукты гидролиза глицерофосфатов — лизолецитин и жирные кислоты — обладают литической активностью, поэтому гемолиз является аутокаталитической реакцией (Condrea, 1974).

Нарушения клеточной проницаемости под влиянием МАП наблюдаются и на других объектах. Кобрамин В, мембранно-активный полипептид из яда индийской кобры *Naja naja* тормозит накопление I^- в срезах щитовидной железы (Wolf et al., 1968). Подобный эффект под влиянием МАП для таких соединений, как аминокислоты, углеводы, р-аминогиппурат, наблюдается и в других тканях: слюнных железах, кишечнике, сосудистом сплетении глаза, почках и др. (Condrea, 1974).

В митохондриях печени крыс ПЛФ яд кобры ингибирует дыхание и разобщает дыхание и фосфорилирование независимо от используемого субстрата (Д. Н. Сахибов с соавт., 1974). Следует отметить, что нарушение функций митохондрий сопровождается их структурными изменениями — набуханием (Condrea, 1974).

Возможны два предположения: либо МАП взаимодействует со специфическими переносчиками этих веществ, либо они вызывают изменения в мембране, приводящие к утечке метаболитов через нее.

Изучая торможение накопления иода в срезах щитовидной железы, обработанной кобрамином В, Wolf et al., (1968) заключили, что в основном торможение обусловливается увеличением утечки I^- через мембрану, которая становится также проницаемой и для калия.

Обработка эритроцитов морских свинок МАП привела к увеличению пассивной проницаемости для натрия (Jakobi et al., 1972). Интересно, что МАП мало влияют на активность АТФ-азы эритроцитов (Lankish et al., 1972), чем объясняется устойчивость активного транспорта натрия из эритроцитов крови человека (Larsen, Wolf, 1967). Однако это явление наблюдается не во всех тканях. Так, МАП из яда индийской и среднеазиатской кобр ингибируют Mg^{+2} зависимую, Na^+ , K^+ активиру-

емую АТФ-азу мозга быка (Л. Я. Юкельсон, 1974; Lapkish et al., 1972) и натриевый насос мочевого пузыря жабы (Larsen, Wolf, 1967). Не исключено, что ингибирование Mg^{+2} , Na^+ , K^+ -АТФ-азы может явиться одним из механизмов, через который реализуется блокирующее действие МАП на проводимость нервных мембран. Известно, что Mg^{+2} , Na^+ , K^+ -АТФ-аза участвует в активном транспорте ионов K^+ и Na^+ через биомембраны.

Другим примером взаимодействия МАП с биомембранами является повышение активности мембраносвязанных ферментов. Обработка тений эритроцитов ПЛФ яда кобры заметно увеличивает активность глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы, аденилаткиназы, 3-фосфоглицераткиназы, альдолазы (Condrea, 1974). Это можно объяснить следствием дезорганизации мембраны, что может привести к «обнажению» активных участков энзима, предварительно защищенных упорядоченными мембранными структурами (Condrea, 1974). В последнее время Keung et al. (1975) показали, что патофизиологические эффекты МАП (кардиотоксин из яда *N. naja*) могут быть связаны с необратимым ингибированием активности мембранно-связанного циклического АМФ, которому в настоящее время придается важная роль в регуляции физиологических процессов на клеточном уровне.

Рассмотренные примеры изменения функциональных свойств биомембран под влиянием МАП свидетельствуют об их высокой биологической активности. Каковы же возможные молекулярные механизмы взаимодействия МАП с мембранами?

Наиболее распространенной в настоящее время является жидкостная мозаичная модель биомембран (Lenard, Singer, 1966; Singer, 1971; Singer, Nicolson, 1972). Основную особенность предложенной модели составляют погруженные в липидную матрицу молекулы глобулярного структурного белка, расположенные таким образом, что полярные и ионизированные группы выступают из мембраны в водную среду. Основная масса фосфолипидов организована в прерывистый жидкостный двойной слой, хотя небольшая доля липидов может специфически взаимодействовать с белками мембран. Заряженные полярные группы белка выступают из мембраны и вместе с гидрофобными участками создают специфический структурный и зарядовый рельеф мембраны.

Структурные особенности МАП — их основной характер и обилие гидрофобных групп — могут обуславливать присоединение полипептидов к мембране с помощью электроположительных поверхностных зарядов и затем проникновение в мембранные структуры через их липофильные остатки. Подобный характер действия имеет сходство с действием мелиттина, который разрушает мембраны, проникая в их углеводородные области благодаря гидрофобным взаимодействиям (Naberghann, 1972). Проверка этого предположения была сделана в опытах с использованием синтетических основных полимеров (полиорнитин-лейцин, полилизин-лейцин и др.), общей характеристикой которых является наличие основных липофильных групп. Хотя основной характер полимеров обеспечивал их присоединение к мембранам синергизма в действии с фосфолипидом А, подобного МАП не наблюдалось (Condrea, 1974).

Одной из характерных свойств синергизма МАП и фосфолипазы А является необходимость их одновременного присутствия в среде для достижения максимального эффекта. Это дает возможность предположить, что ПЛФ является не только модификатором мембраны, но и служит посредником в связывании энзима с мембранным субстратом. Подобные функции могли бы выполнить катионные группы МАП, участвуя в активации энзима ионами кальция через образование комплекса энзим — Ca^{+2} — субстрат (Condrea, 1974).

Интересно, что Ca^{+2} и ПЛФ не являются взаимозаменяемыми в реакции расщепления фосфолипидов. Так ПЛФ не замещает Ca^{+2} в немембранных системах, в то время как Ca^{+2} не замещает ПЛФ при гемолизе и расщеплении фосфолипидов фосфолипидом А у интактных эритроцитов. Хотя Ca^{+2} , как и органические полианионы (гепарин, декстран-сульфат, ганглиозиды), являются антагонистами МАП, механизм, лежащий в основе ингибирующего действия, видимо, различен. Полианионы способны образовывать растворимые и нерастворимые комплексы с МАП (Condrea, 1974), тогда как защитный эффект Ca^{+2} , видимо, связан с его свойством стабилизировать мембраны.

Были выдвинуты различные точки зрения, объясняющие характер действия МАП на мембрану эритроцитов (Vogt et al., 1970). Полагают, что в основе потенцирования фосфолипидом А гемолиза, вызываемого ПЛФ, лежит его способность модифицировать мембраны эри-

роцитов в результате взаимодействия с SH-группой. Сочетание электроположительных свойств молекулы с наличием дисульфидных мостиков рассматривается как структурная основа мембранной активности ПЛФ и группы других, обладающих сходным действием пептидов — таких, как апамин, вазопрессин, анафилоксин и др.

Vogt et al. (1970) считают, что литическая активность МАП не зависит от их детергентных свойств, т. к. при восстановлении—S—S—связей литическая активность снижалась без изменения поверхностно-активных свойств. Кроме того, синтетические SH-реагенты—такие, как р-хлормеркуриобензоат и α -этилмаленимид, лишены детергентных свойств, имитируют действие ПЛФ при их комбинации с фосфолипазой А.

Была предложена гипотеза, по которой расщепление—S—S—связей ПЛФ вблизи мембран дает возможность связывания полипептида с сульфгидрильными группами мембранных белков с образованием новых дисульфидных связей (Schroeter et al., 1972). Однако прямых доказательств подобного механизма действия пока не было получено.

Исследования Jwaguchi et al. (1974) на химически модифицированных 2,2-дитиодиникотиновой кислотой (SH-реагент) опухолевых клетках не дали достоверных различий в действии цитотоксина II (Naja naja) на обработанные и необработанные клетки. Тем не менее авторы склонны считать, что 4 дисульфидных мостика, поддерживающих вторичную структуру молекулы, являются необходимыми для ее цитолитической активности. В то же время известно, что молекула мелиттина, обладающего выраженными поверхностноактивными свойствами и цитолитической активностью лишена—S—S—связей (Habermann, 1972).

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОЛИПЕПТИДЫ ЯДА ГРЕМУЧИХ ЗМЕЙ И ГАДЮК

Кроталиды. В 1938 г. Slotta, Fraenkel-Conrat впервые получили в кристаллическом виде нейротоксический компонент яда южноамериканской гремучей змеи (*C. durissus terrificus*) — кротоксин. Выделенный протенин с молекулярным весом 30000 и изоэлектрической точкой при рН 4,7 составлял около 50% веса сухого яда, обладал 75% общей токсичности, 75% активности фосфолипазы А

и по различным физико-химическим критериям представлялся гомогенным образованием (Slotta, 1955; Slotta, Fraenkel-Conrat, 1938; Fraenkel-Conrat, 1942).

Однако позднее были получены данные, свидетельствующие о химической гетерогенности кротоксина (Fraenkel-Conrat, Singer, 1956; Habermann, Rübсamen, 1971; Hendon, Fraenkel-Conrat, 1971; Rübсamen, Breithaupt, Habermann, 1971; Horst, Hendon, Fraenkel-Conrat, 1972).

Кротоксин представляет собой естественный комплекс по меньшей мере двух противоположно заряженных белковых компонентов, удерживающихся вместе на основе кислотно-щелочного взаимодействия. Хроматографией на КМ-целлюлозе Rübсamen, Breithaupt, Habermann (1971) разделили кротоксин из яда *C. terrificus* на две большие и несколько мелких фракций. В качестве одного из его главных компонентов была описана щелочная фосфолипаза А со сравнительно низкой токсичностью для мышей: DL₅₀ при внутривенном введении составила 0,54 мг/кг, а при подкожном — более 100 мг/кг, в то время как токсичность кротоксина соответственно была 0,108 и 0,50 мг/кг. В отличие от токсичности фосфолипазы А, которая после выделения из кротоксинового комплекса уменьшалась, ее специфическая энзиматическая активность возрастала на 140—170%, что свидетельствовало об устранении ингибитора.

Вторая большая фракция была представлена кислым белком, лишенным токсичности (DL₅₀ при внутривенном введении составила более 50 мг/кг) и фосфолипазной активностью. При комбинации компонентов токсичность фосфолипазы увеличивалась примерно в 12 раз при внутривенном и в 1000 раз при подкожном введении. Таким образом, была подмечена уникальная особенность кислого белка кротоксинового комплекса, которая выразилась в потенцировании *in vivo* токсичности фосфолипазы А и торможении *in vitro* ее ферментативной активности (Rübсamen et al., 1971; Habermann et al., 1972). Специфика отношений с фосфолипазой А нашла отражение в данном протенину названии «кротапотин» (*Crotapotin: crotalus, potenciales, inhibites*).

Сравнительно недавно были получены новые данные о главных компонентах кротоксинового комплекса, очищенных до гомогенного состояния (Breithaupt, Rübсamen, Habermann, 1974). Молекулярный вес кротапотина, рассчитанный по данным гель-фильтрации (6 М гуани-

дин HCl) и равновесной седimentации (4 M гуанидин HCl), был равен соответственно 8900 и 6700. Протеин состоит из трех пептидных цепей, соединенных с помощью дисульфидных связей. Цепи содержат 40, 34 и 14 аминокислотных остатков.

Молекулярный вес фосфолипазы, определенный методами гель-фильтрации, ультрацентрифугирования и электрофореза на геле с додецилсульфатом, равен 14500 и 15800. Она состоит из одной пептидной цепи, характеризующейся наличием 8 внутримолекулярных дисульфидных связей.

Кроме кротоксина, в яде гремучих змей, обитающих на территории Южной Америки, обнаружен еще один полипептид (кротамин), первичная структура которого была расшифрована недавно Lauge (1975). Полипептид состоит из 42 аминокислотных остатков, молекулярный вес 4880. Приводим его первичную структуру: Тир-Лиз-Гли-Цис-Гис-Лиз-Лиз-Гли-Гли-Гис-Цис-Фен-Про-Лиз-Глу-Лиз-Илей-Цис-Лей-Про-Про-Сер-Сер-Асп-Фен-Гли-Лиз-Мет-Асп-Цис-Арг-Трп-Арг-Трп-Лиз-Цис-Цис-Лиз-Лиз-Гли-Сер-Гли.

Випериды. Единственным нейротоксином, выделенным из яда гадюк, был виперотоксин, полученный Moroz et al. (1966, 1967) из яда палестинской гадюки (*Vipera palestinae*). Молекулярный вес токсина около 12000. Виперотоксин содержит 108 аминокислотных остатков, образующих одну полипептидную цепочку. Молекула стабилизирована тремя дисульфидными мостиками. По физико-химическим свойствам виперотоксин близок с токсическими полипептидами ядов элапид, а по фармакологическим характеристикам резко отличается. Виперотоксин — единственный из полипептидов змеиных ядов, действующий преимущественно на сосудодвигательные центры продолговатого мозга и вызывающий гемодинамические расстройства, приводящие к летальному исходу (Bicher et al., 1966, 1968).

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ЭВОЛЮЦИИ ТОКСИЧЕСКИХ ПОЛИПЕПТИДОВ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ

Расшифровка первичной структуры большого числа токсических полипептидов из яда змей сем. Elapidae и близких к ним морских змей (сем. Hydrophidae) позволила поставить вопрос об эволюции этих макромолекул. Полагают, что родоначальный токсин представлял собой

полипептидную цепочку из 60—61 аминокислотного остатка (Strydom, 1973; Fryklund, 1973). В настоящее время известно три группы полипептидов, содержащие 60—62 аминокислотных остатка: нейротоксины кобр и морских змей и МАП. Первые две группы характеризуются специфическим постсинаптическим действием, тогда как МАП активно деполяризуют клеточные мембраны. На следующем этапе появляются нейротоксины, содержащие 71—74 аминокислотных остатка. Это пост-НТ-II из яда кобр и α -бунгаротоксин из яда индийской змеи бунгарус, также относящейся к сем. Elapidae. Как и пост-НТ-I, эти нейротоксины по характеру действия относятся к постсинаптическим.

Удлинение полипептидной цепочки и соответственно увеличение молекулярного веса ведет к появлению токсинов с качественно новыми свойствами, пресинаптическими (β -бунгаротоксин). Критический анализ имеющихся в литературе данных позволяет заключить, что удлинение полипептидной цепочки закономерно сопровождается сменой постсинаптического характера действия на пресинаптический. Так, выделенные в последнее время токсины из яда австралийской тигровой змеи (*Notechis scutatus*; Karlsson et al., 1972 a) и австралийского тайпана (*Oxyuranus scutellatus*; Baker, 1974) имеют молекулярный вес соответственно 13574 и 42000 и обладают пресинаптическим характером действия.

Таким образом, отмечается изменение характера действия токсинов змеиных ядов — от неспецифического деполяризующего (МАП) до высокоспецифического пост-пресинаптического.

Подобный филогенетический подход может быть полезным как для определения активного центра макромолекулы, так и для изучения генетических механизмов синтеза и отбора биологически активных полипептидов.

ФЕРМЕНТЫ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ

В змеиных ядах содержится большая группа ферментов, главным образом гидролаз (Jimenez-Roggas, 1970; Д. Н. Сахибов с соавт., 1972, и др.). В табл. 19 приведены ферменты, обнаруженные к настоящему времени в змеиных ядах с указанием их тривиального названия, а также систематического названия и шифра, присвоенного данному энзиму Международной комиссией по ферментам (Диксон, Уэбб, 1966). Подавляющее большинство ферментов является общим для морских змей, эла-

Таблица 19

Ферменты змеиных ядов (Jimenez-Pogras, 1970)

Тривиальное название	Шифр	Систематическое название
Ферменты, найденные во всех змеиных ядах		
Гиалуронидаза	4.2.99.1	Гиалуронат лиаза
Фосфолипаза A ₂	3.1.1.4	Фосфатид-ацилгидролаза
5'-Нуклеотидаза (АМФ-аза)	3.1.3.5	5'-Рибонуклеотид-фосфогидролаза
Фосфодиэстераза (эксонуклеаза)	3.1.4.1	Фосфогидролаза ортофосфорных диэфиров
Дезоксирибонуклеаза (ДНК-аза, эндонуклеаза)	3.1.4.6	Дезоксирибонуклеат-3-нуклеотидогидролаза
Рибонуклеаза (РНК-аза, эндонуклеаза)	2.7.7.16	Полирибонуклеотид-2-олигонуклеотидтрансфераза (циклизирующая)
Аденозинтрифосфатаза (АТФ-аза)	3.6.1.8	АТФ-пиррофосфогидролаза
Нуклеотидпирофосфатаза (НАД-аза, ДФН-аза)	3.6.1.9	Динуклеотид-нуклеотидогидролаза
Оксидаза l-аминокислот*	1.4.3.2	l-аминокислот-О ₂ -оксидоредуктаза (дезаминирующая)
Экзопептидаза	3.4.3.	Дипептид и трипептид гидролаза
Ферменты, найденные только или главным образом в яде Elapidae		
Ацетилхолинэстераза**	3.1.1.7	Ацетилхолин-ацетилгидролаза
Щелочная фосфатаза***	3.1.3.1.	Фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты
Кислая фосфатаза***	3.1.3.2	Фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты
Ферменты, найденные в ядах Crotalidae, Viperidae		
Протеазы	—	—

Примечание. * Оксидаза l-аминокислот не найдена в ядах морских змей.

** Отсутствует в ядах *Micrurus nigrocinctus*, *Dendroaspis angusticeps*, *Naja nigricollis* and *Pseudechis collettii*.

*** Не обнаружены в яде морских змей.

пид, гремучих змей и гадюк. Однако имеются и различия.

Фосфолипаза А. Фермент гидролизует природные и синтетические лецитины, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, отщепляя жирную кислоту, с образованием лизолецитина. Менее активна фосфолипаза А в отношении кардиолипина, в то время как цереброзиды и сфингомиелины к ней устойчивы (Condrea, de Vries, 1965;

Meldrum, 1965). Ионы Ca⁺² активируют фермент, причем необходимая для активации концентрация кальция зависит от количества субстрата (Condrea, de Vries, 1965; Д. Н. Сахибов с соавт., 1972). Медь, цинк, кадмий, барий тормозят активность фосфолипазы А, возможно, конкурируя с кальцием за активный центр молекулы фермента (Condrea, de Vries, 1965). Торможение активности фермента, вызванное ЭДТА, объясняется образованием комплекса ЭДТА-Ca⁺². Тормозящее действие на фосфолипазу А оказывают и жирные кислоты (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972; Smith et al., 1972). В кислой среде (рН 5) она устойчива к нагреванию, однако, термостабильность падает при увеличении рН более 7 (Condrea, de Vries, 1965).

Вопрос о точке приложения действия фосфолипазы А в молекуле фосфолипидов до конца не ясен. Имеются данные, что фермент отщепляет жирные кислоты в α-положении, в то же время, фосфолипаза атакует кислоты независимо от их природы (Condrea, de Vries, 1965; Д. Н. Сахибов с соавт., 1972).

Фосфолипаза А может присутствовать в яде в виде нескольких изоэнзимов (Braganca, Sambray, 1967; Salach et al., 1971; Shilolach et al., 1974, и др.). С помощью изоэлектрического фокусирования и электрофореза на полиакриламидном геле Salach et al. (1971) удалось получить 11 изоэнзимов фосфолипазы А из яда индийской кобры. Изоэлектрическая точка этих изоэнзимов лежит в пределах рН 4,6—5,66, молекулярный вес 8300—20200. Из яда черной кобры (*Naja nigricollis*) было выделено два изофермента — А₁ и А₂, обладающих фосфолипазной активностью (Wahlström, 1971). При аминокислотном анализе в А₁ обнаружено 117 (молекулярный вес 13000±800), а в А₂—130 (молекулярный вес 14600±730) аминокислотных остатков. Гомогенная фосфолипаза А с молекулярным весом 13000 была недавно получена Lo, Chang (1974) из яда тайваньской кобры. Фракции, обладающие высокой фосфолипазной активностью, получены также из яда среднеазиатской кобры (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972).

Насыщенность молекулы (до 15 остатков полуцисти-на) дисульфидными мостиками (Jimenez-Pogras, 1970) в определенной мере объясняет устойчивость энзима к нагреванию и трипсиновому гидролизу. Последнее позволило использовать трипсин для отделения от фос-

фолипазы А ингибитора, имеющего полипептидный характер (Braganca et al., 1970).

Гиалуронидаза. Фермент характерен для большинства змеиных ядов (Digan Reynals, 1939; Jimenez-Pogras, 1970). Гиалуронидаза катализирует гидролиз связи между остатками 2-ацетамидо-2-дезоксид-Д-глюкозы и Д-глюкуроната в гиалуроновой кислоте (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972). Известно, что гиалуронат является компонентом основного вещества соединительной ткани, представляя собой своеобразный «цемент», заполняющий межклеточное пространство. В связи с физиологической ролью гиалуроновой кислоты становится понятной и та роль, которую отводят гиалуронидазе в развитии интегральной картины отравления (А. Т. Бердыева, 1960; Д. Н. Сахибов с соавт., 1972; Keiser, Michl, 1958; Schwiek, Diekgiesser, 1963, и др.).

Гиалуронидаза — термолабильный белок. Нагревание до 54°C в течение 60 мин инактивирует фермент. Оптимум pH для гиалуронидазы яда среднеазиатской кобры равен 6,0 (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972). По мнению ряда авторов (Keiser, Michl, 1958; Д. Н. Сахибов с соавт., 1972), колебания в значениях оптимума pH для фермента указывают на его многокомпонентный состав. Об этом же свидетельствует потеря ферментативной активности после попыток очистки препарата гиалуронидазы.

Кроме гиалуронидазы, в «феномене распространения» (Spreading-factor) определенную роль может играть гистамин. Известно, что гистамин образует с гепарином гистамин-гепаринатные комплексы. В свою очередь связывание гепарина в определенной степени снижает инактивирующее действие последнего на гиалуронидазу, которое гепарин оказывает вследствие мукополисахаридной структуры (Keiser, Michl, 1958; Д. Н. Сахибов с соавт., 1972).

Ацетилхолинэстераза. О присутствии ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в змеиных ядах известно более трех десятков лет. Вначале ей приписывали нейротоксические свойства (Ivenger et al., 1938). Концентрация АХЭ в ядах элапид различна (З. Нигматов, В. М. Сорокин, 1972; Augustinsson, 1951; Chang, Lee, 1955; Mebs, 1970; Kumar et al., 1973, и др.). То, что энзим является истинной ацетилхолинэстеразой, доказывается сравнением степени гидролиза ацетилхолина и бутирилхолина, а также торможением активности в присутствии высоких

концентраций субстрата (А. А. Аавиксаар, М. Б. Устав, 1974; Mounier, 1951; Chang, Lee, 1955, и др.).

Значение АХЭ в обеспечении токсичности яда резко снижается в связи с присутствием в яде кобр ее ингибитора, необратимо тормозящего активность (Ivenger et al., 1938; Chang, Lee, 1955; Lee et al., 1956, и др.). Эта антиацетилхолинэстеразная активность не связана с протеолитическими ферментами. Во-первых, в ядах элапид не обнаружено протеолитической активности (Tu et al., 1965), во-вторых, антиацетилхолинэстеразная активность в отличие от протеолитической зависит от содержания цинка (Kumar et al., 1973).

Мнения о химической природе ингибитора АХЭ противоречивы. По данным одних авторов (Kumar et al., 1973), это крупномолекулярное соединение (молекулярный вес около 10000). Другие выдвигают точку зрения об идентичности ингибитора АХЭ и кардиотоксина яда кобры (Lee et al., 1972).

Фосфатазы. Фосфатазы змеиных ядов гидролизуют моно- и полинуклеотиды и делятся на несколько основных групп: фосфомоноэстеразы, фосфодиэстеразы и пирофосфатазы (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972).

К первой группе относятся неспецифическая щелочная фосфомоноэстераза, отщепляющая 3-фосфат от молекул олигонуклеотидов. Фермент малоспецифичен и одинаково легко гидролизует различные субстраты: 3-АМФ, 5-АМФ, рибозо-5-фосфат. Оптимум pH равен 8,6—9,5. Ионы Ca^{+2} и Mg^{+2} активируют энзим (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972).

Другим ферментом, относящимся к этой же группе, является 5'-нуклеотидаза. Энзим высокоспецифичен и отщепляет от рибозы остаток фосфорной кислоты, находящейся только в положении 5', и совершенно неактивен к 2- или 3-нуклеотидам (Jimenez-Pogras, 1970; Д. Н. Сахибов с соавт., 1972). Оптимум pH для 5'-нуклеотидазы, полученной от разных ядов кобр, колеблется от 6,4 до 9,0; для высокоочищенных препаратов pH сдвинута в щелочную сторону (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972). Двухвалентные металлы Mg^{++} , Mn^{++} , Co^{++} активируют фермент, тогда как цистеин и ЭДТА ингибируют его активность.

Фосфодиэстеразы катализируют гидролитическое расщепление эфирных связей между остатками ортофосфорной кислоты, в результате чего возникают фосфомоноэфир и спирт. В змеиных ядах обнаружены фосфодиэстеразы с разной степенью специфичности (ДНК- и

РНК-аза; Jimenez-Pogras, 1970; Д. Н. Сахибов с соавт., 1972).

Пирозфатазы яда (АТФ-аза и НАД-аза) гидролизуют соответственно аденозинтрифосфатазу и никотинамиддинуклеотид (Jimenez-Pogras, 1970). Существует мнение, что пирозфатазная активность яда может быть обусловлена присутствием в нем фосфодиэстеразы (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972).

Оксидаза L-аминокислот. Фермент катализирует превращение L-аминокислот в α -кетокислоты. По химической природе фермент является гликопротеидом с молекулярным весом 130000, содержащим 2 М ФАД на моль фермента. Молекула его состоит из двух субъединиц (молекулярный вес каждой 70000), сходных по аминокислотному составу (Jimenez-Pogras, 1970). Установлено наличие в молекуле L-аминооксидазы как дисульфидных связей, так и свободных сульфгидрильных групп (Jimenez-Pogras, 1970). Желтую окраску яда объясняют присутствием ФАД в молекуле фермента (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972). Фермент специфичен только для L-аминокислот (лейцин, метионин, фенилаланин) и не атакует их D-формы (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972). Он неактивен в отношении диаминокарбоновых аминокислот, что связано с их увеличенным положительным зарядом, тормозящим образование ферментсубстратного комплекса (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972). L-аминооксидаза относительно термостабильна; интересной особенностью является ее обратимая инактивация при замораживании (Jimenez-Pogras, 1970).

Протеазы. Яды гремучих змей и гадюк в отличие от элапид и морских змей характеризуются высоким содержанием термолабильных кислых протеаз (Jimenez-Pogras, 1970). Протеазы змеиных ядов активно расщепляют как природные (казеин, гемоглобин, желатин), так и синтетические (ТАМЕ и ВАЕЕ) белковые субстраты (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972). Следует отметить, что использование синтетических субстратов позволило Tu et al. (1965, 1966) показать, что яды гадюковых и гремучих змей гидролизуют специфичные для трипсина субстраты (ТАМЕ и ВАЕЕ), но на последний действовали активнее трипсина. Почти все указанные яды не действовали на субстраты, специфичные для химотрипсина.

Змеиные яды обладают также тромбиноподобным протеолитическим действием, хотя между воздействием ядов и тромбина на фибриноген имеются различия

(Д. Н. Сахибов с соавт., 1972). Е. С. Крылова (1970), используя хроматографическую технику и гельфильтрацию, получила из яда среднеазиатской гюрзы (*V. lebetina*) коагулирующие фракции, которые были активнее целого яда в 8—14 раз. Молекулярный вес коагулирующих фракций 140000—160000. Результаты исследований энзиматической активности полученных коагулянтов позволили автору охарактеризовать их как протеазы.

Из яда *V. russelli* также были получены две протеиназы, отличающиеся аминокислотным составом и коэффициентами седиментации (Dimitrov, 1970). Несколько различных протеиназ было получено из ядов *Crotalus atrox* (Mebs, 1968; Pfeleiderer, Kraus, 1965), *Trimeresurus flavoviridis* (Maeno, Mitsuhas, 1961), *Agkistrodon halis* (Satake et al., 1963) и др.

А. Ахунову и Д. Н. Сахибову (1963, 1970) удалось получить гомогенную протеиназу из яда гюрзы, причем, на последней стадии очистки (сефадекс Г-75 и ДЕАЕ-целлюлоза) фермент обладал активностью, в 18 раз превышающей активность протеиназ цельного яда. Молекулярный вес энзима при гель-фильтрации через сефадекс Г-100 35000—37000. Полученный фермент по своим свойствам близок к трипсину, причем подавление его активности ДФФ ($5 \cdot 10^{-3}$ М) указывает на важную роль серина в механизме действия энзима.

Протеиназа из яда гюрзы подобно трипсину обладает кининогеназной активностью. По данным Л. Ф. Евсевой (1970), кининогеназная активность яда гюрзы обусловлена протеазами, эфы — протеазами и эстеразами, а *Bothrops jaraguasa* — только эстеразами.

Сравнительное изучение ферментативной активности цельных ядов среднеазиатских змей и их фракций проведено В. Ф. Морозовой (1965).

Следует отметить, что протеолитические ферменты змеиных ядов нельзя отнести ни к группе трипсина, ни химотрипсина. По своим свойствам и специфичности они своеобразны и составляют самостоятельную группу (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972). Вместе с тем следует согласиться с мнением Д. Н. Сахибова с соавторами (1972), что номенклатура и классификация протеаз ядов змей до настоящего времени не разработаны.

ГЛАВА

III



ВЛИЯНИЕ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ НА ВАЖНЕЙШИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

ДЕЙСТВИЕ ЯДОВ НА СИСТЕМУ КРОВИ

ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА КРОВИ

В литературе имеются многочисленные клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие об изменениях морфологической картины красной и белой крови при отравлении змеиными ядами.

Лейкоциты. Наблюдения клиницистов показывают, что после укуса змей из семейства гадюковых у людей в первые часы развивается лейкоцитоз с относительным лимфоцитозом или нейтрофилией, сменяющийся затем лейкопенией с последующей нормализацией (М. Н. Султанов, 1963).

Данные, полученные в опытах на животных, противоречивы: одни авторы сообщают о лейкоцитозе, другие — о лейкопении. Так, повышение уровня лейкоцитов за счет нейтрофилов наблюдали Radomski, Mialle, Deichmann, Fisher (1959) при введении собакам яда *Crotalus adamanteus* и О. Раявээ, Э. Раявээ, М. Мидт (1969) при введении кроликам яда гюрзы.

У кроликов, отравленных ядом *Crotalus atrox*, общее содержание лейкоцитов в первые часы снижается, в дальнейшем постепенно возвращается к исходному уровню. Уровень базофилов резко падает в первые 5 мин, затем временно восстанавливается до нормы и вторично снижается через 3—6 ч (Marks, Oberger, 1962).

Лейкопения, обусловленная снижением сегментоядерных нейтрофилов на фоне увеличения лимфоцитов, уста-

новлена у кроликов после введения им токсических доз яда гюрзы (З. Н. Каримов, А. А. Максудов, С. С. Савченко, 1966). Малые дозы яда не оказывают существенного влияния на морфологию крови (А. А. Писанова, 1956).

Яд кобры, по данным Fonad, Jbrahim Alou-el-Naga (1958), вызывает у морских свинок и кроликов лейкопению с последующим нейтрофильным лейкоцитозом.

Т. Е. Калинина (1951) в стандартных условиях провела сравнительное исследование действия ядов кобры, эфы и щитомордника на белую кровь. Автор показала, что в первые часы после введения мышам яда кобры развивается лейкоцитоз, ядов эфы и щитомордника — лейкопения. При анализе лейкоцитарной формулы были установлены определенные закономерности в изменении количества нейтрофилов и лимфоцитов. Так, уровень нейтрофилов в первые часы после отравления всеми ядами (особенно кобры) возрастает, лимфоцитов — падает. Сдвиги общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы сохраняются 1—4 суток, после чего отмечается постепенная их нормализация.

Эритроциты. У одних больных, поступивших в клинику после укуса змеями, отмечено понижение уровня эритроцитов и гемоглобина, у других — повышение (М. Н. Султанов, 1963; Ю. Б. Исхаки, А. А. Жаворонков, 1968).

Экспериментальные данные также противоречивы. В работах одних авторов сообщается об увеличении содержания эритроцитов и гемоглобина после введения ядов кобры, гюрзы, щитомордника, гадюки (С. Н. Асратян, 1941; Т. Е. Калинина, 1951; Zaki, 1959; З. Н. Каримов, С. С. Савченко, 1965; А. Т. Бердыева, Е. П. Серебряков, 1970, и др.), других — о развитии анемии (П. И. Цобкалло, 1939; З. С. Баркаган, А. А. Писанова, 1957; З. Н. Каримов, А. А. Максудов, С. С. Савченко, 1966). А. С. Чечулин, А. М. Шапиро, И. А. Вальцева, Ф. Ф. Талызин (1972) не наблюдали изменений уровня гемоглобина после отравления кроликов ядом кобры.

Это может быть связано с разными условиями опытов: вид подопытных животных, дозы и способ введения ядов, сроки исследования крови. Чтобы исключить действие побочных факторов, Т. Е. Калинина (1951) исследовала яды *Vipera berus*, *Vipera lebetina*, *Echis carinatus*, *Naja naja*, *Ancistrodon halys* на одном виде животных — белых мышках в стандартных условиях. При такой поста-

новке опытов установлены однотипные изменения уровня эритроцитов и гемоглобина после подкожного введения ядов. Автор выявила три фазы. В первую фазу — фазу эритроцитоза (3—5 ч) — содержание эритроцитов и гемоглобина повышается, во вторую — фазу анемии (5—7 суток) — понижается и в третью — фазу восстановления (до 2 недель) — постепенно возвращается к исходному уровню.

Различия, выявленные Т. Е. Калининой (1951) при отравлении разными ядами, чисто количественные и заключаются в степени выраженности отдельных фаз. Так, наибольшее повышение и понижение эритроцитов (соответственно на 16 и 45% по сравнению с нормой) наблюдалось после введения яда щитомордника, наименьшее (соответственно на 5 и 9%) — после введения яда кобры.

В работе приведены экспериментальные данные, показывающие, что фаза эритроцитоза не связана со стимуляцией кроветворения (количество ретикулоцитов не увеличивалось) или выбросом крови из депо (удаление селезенки не изменяло характера реакции на яды). По мнению автора, в фазу эритроцитоза наблюдалось сгущение крови — жидкая часть крови выходила за пределы кровеносного русла вследствие повышения проницаемости кровеносных сосудов.

Фазу анемии Т. Е. Калинина (1951) объясняет гемолитическим действием яда. Количество ретикулоцитов в этот период повышено.

Трехфазные изменения красной крови, сходные с вышеизложенными, были описаны А. Т. Бердыевой и Е. П. Серебряковым (1970) при отравлении крыс ядом гюрзы. Увеличение гемоглобина и гематокрита авторы объясняли повышением проницаемости и выходом жидкости из кровеносного русла, а не усилением нормобластического кроветворения.

ГЕМОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЯДОВ

Способность ядов змей разрушать эритроциты отмечалась в работах конца XIX века. Гемолитическая активность ядов исследовалась в основном в опытах *in vitro*.

Яды змей (гадюковые, гремучие, элапиды) *in vitro* оказывают разное гемолитическое действие на отмытые от плазмы эритроциты цельной крови. Как правило, гемолитическая реакция интенсивнее протекает в цельной крови по сравнению со взвесью отмытых эритроци-

тов. При этом яды гадюковых и гремухих змей, по сравнению с ядом кобры, слабее гемолизуют отмытые эритроциты или вообще не оказывают гемолитического действия (П. А. Медникий, 1939; П. И. Цобкалло, 1939; П. М. Даудова, 1943; Т. Е. Калинина, 1951; Я. Давлятов, 1967; Ganguly, 1937; Hadermann, 1958; Livrea, 1958; Gitter, Kochwa, Danon, de Vries, 1959; Meldrum, Thompson, 1962; Schindler, 1964; Klibansky et al., 1966).

В чем причина этих различий? Flexner, Noguchi, (1902), Calmette (1907) указывали, что для проявления гемолитического действия ядов змей необходимы факторы, содержащиеся в плазме.

Feldberg, Holden, Kellaway (1938), Feldberg, Kellaway (1938) считают, что при действии яда кобры на цельную кровь из лецитина плазмы образуется лизолецитин, вызывающий разрушение эритроцитов, т. е. гемолиз ядом осуществляется не прямо, а опосредовано, через лизолецитин.

По современным данным, яды змей вызывают гемолиз двумя путями: прямой — при действии на отмытые эритроциты и непрямой — в присутствии лецитина (Я. Давлятов, 1967; Ю. Б. Исхаки, А. А. Жаворонков, 1968; Gitter et al., 1959; De Vries, Condrea, Gitter, 1961; Gul, Khara, Smith, 1974).

Прямое гемолитическое действие обусловлено содержанием в ядах прямого гемолизина, непрямое — связано с фосфолипазой А, гемолитическая активность которой проявляется только в присутствии внеэритроцитарного источника фосфолипидов. Путем фракционирования ядов получены фракции, обладающие прямым и косвенным действием на эритроциты (Я. Давлятов, 1967; В. М. Сорокин, З. Нигматов, Л. Я. Юкельсон, 1972; Д. Н. Сахибов, Л. Я. Юкельсон, Р. Сатыев, А. И. Гателганс, 1974; Condrea, Barsilay, Vries, 1971).

Прямой гемолитический фактор действует непосредственно на мембраны отмытых эритроцитов. Наибольшей активностью обладает прямой гемолизин яда кобры и значительно меньшей — ядов гадюковых и гремухих змей (Я. Давлятов, 1967; Schroeter, Damerau, Vogt, 1973).

Установлено, что эритроциты животных разных видов обладают специфической чувствительностью к гемолизирующему действию ядов змей, причем, последовательность в ряду устойчивости к ядам отмытых эритроцитов и эритроцитов цельной крови часто не совпадают. Так,

Ganguly (1937) показал, что среди отмытых эритроцитов наиболее чувствительны к яду *Naja naja* эритроциты человека, затем обезьяны, лошади, морской свинки, кролика. Иная зависимость выявлена в опытах с цельной кровью: наиболее чувствительными оказались эритроциты морской свинки, затем кролика, обезьяны, человека, лошади. Эритроциты овцы в обеих сериях опытов оказались устойчивыми к гемолитическому действию яда. Аналогичные данные с эритроцитами овцы получили Rosenfeld, Kelen, Nudel (1960—1962).

Oldigs, Lotte, Lankisch (1971) показали, что эритроциты крысы более устойчивы к действию прямого гемолизина яда кобры, чем эритроциты морской свинки.

Интересные данные о резистентности эритроцитов животных разных видов были получены Livrea (1958), изучавшим прямое и косвенное гемолитическое действие яда *Vipera ammodytes* на эритроцитах 73 видов животных. В зависимости от реакции на яд он разделил все эритроциты на 4 типа.

Первый тип (16%) — эритроциты не гемолизуют даже в присутствии лецитина (угорь, амфибии, пресмыкающиеся, нутрия).

Второй тип (4%) — эритроциты подвергаются прямому гемолизу и не гемолизуют в присутствии лецитина (каarp, форель).

Третий тип (70%) — эритроциты гемолизуют только в присутствии лецитина и прямого гемолизина (птицы, млекопитающие), для них характерна разная резистентность у представителей не только одного класса, но и одного семейства и даже вида.

Четвертый тип (9%) — эритроциты чувствительны к прямому и косвенному действию яда, причем, косвенный гемолиз протекает более интенсивно (лебедь, морская свинка и др.).

Различия в гемолитическом действии яда автор объясняет особенностями структуры мембран эритроцитов животных разных видов.

Е. С. Крылова (1970) показала, что яд гюрзы не оказывает прямого гемолитического действия на эритроциты человека.

В настоящее время прямой гемолитический фактор (ПГФ) выделен в чистом виде из ядов кобр *Naemachatus hachachates*, *Naja oxiana* (Д. Н. Сахибов, В. М. Сорокин, Л. Я. Юкельсон, 1972; Л. Я. Юкельсон, Э. С. Садыков, В. И. Сорокин, 1973; Aloof-Hirsch et al., 1968).

Это полипептид с молекулярным весом около 7000 и сильно выраженными основными свойствами. ПГФ из яда *N. haemachates* состоит из 57 аминокислотных остатков, N-концевой аминокислотой является лейцин, C-концевой — серин, в молекуле содержится 4 дисульфидных мостика (Aloof-Hirsch et al., 1968).

Механизм гемолитического действия ПГФ пока не ясен. Д. Н. Сахибов, В. М. Сорокин, Л. Я. Юкельсон (1972) высказывают свои предположения и приводят мнения ряда авторов о влиянии прямого гемолизина на мембраны эритроцитов. Прямой гемолизин, имеющий щелочные свойства, несет положительный заряд. При помощи электростатических сил он связывается с кислыми группировками эритроцитов (изоэлектрическая точка эритроцитов находится в кислой среде). В результате этих кислотно-щелочных реакций изменяется структура эритроцитарной мембраны.

До настоящего времени не выяснено, какие компоненты эритроцитарной мембраны необходимы для действия прямого гемолизина. Condrea, Barsilay, Vries (1971) исследовали роль нейраминовой кислоты и сиалопротеидов в этом процессе. Авторы установили, что при обработке эритроцитов нейраминидазой и трипсином, приводящих к отщеплению нейраминовой кислоты с сиалопротеидов, степень гемолиза, вызываемого прямым гемолитическим фактором, не изменилась.

Прямой гемолизин обладает слабой гемолитической активностью. Его роль заключается в подготовке отмытых эритроцитов к действию фосфолипазы А. При взаимодействии ПГФ и эритроцитов изменяется пространственная ориентация фосфолипидов мембраны и они становятся доступными действию фермента. Гемолитическая активность цельных ядов обусловлена синергичным действием обоих факторов. Гемолиз постоянно поддерживается накапливающимися продуктами реакции — лизофосфатидами (Д. Н. Сахибов, В. М. Сорокин, Л. Я. Юкельсон, 1972; Condrea et al., 1965, и др.).

Каков механизм процесса гемолиза при действии как цельных ядов, так и их отдельных компонентов? Ряд авторов (Г. И. Цобкалло, 1929; Г. А. Медникян, 1939) показал, что гемолизу при действии ядов гадюковых и гремучих змей предшествует набухание эритроцитов вследствие поступления в них воды, т. е. гемолиз протекает по осмотическому типу.

Lankisch, Dameran, Vogt (1974) установили, что гемо-

литический эффект прямого литического фактора яда кобры обусловлен как осмотическим, так и неосмотическим компонентом, а литический эффект фосфолипазы А — неосмотическим.

Если вопрос о гемолитическом действии ядов змей *in vitro* разработан достаточно подробно, то сведения о внутрисосудистом гемолизе не столь многочисленны и во многом противоречивы. Так, при отравлении ядами гадюк и гремучих змей одни авторы отрицают внутрисосудистый гемолиз (Г. А. Медникян, 1939; Л. В. Неганов, 1939; С. Н. Асратян, 1941; А. А. Жаворонков, 1960; Н. А. Землянова, 1964; Я. Давлятов, 1967, и др.), другие — сообщают об ограниченном гемолизе (К. И. Самгородский, 1946; Т. Е. Калинина, 1951; Radomski, Mialle, Deichmann, 1959; Zaki, 1959), третьи — отмечают высокую гемолитическую активность ядов (Г. И. Цобкалло, 1939; А. С. Мелик-Карамян, 1947; М. Н. Султанов, 1963; З. Н. Каримов, А. А. Максудов, С. С. Савченко, 1966; Dodds, Pickering, 1972, и др.). Это может быть обусловлено в определенной степени разными условиями постановки опытов и зависеть от использованного образца яда.

При отравлении ядом элапид внутрисосудистого гемолиза не наблюдается (Д. Н. Сахибов, Л. Я. Юкельсон, 1966; Я. Давлятов, 1967).

Разный характер действия на эритроциты *in vivo* ядов элапид, с одной стороны, гремучих и гадюковых змей — с другой, несомненно, обусловлен особенностью их ферментного состава: все яды содержат фосфолипазу А, яды гадюковых и гремучих змей богаты протеазами разной субстратной специфичности (Д. Н. Сахибов, В. М. Сорокин, Л. Я. Юкельсон, 1972), яд кобры имеет низкую протеолитическую активность (Я. Х. Туракулов, В. Ф. Морозова, 1964).

Какие же компоненты яда способствуют появлению внутрисосудистого гемолиза? Согласно представлениям ряда авторов (А. С. Мелик-Карамян, 1947; М. Н. Султанов, 1958; С. В. Пигулевский, 1966), внутрисосудистый гемолиз вызывает фосфолипаза А и гемолизины яда. Если это так, тогда неясно, почему яд кобры, содержащий, как было указано выше, высокоактивный прямой гемолизин и фосфолипазу А (Д. Н. Сахибов, Л. Я. Юкельсон, 1966), сильнейшее гемолитическое средство *in vitro* (Я. Давлятов, 1967), не способствует появлению гемолиза *in vivo*.

Ряд авторов отрицает ведущую роль фосфолипазы А в возникновении внутрисосудистого гемолиза. Так, Klibansky et al. (1966) в опытах на собаках показали, что фосфолипаза А вызывает изменение формы эритроцитов, снижение лецитина в плазме, но не приводит к внутрисосудистому гемолизу. Яд *Echis colorata*, очищенный от фосфолипазы А, не влияя на липиды плазмы крови и форму эритроцитов, способствует возникновению гемолиза. При введении цельного яда наблюдаются сфероцитоз эритроцитов, снижение лецитина и фосфолипидов в плазме, внутрисосудистый гемолиз. При введении как цельного яда, так и фракции, очищенной от фосфолипазы, в плазме крови резко снижается содержание фибриногена, который выпадает в сосудах в виде сгустков фибрина.

По мнению авторов, внутрисосудистый гемолиз при введении ядов вызван травмированием эритроцитов сгустками фибрина, образующимися под влиянием прокоагулянта. Роль фосфолипазы А в этом процессе вспомогательная: при действии ее на лецитин плазмы образуется лизолецитин, вызывающий сфероцитоз эритроцитов. Сфероформы эритроцитов особенно чувствительны к осмотическому и механическому воздействию и легко разрушаются в сосудистом русле сгустками фибрина, то есть фосфолипаза, непосредственно не вызывая гемолиза, способствует его возникновению.

Коагулирующая активность ядов змей, как известно, обусловлена действием протеолитических ферментов (А. Ахунов, Д. Н. Сахибов, 1970; Е. С. Крылова, 1970, и др.). Поэтому легко проследить взаимосвязь между уровнем протеаз в яде и его способностью разрушать эритроциты *in vitro*. Яды, обладающие высокой протеолитической активностью (гадюковые и гремучие змеи) и повышающие внутрисосудистое свертывание крови (З. С. Баркаган, Б. В. Полушкин, 1960; З. С. Баркаган, 1965; Е. С. Крылова, 1967), должны вызывать внутрисосудистый гемолиз. Яд кобры, обладающий низкой протеолитической активностью и понижающий свертываемость крови, не должен вызывать гемолиза *in vivo*.

ВЛИЯНИЕ ЯДОВ НА СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ

Влияние змеящих ядов на свертываемость крови *in vivo* и *in vitro* следует рассматривать отдельно. При введении в организм яды могут вызывать изменения свертываемости крови при участии нервных и гуморальных

механизмов. Действие ядов *in vitro* не зависит от регуляторных механизмов организма и заключается в нарушении отдельных этапов свертывания крови. Исследования *in vivo* и *in vitro* взаимно дополняют друг друга: первые позволяют оценить реакцию организма в ответ на введение яда, вторые — выявить точку приложения коагуляционно активных компонентов яда.

По данным ряда авторов (С. Н. Асратян, 1941; В. А. Юсин, Е. Г. Сукачев, 1944; З. С. Баркаган, И. Фузайлов, 1956; Ю. Б. Исхаки, 1956; А. А. Жаворонков, 1958; З. С. Баркаган, Б. В. Полушкин, 1960; Л. Ш. Мительман, 1965; Л. Н. Зилле, Г. А. Якунин, 1967), характер действия гемокоагулирующих ядов зависит от дозы, возраста животных и условий постановки опыта (*in vivo* и *in vitro*).

Так, в опытах *in vitro* показано, что яд может действовать как коагулянт или антикоагулянт в зависимости от концентрации его в пробе (Klobusitzky, 1961; Phillips, 1973). При низких концентрациях повышается свертываемость крови, при высоких — снижается.

При введении в организм яды большинства гадюковых и некоторых гремучих змей оказывают на кровь двухфазное действие: вначале вызывают внутрисосудистое свертывание, затем на длительное время кровь может терять (частично или полностью) способность к свертыванию (З. С. Баркаган, 1961; З. С. Баркаган, Л. Ш. Мительман, 1965; О. Раявээ, Э. Раявээ, М. Мидт, 1969; Л. Н. Зилле, Г. А. Якунин, 1970; Klobusitzky 1961).

Таким образом, когда говорят о коагулирующем действии ядов, необходимо указывать на условия постановки опыта и время анализа крови.

В настоящее время большое количество работ посвящено выяснению механизмов гемокоагулирующего действия ядов. Основное количество материалов по этому вопросу получено в опытах *in vitro*. Установлено, что по механизму действия коагулирующие яды делятся на две группы: яды, обладающие тромбопластиноподобным и тромбиноподобным действиями (Klobusitzky, 1961; Ю. Б. Исхаки, А. А. Жаворонков, 1968; Д. Н. Сахибов, В. М. Сорокин, Л. Я. Юкельсон, 1972).

Тромбопластиноподобное действие свойственно ядам большинства гадюк (Voquet, 1938; В. А. Юсин, Е. Г. Сукачев, 1944; Poole, Robinson, Macfarlane 1955; З. С. Бар-

каган, И. Фузайлов, 1956; Ю. Б. Исхаки, 1958; Klobusitzky, 1962; Peacock, 1961).

Компонент яда, действующий на протромбин, аналогичен неполному тромбопластину; для проявления его активности необходимы ионы Ca^{++} , плазменные факторы V, X (Macfarlan, 1961; Peacock, 1961; Kornalik, 1963). Кроме того, некоторые яды (*Echis carinatus*, *Vipera aspis*, *V. russelli* и др.) ускоряют процесс образования плазменного тромбопластина, активируя плазменные факторы V и X (Dakey, Lüscher, 1965; Boffa et al., 1970; Denson et al., 1972).

Яды гадюк обладают также способностью компенсировать дефицит проконвертина и плазменного компонента тромбопластина (Л. Ш. Мительман, 1968).

Тромбиноподобным действием обладают яды некоторых гремучих змей; яд других кроталид и эфы (гадюковые) обладает тромбиноподобным и тромбопластиноподобным действиями (Kornalik, 1963; Raudonat, 1963; Fol-lane et al., 1972).

Тромбиноподобный компонент яда ускоряет свертываемость крови в присутствии ионов Ca^{++} и некоторых плазменных компонентов, вследствие чего его идентифицируют с тромбином (М. Маликов, 1969; Keiser, 1956; Ponari, Civardi, 1973). Механизм действия тромбиноподобного фактора яда и тромбина плазмы, по мнению ряда авторов (Ahyja et al., 1947; Croxatto, 1947; Keizer, 1956; Ponari, Civardi, 1973), одинаков.

Итак, гемокоагулирующий эффект ядов связан с их влиянием на протромбин и фибриноген (Г. А. Якунин, 1975).

Механизм антикоагулирующего действия больших доз ядов различен в зависимости от условий проведения опыта. Так, Klobusitzky (1961) снижение свертываемости крови *in vivo* и *in vitro* связывает с присутствием в яде антикоагулянта, действие которого при малых дозах замаскировано прокоагулянтом.

С помощью электрофореза из ядов змей *Vipera russelli* (Grasset, Schwartz, 1953) и *Trimeresurus gramineus* (Shoci, Graho, 1965) были выделены фракции, обладающие коагулирующим и антикоагулирующим действиями.

Иной механизм лежит в основе фазы пониженной свертываемости крови *in vivo*, сменяющей фазу повышенной коагуляции. Полное и частичное отсутствие свертываемости связано с дефибринизацией плазмы

(З. С. Баркаган, 1964; М. С. Мачабели, 1970; Habermann, 1958; Reid et al., 1963) и образованием в сосудах мелких сгустков фибрина. Однако эти сгустки в дальнейшем быстро растворяются вследствие интенсивного фибринолиза, который ускоряется ядом.

Коагулирующее и антикоагулирующее действия ядов гремучих змей и гадюк обусловлено содержащимися в них протеолитическими ферментами. В настоящее время установлено, что в ядах змей содержатся протеазы, обладающие разной субстратной специфичностью. Разные по субстратной специфичности протеазы оказывают разное действие на свертывающую систему крови (А. Ахунов, Д. Н. Сахибов, 1970; А. Ахунов, 1970; Fichtmann, Henriquis, 1962). Е. С. Крылова (1970) из яда гюрзы выделила два коагулирующих фактора, обладающих протеолитической активностью. Автор полагает, что один из них является протеазой типа катепсинов, другой — типа трипсина. Взаимосвязь коагулирующего действия ядов с их протеолитической активностью исследовал М. Маликов (1971), показавший, что вещества, угнетающие протеолитическую активность, подавляют и коагулирующее действие яда.

Яды элапидов, обладающие очень слабой протеолитической активностью (Я. Х. Туракулов, В. Ф. Морозова, 1964), не оказывают гемокоагулирующего действия.

Способность яда элапид (кроме австралийских) снижать свертываемость крови была известна еще в конце прошлого века. Ряд авторов (Morawitz, 1905; Mellamby, 1909; Hirschfeld, Klingler, 1915) объясняют это свойство яда кобр присутствием в нем антитромбопластина. Kluse, Dam (1950), Habermann (1954) считают, что под влиянием яда разрушается тканевая тромбопластин. По данным Maggacci, Bruzzese (1959), Ш. М. Омарова (1974), яд оказывает сильное торможение активности плазменного фактора VII и слабое — фактора V; O'Brien (1956) предполагает разрушение тромбоцитов и фактора IX; Dodds, Pickering (1972) считают, что яд снижает активность факторов VIII, IX, XI и уменьшает количество тромбоцитов. Снижение активности перечисленных плазменных факторов должно привести к снижению скорости образования тромбопластина, то есть нарушению первой фазы свертывания крови.

В настоящее время установлено, что в ядах элапид имеются вещества, обладающие антитромбинопластинным действием (Л. Ш. Мительман, 1966). З. С. Барка-

ган с соавторами (1967) с помощью электрофореза выделили из яда среднеазиатской кобры фракцию, обладающую мощным антикоагулирующим действием.

Яд кобры не влияет на скорость образования тромбина и фибрина (Ш. М. Омаров, 1974; Mackay, Ferguson, Mc. Nicol, 1969; Mohamed, Hanna, 1973).

Увеличение времени свертывания крови при введении яда кобры связано не только с торможением образования тромбoplastина и его активности, но и с фибринолитическим (Ш. М. Омаров, 1970, 1974; Didisheim, Lewis, 1956; Mackay, Ferguson, Mc. Nicol, 1969) и фибринолитическим действиями (Ш. М. Омаров, 1970, 1974; Qiuang, 1957). Кроме того, яд повышает фибринолитическую активность крови (Ш. М. Омаров, 1970). Таким образом, яд кобры оказывает влияние как на свертывающую, так и на противосвертывающую систему крови.

ДЕЙСТВИЕ ЯДОВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ СДВИГИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ЗМЕИНЫМИ ЯДАМИ

В сложном симптомокомплексе отравления змеиными ядами важное место занимают сердечно-сосудистые расстройства (Barrio, Brazil, 1951; Slotta, 1955; Russell, 1967; Russell, Puffer, 1970). По мнению З. С. Баркагана и П. П. Перфильева (1967), нарушения кровообращения стоят на втором месте после кровоизлияний и кровотечения в клинической картине отравления ядами гадюковых и гремучих змей.

Большинство исследователей, изучавших змеиные яды в условиях эксперимента, считают, что первоначальной реакцией на внутривенное введение яда являются падение системного артериального кровяного давления и брадикардия.

Некоторые авторы отмечают двухфазное изменение уровня артериального кровяного давления при внутривенном введении ядов аспидов, гадюковых и гремучих змей. Сразу же после инъекции яда наблюдается резкое снижение давления крови. Через некоторое время оно начинает постепенно повышаться до исходного уровня, а затем вновь прогрессивно падает. Ударный и минутный объем сердца в первой фазе снижается, а во второй — постепенно увеличивается. Скорость распространения

пульсовой волны в обе фазы уменьшена (Wastermann, Klapper, 1960; Morales, Root, Perry, 1961; Russell, Buess, Strossberg, 1962; Jimenez-Porras, 1968).

Характер гемодинамических сдвигов при отравлении змеиными ядами зависит от природы того или иного яда, способа введения, дозы, вида подопытного животного и т. п. Наиболее резкое снижение кровяного давления наблюдается при введении яда в общий кровоток, в то время как подкожное введение яда вызывает гипотензивную реакцию лишь незадолго до гибели животного (И. А. Вальцева, 1963, 1969).

Механизм гемодинамических сдвигов при отравлении ядами различных змей сложен и до сих пор полностью не выяснен.

Еще в 30-е годы Feldberg, Kellaway (1937, 1938) выяснили, что перфузия изолированных легких кошек и морских свинок ядами австралийской медянки (*Denisonia superba*) и индийской кобры приводит к освобождению из них гистамина. Они высказали предположение, что в ряде изменений в системе кровообращения при действии этих ядов определенная роль может принадлежать эндогенно освобождаемому гистамину. Wastermann, Klapper (1960) показали, что низкомолекулярные, диализируемые компоненты яда кобры, освобождающие гистамин из тканей, вызвали тахикардию и увеличение ударного объема.

В дальнейшем при изучении очищенных компонентов змеиных ядов было показано, что нейротоксины из ядов змей семейства *Elapidae* не оказывают влияния на артериальное давление в дозах, приводящих к наступлению блока нервно-мышечной передачи у кошек (Cheymol et al., 1971). Прямой литический фактор (ПЛФ) из яда индийской кобры в дозе 3 мг/кг вызывал падение артериального давления у обезьян и появление сердечных аритмий вплоть до фибрилляции сердечной мышцы (Slotta, Vick, 1969).

Фосфолипаза А, по наблюдениям Bicher с соавторами (1966) и Slotta, Vick (1969), обладает сильным гипотензивным эффектом. Внутривенная инъекция фермента в дозе 2 мг/кг приводит к резкому падению артериального давления у собак и обезьян. Следует, однако, отметить, что ПЛФ и фосфолипаза А оказывают гипотензивное действие в более высоких дозах, чем цельный яд кобры, особенно если учесть, что они составляют менее половины веса яда (Jimenez-Porras, 1970).

Определенную роль в развитии гипотензивного действия Jimenez-Rogas (1968) отводит аденазину, который может освобождаться из тканей под действием фосфоэстеразы ядов.

Гипотензивная реакция на действие змеиных ядов может возникать как рефлекс с малого круга кровообращения при повышении давления в легочных артериях. Данные об увеличении давления в малом круге при отравлении ядами змей были получены многими авторами. Интересно отметить, что у собак не было обнаружено резких изменений в легочном кровообращении, но наблюдались нарушения в портальном кровообращении после отравления ядами кобры и коралловой змеи (Feldberg, Kellaway, 1938; Ramsey et al., 1972).

Б. Н. Орлов, Н. В. Корнева (1971) установили, что первоначальное снижение уровня кровяного давления при введении яда кобры в кровоток является рефлекторным и в основном связано с воздействием яда на рефлексогенную зону сердца.

Первоначальную гипотензию при отравлении ядами гремучих и гадюковых змей связывают со скоплением крови в легочных капиллярах и повышением давления в малом круге кровообращения (Russell, Buess, Strossberg, 1962; Russell, 1967). Повторное падение артериального давления может происходить в связи с уменьшением объема циркулирующей крови при сильных отеках в области укуса, а также с падением периферического сопротивления и увеличением вязкости крови (Mogales, Bhanganada, Perry, 1963; Malette et al., 1963; Halmagyi, Starzечи, Horner, 1965).

ДЕЙСТВИЕ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СЕРДЦА

При отравлении змеиными ядами часто наблюдаются отчетливые расстройства сердечной деятельности. М. Н. Султановым (1963) в результате клинических наблюдений и электрокардиографических исследований были выявлены серьезные нарушения в деятельности сердца при укусах змеями: синусовая тахикардия, экстрасистолы, нарушение внутрижелудочковой проводимости и поражение сократительного миокарда. Патоморфологические и гистологические исследования животных, отравленных нейротропным змеиным ядом (кобра), также свидетельствуют о сильном поражении сердца (Н. А. Землянова, 1966; З. К. Каримов, Х. М. Маликов, В. Е. Гончаров, З. К. Брушко, 1968).

Некоторые исследователи, изучавшие яд кобры, считают, что причиной смерти при отравлении наряду с дыхательной недостаточностью являются и острые нарушения в деятельности сердца (Bhanganada, Perry, 1963; Cohen, Ситук, 1966). Однако другие авторы считают, что введенный животным яд кобры сильно разбавляется жидкими средами организма и не оказывает существенного воздействия на функцию сердца (А. М. Мелик-Карамян, 1947; П. П. Перфильев, 1948; Е. Н. Павловский, 1950; И. А. Вальцева, Е. Н. Павловский, Ф. Ф. Талызин, 1962; И. А. Вальцева, 1969).

Действие змеиных ядов на сердечную деятельность изучалось на холоднокровных и теплокровных животных. При этом большинство работ выполнено на изолированном по Штраубе сердце лягушки (А. И. Кузнецов, 1936; Ф. Ф. Талызин, Т. П. Чижова, А. А. Пчелкина, 1949; Meurling, 1935, и др.).

По мнению большинства исследователей, степень поражения функции сердца находится в прямой зависимости от концентрации вводимого яда и продолжительности его действия. Например, наименее эффективное воздействие на сердце яд кобры оказывал в концентрации 1:10 000 000; 1:500 000 и 1:1 000 000. При этом наблюдалось лишь слабое инотропное действие, которое было обратимым. Яд в концентрации от 1:500 000 до 1:100 000 оказывал положительное инотропное влияние, от 1:5000 и более после отрицательного хроно- и инотропного воздействия мог вызвать аритмию и полную остановку сердца, причем предсердия останавливались в стадии диастолы, а желудочек — в стадии систолы (А. И. Кузнецов, 1936; Ф. Ф. Талызин с соавт., 1949). Введение в изолированное сердце яда гадюки Радде в разведении 1:250 вызывало обратимое положительное инотропное действие, а в разведении 1:100 — остановку сердца (Т. Л. Чижова, 1949).

Действие яда гюрзы на изолированное сердце в концентрациях от 1:200 до 1:100 исследовал Г. И. Цобкалло (1936). Он пришел к выводу, что яд вызывает возбуждающее действие, и объяснил это его влиянием на периферическую часть вагусного аппарата сердца.

Нами было исследовано действие нейротропных и геморрагических ядов змей на изолированные сердца осенне-зимних лягушек (*Rana temporaria*; И. А. Вальцева, Е. Н. Павловский, Ф. Ф. Талызин, 1961; И. А. Вальцева, 1963; Е. Н. Павловский, Ф. Ф. Талызин, И. А. Вальцева

и др., 1965; И. А. Вальцева, 1969). В качестве нейротропных ядов были использованы яд кобры среднеазиатской (*Naja naja oxiana* Eich.) и памы (*Bungarus fasciatus*), геморрагических — гюрзы (*Vipera lebetina* L.), дальневосточного (*Ancistrodon blomhoffi* Boie) и палласова (*Ancistrodon halys* Pallas) щитомордников, а также степной гадюки (*Vipera ursini* Bonaparte).

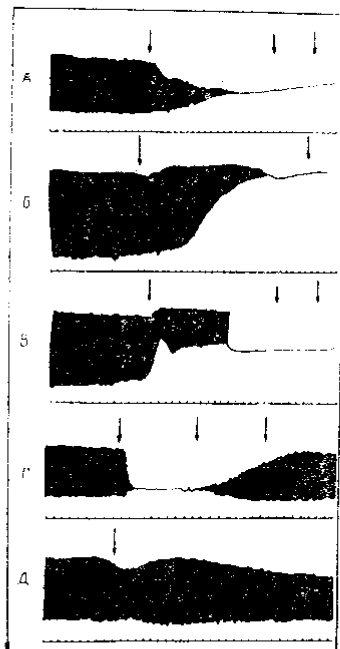


Рис. 13. Действие ядов змей на изолированное по Штраубе сердце лягушки.

А — яд среднеазиатской кобры (1:100), Б — яд памы (1:100), В — яд памы (1:1000), Г — яд гюрзы (1:100), Д — яд палласова щитомордника (1:100)

Первой стрелкой указан момент введения яда, второй и третьей — замена яда раствором Рингера, отметка времени 5 сек.

Яд среднеазиатской кобры был исследован в концентрациях 1:10000; 1:1000 и 1:100. Первое разведение яда вызывало слабо выраженный отрицательный инотропный эффект. После введения яда в концентрации 1:10⁻³ постепенно развивались отрицательные хроно- и инотропные эффекты с последующей остановкой сердца (через 7,3 мин). При использовании яда в концентрации 1:100 сразу же вслед за введением яда наблюдался либо отрицательный инотропный эффект, который сразу же переходил в положительный, либо только отрицательный, прогрессирующий во времени (рис. 13, А). Иногда вслед за резким отрицательным инотропным эффектом наступало кратковременное стабилизирование уровня сокращений, затем вторичное падение амплитуды, сме-

няющееся полной остановкой сердца. По-видимому, эта стабилизация вызвана включением компенсаторных механизмов.

В ряде случаев незадолго до остановки сердца ритмичность сокращений нарушалась и на кимограмме появлялась определенная периодика, характеризующаяся выпадением очередного сокращения и последующим сокращением с большей амплитудой. Каждая группа таких сокращений имеет тенденцию к постепенному снижению амплитуды с последующим выпадением очередного сокращения и так далее. После остановки желудочка предсердия продолжали сокращаться еще в течение 30—40 мин. Во всех случаях при использовании яда кобры в концентрациях 1:1000 и 1:100 активность сердца не удалось восстановить заменой токсина раствором Рингера.

Можно предположить, что яд кобры среднеазиатской вызывает ухудшение проводимости возбуждения в сердце с последующим образованием атриовентрикулярного блока.

Яд памы был исследован в концентрациях 1:1000 и 1:100. Этот яд также вызывал значительное снижение амплитуды сокращений (рис. 13, Б, В) с последующей остановкой сердца. При концентрации 1:1000 полной остановке сердца предшествовал период выравнивания амплитуды (компенсаторная стадия). Яд гюрзы в концентрациях 1:1000 и 1:100 (рис. 13, Г), дальневосточного и палласова щитомордников в разведениях 1:1000 и 1:100 (рис. 13, Д) не вызывал полной остановки сердца. Во всех случаях наблюдался отрицательный инотропный эффект, а при введении яда дальневосточного щитомордника — хронотропный. Введение яда палласова щитомордника в концентрации 1:100 вызвало незначительный отрицательный инотропный эффект, сменившийся слабым положительным (рис. 13, Д). Замена ядов на раствор Рингера быстро восстанавливала активность сердца, даже после почти полной остановки. Яд степной гадюки даже в разведении 1:100 в течение длительного воздействия (около 60 мин) не вызывал полной остановки сердца. При этом наблюдался выраженный отрицательный инотропный и хронотропный эффект. Замена яда на раствор Рингера восстанавливала частоту сокращений до нормы. Однако амплитуда сокращений оставалась сниженной.

Таким образом, можно предположить, что действие

ядов на изолированное холоднокровное сердце следует рассматривать, с одной стороны, как тонизирующее на окончания вагусного нерва (Г. И. Цобкалло, 1936, Г. П. Медникян, 1938), а с другой — как влияние его непосредственно на нервные центры автоматии в самом сердце, в частности на атриовентрикулярный узел.

Исследования, проведенные на теплокровных животных, также указывали на то, что змеиные яды способны поражать автономную нервную систему сердца (Н. В. Якимчук, 1960; Veerens, Cuypers, 1935; и др.).

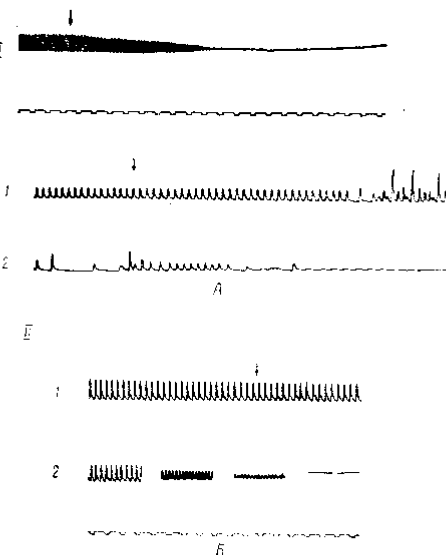
Г. А. Медникян (1938), изучая действие яда восточного щитомордника (*Ancistrodon blomhoffi* Boie) в концентрации 1:200 на изолированное сердце кошки, показал, что сначала яд вызывает небольшое возбуждение, а затем угнетение. Сила сокращений сердечной мышцы резко ослабевала вследствие нарушения работы желудочков. После остановки желудочков в стадии систолы предсердия продолжали сокращаться, но вскоре останавливались в стадии диастолы. Яд в концентрациях 1:750 и 1:500 оказывал резко положительное тонотропное действие. Г. А. Медникян высказал предположение о батмотропном и отрицательном дромотропном действии яда щитомордника на сердце теплокровных.

В то же время, проводя эксперименты с изолированным сердцем кролика, Chopra, Ishwariach (1931) установили, что яд кобры в дозах 0,3—0,8 мг не оказывал выраженного кардиотропного действия.

Нами было исследовано действие яда кобры среднеазиатской (*Naja naja oxiana* Eich.) и гюрзы среднеазиатской (*Vipera lebetina turanica* C.) на изолированное сердце кошки в концентрациях 1:5000; 1:2000 и 1:1000 (В. Н. Крылов, Б. Н. Орлов, В. В. Егоров, 1971; В. Н. Крылов, В. В. Егоров, 1974). Было установлено, что яд кобры вызывает изменение деятельности сердца только в весьма концентрированных растворах. Добавление в перфузионный раствор яда в разведении 1:1000 и 1:2000 приводит к необратимой остановке сердца в систоле в течение 1—5 мин с момента введения яда (рис. 14, I). При этом в указанный интервал времени можно было наблюдать или постепенное уменьшение амплитуды с некоторым учащением сердечного ритма, или появление аритмий и экстрасистол. Для действия яда в разведении 1:2000 характерно также наступление так называемых периодов Лючиани (Б. М. Федоров,

1968), которые выражались в чередовании нескольких эффективных сокращений с периодами полной асистолии желудочков (рис. 14, II). Более разбавленные растворы яда (1:5000) или не влияли на работу сердца, или вызвали слабое учащение ритма сердцебиений, сопровождающееся угнетением амплитуды сердечных сокращений. Повторные введения яда в этом разведении оказывали более сильное отрицательное инотропное действие и при-

Рис. 14. Действие яда кобры на изолированное сердце кошки. I — разведение яда 1:1000 г/мл. Запись во время введения яда. II — разведение яда 1:2000 г/мл. А — I — запись во время введения яда, 2 — через 2 мин после введения, Б — I — запись во время введения яда, 2 — через 20, 40, 60, 80 сек после введения. Стрелка — момент введения яда, отметка времени 2,5 сек.



водили к остановке сердца в течение 10—15 мин. Во всех испытанных разведениях яд кобры не влиял на скорость и объем оттекающего от сердца перфузата. Яд гюрзы в отличие от яда кобры не оказывал действия на ритм сердечных сокращений и постепенно угнетал сократительную функцию сердечной мышцы.

В механизме изменений сердечной деятельности, возникающих под влиянием змеиных ядов, по-видимому, существенное значение имеют экстракардиальные нервные факторы. Поэтому для анализа нарушений сердечной деятельности под влиянием яда кобры нами была применена методика электрокардиографии (Б. Н. Орлов, В. Н. Крылов, 1972). Регистрация ЭКГ проводилась в I и II стандартных отведениях. Яд, разведенный в физиологическом растворе, вводили кроликам внутривенно без наркоза. Исследования показали, что в зависимости от дозы яда выраженные нарушения ЭКГ наступали через разные промежутки времени. Так, яд в дозе 0,4—0,5 мг/кг

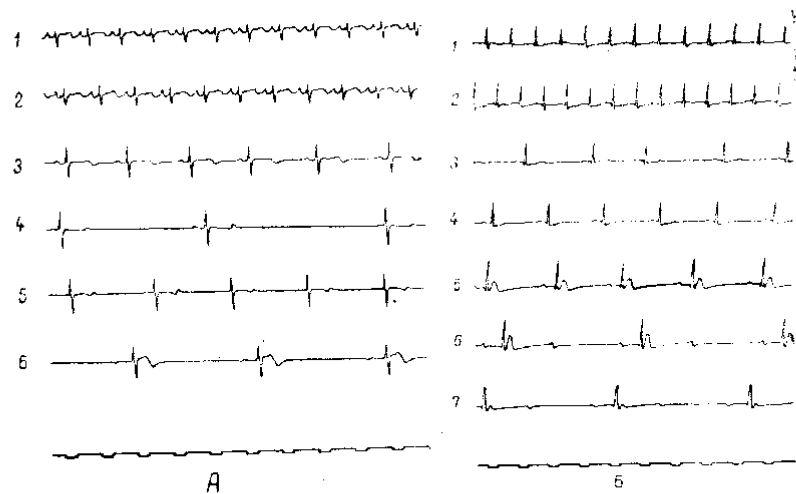


Рис. 15. Изменение ЭКГ кролика при внутривенном введении яда кобры.

А — доза яда 0,4 мг/кг. 1 — запись ЭКГ до введения яда, 2 — через 5 мин после введения, 3 — через 18 мин, 4 — через 25 мин, 5 — через 32 мин, 6 — через 35 мин. Б — доза яда 2 мг/кг. 1 — запись ЭКГ до введения яда, 2 — через 4 мин после введения, 3 — через 8 мин, 4 — через 14 мин, 5 — через 17 мин, 6 — через 20 мин, 7 — через 23 мин. Отметка времени 0,25 сек.

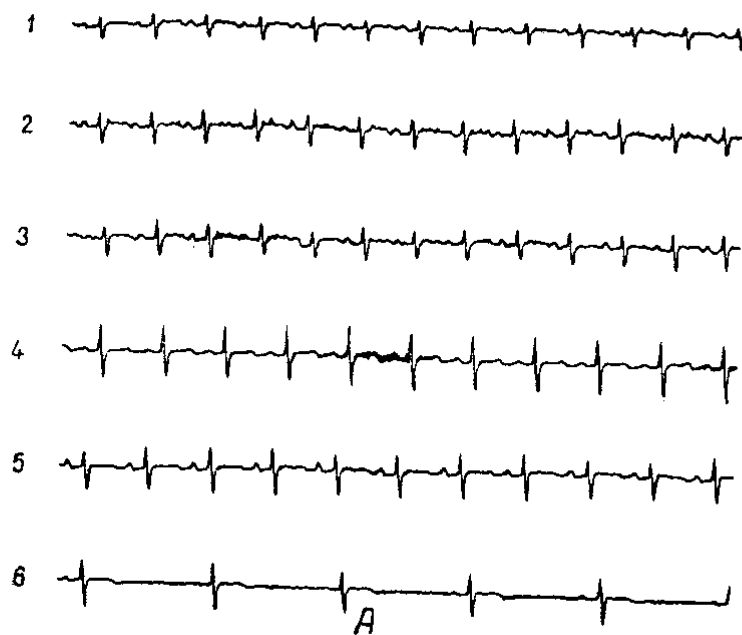
вызывал изменения через 20—60 мин с момента инъекции. Большие дозы яда (свыше 0,5 мг/кг) приводили к изменению сердечной деятельности через 10—30 мин. Следует отметить, однако, что с момента наступления первых изменений электрокардиографическая картина отравления развивалась очень быстро.

При этом характер нарушений ЭКГ в основном был однотипным. Как правило, все изменения начинались с удлинения интервала R—R. Амплитуда всех зубцов ЭКГ несколько возрастала. Вслед за появлением брадикардии, а иногда одновременно с ней наблюдалось смещение интервала S—T вниз или вверх от изоэлектрической линии. Отмечались также значительные изменения зубца T. В одних опытах он возрастал, а в других — становился двухфазным. Наблюдалось угнетение зубца P. Длительность интервала aP—Q изменялась разнообразно.

Рис. 16. Изменение ЭКГ кролика при внутривенном введении яда кобры.

А — доза 0,5 мг/кг. 1 — запись ЭКГ через 2 мин после перерезки блуждающих нервов, 2 — через 15 мин после введения яда, 3 — через 25 мин, 4 — через 50 мин, 5 — через 2 ч 40 мин, 6 — через 2 ч 45 мин.

Б — доза яда 0,6 мг/кг. 1 — запись ЭКГ до введения яда, 2 — через 8 мин после введения, 3 — через 1 мин после перерезки блуждающих



нервов (через 10 мин после введения яда), 4 — через 2 мин после ваготомии, 5 — через 5 мин, 6 — через 6 мин. Отметка времени 0,25 сек.

Иногда он укорачивался, но чаще незначительно удлинялся.

Следует отметить, что описываемые изменения ЭКГ регистрировались на фоне стойкой брадикардии и заканчивались терминальным состоянием сердечной деятельности. Сердечные сокращения во всех опытах можно было наблюдать в течение 5—10 мин после остановки дыхания. В это время регистрировалась электрокардиографическая картина, характерная для гипоксии: кратковременно повышался вольтаж зубцов, развивался атрио-вентрикулярный блок и появлялся «гигантский» зубец Т (рис. 15, А, Б).

Введение яда после перерезки блуждающих нервов не вызвало характерного угнетения сердечного ритма, которое всегда наблюдалось в опытах с интактными блуждающими нервами. Брадикардия развивалась значительно позднее, незадолго до остановки дыхания. Все изменения ЭКГ у ваготомированных животных после внутривенного введения яда кобры были менее значительны (рис. 16, А).

В экспериментах, в которых двусторонняя ваготомия производилась после введения яда на фоне развившейся брадикардии, перерезка блуждающих нервов приводила к восстановлению исходного ритма. Правильный ритм сердечбиений регистрировался 1—2 мин, затем появлялись экстрасистолы, аритмии, аллоритмы (см. рис. 16, Б). Интересно отметить, что яд кобры не оказывает влияния на коронарный кровоток, измеренный с помощью насоса-расходомера (В. Н. Крылов, 1974).

ОБЩАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ НА СЕРДЦЕ

Вопрос о механизмах нарушений сердечной деятельности при отравлении змеиными ядами весьма сложен, поскольку его решение связано с анализом многозвеньевых реакций, протекающих с участием различных систем. При этом большая роль принадлежит экстракардиальным нервным влияниям, выполняющим в здоровом организме физиологические регуляторные функции. Значение нервных факторов в механизмах нарушения деятельности сердца при действии змеиных ядов ярко выступает в изменениях сердечного ритма. В своих исследованиях мы уже обращали внимание на замедление ритма сердечбиений, которое следовало непосредственно вслед за введением яда. Очевидно, в механизмах замедления

сердечного ритма при действии змеиных ядов существенное значение принадлежит кардио-кардиальным рефлексам, реализация которых связана с афферентной иннервацией сердца через систему блуждающего нерва (А. Я. Хабарова, 1961, и др.). Возрастание афферентной сигнализации при циркуляции яда в системе кровообращения приводит к повышению тонуса центров блуждающих нервов, и дальнейшие нарушения сердечной деятельности развертываются на фоне стойкой брадикардии.

Согласно литературным данным, замедление синусового ритма является одним из существенных факторов, повышающих активность очагов эктопического автоматизма и обуславливающих разнообразные нарушения сердечного ритма (Б. М. Федоров, 1968). С этим, вероятно, во многом может быть связано появление в наших опытах при отравлении змеиными ядами экстрасистолии, аритмий и т. д. Об усилении тонуса блуждающих нервов свидетельствует также угнетение предсердного комплекса ЭКГ (Л. И. Фогельсон, 1957; Г. Я. Дехтярь, 1966). Интересно, что частичная денервация сердца (выключение блуждающих нервов) приводила к восстановлению номотомного синусового ритма и исчезновению эктопических сокращений.

Роль центральной регуляции деятельности сердца, осуществляемая через систему блуждающих нервов, подтверждается и в опытах с введением ядов ваготомированным животным. В этих условиях мы не наблюдали брадикардии сразу же после внутривенной инъекции яда. Урежение сердечного ритма наступало значительно позднее и сопровождалось сложными изменениями ЭКГ, что, вероятно, связано с нарушением деятельности внутрисердечной нервной системы и функции узлов автоматии. Весьма важными явились наши наблюдения, указывающие на роль экстракардиальных нервных факторов в развитии отравления змеиными ядами, в которых выяснилось, что для того, чтобы вызвать терминальные нарушения сердечной деятельности у ваготомированных животных, необходимо было увеличить дозу вводимого яда по сравнению с дозой, инъецируемой кроликам с интактными блуждающими нервами.

Все эти наблюдения и последующие наши опыты, которые проводились в условиях выключенной нервной и гуморальной регуляции (на изолированном сердце), убедили нас в том, что сердце теплокровных и холоднокровных животных является довольно устойчивым к

отравляющему действию змеиных ядов. Об этом свидетельствует также то, что сердце подопытных животных продолжало сокращаться 5—15 мин после остановки дыхания. При этом регистрировались характерные изменения ЭКГ, свидетельствующие о гипоксии миокарда (извращение электрокардиографических комплексов, смещение сегмента S—T, «гигантский» зубец T и др.). Наши наблюдения согласуются с данными других исследователей, которые связывают развитие терминального состояния сердечной деятельности при отравлении змеиными ядами (например, ядом кобры) с гипоксией миокарда (Н. В. Якимчук, 1960).

Таким образом, нельзя согласиться с мнением некоторых авторов, которые полагают, что причиной смерти при отравлении змеиными ядами (яд кобры и др.) являются острые нарушения деятельности сердца (Phagana-da, Perry, 1963; Cohen, Sumyk, 1966). Очевидно, к гибели отравленных животных приводит дыхательная недостаточность вследствие паралича дыхательного центра.

Кроме изменения центральнорефлекторных влияний на сердце, змеиные яды, по-видимому, способны нарушать авторегуляторные механизмы, которые могут изменять функциональную активность сердца без участия центральной нервной системы. Среди этих механизмов особое значение имеют реакции, осуществляемые с помощью внутрисердечной нервной системы, которая оказывает влияние на ритм сердцебиений, скорость проведения возбуждения в атриовентрикулярной области, скорость процессов реполяризации и др. (Г. Н. Копылова, М. Г. Удельнов, 1964, 1966; Л. Д. Кулигина, Г. Н. Копылова, М. Г. Удельнов, 1970). По данным Г. И. Косицкого и И. А. Черновой (1968), экстракардиальные нервные регулирующие влияния в значительной мере дублируются деятельностью внутрисердечных регуляторных механизмов. Интракардиальная нервная система осуществляет интеграцию функций отдельных элементов сердца и обеспечивает его работу как единого целого.

О нарушении регуляторных функций внутрисердечной нервной системы под влиянием змеиных ядов свидетельствует и альтернирующий ритм (чередование разных по силе сердечных сокращений). Возможно, альтернирующий ритм, который является следствием неполного включения в процесс возбуждения волокон миокарда, — приспособительная реакция, так как дает возможность лучшего восстановления работоспособности отдельных

мышечных клеток благодаря поочередному включению их в работу. По мере развития отравляющего действия ядов (или увеличения применяемой дозы) обнаруживаются более значительные (предтерминальные) нарушения сердечной деятельности. В ряде опытов на изолированном сердце мы обратили внимание на развитие на фоне отравления правильного чередования периодов асистолии с периодами кратковременного восстановления сокращений желудочков сердца (периоды Лючиани). По данным Б. М. Федорова (1968), появление периодов Лючиани обусловлено прекращением желудочкового автоматизма на фоне атриовентрикулярной блокады с периодическим восстановлением эктопических сокращений после периода асистолии.

Мы полагаем, что при отравлении ядами конечный уровень функционирования сердца зависит главным образом от того, насколько нарушено взаимодействие центральных экстракардиальных и периферических (внутрисердечных) регуляторных механизмов.

Яд в летальных или сублетальных дозах, очевидно, оказывает и непосредственное влияние на проводящую систему сердца, узлы автоматии и сердечную мышцу. Об этом свидетельствуют развитие атриовентрикулярного блока, значительное урежение синусного и появление желудочкового ритма. Введение яда в летальных дозах приводило к терминальному состоянию сердечной деятельности (фибрилляция желудочков и др.) и необратимым нарушениям тканевого обмена сердечной мышцы, на что указывало извращение и расширение комплекса QRS, разнообразные изменения реполяризационной фазы и общее угнетение амплитуды всех зубцов ЭКГ.

Кроме общих нарушений сердечной деятельности, характерных для любого из исследованных ядов, можно было отметить некоторую специфику в их действии на сердце, что, очевидно, связано с особенностями химического состава того или иного яда. Например, ряд исследователей связывает действие яда элапидов на сердце с наличием в его составе компонентов с низким молекулярным весом — кардиотоксин или кардиотоксин-подобные вещества (Sarkar, 1947; Raudonat, Holler, 1958; Zaki, Khogali, Petkovic, Ibrahim, 1967; Slotta, Vick, 1969; Lee et al., 1970).

В экспериментальном и клиническом изучении кардиотоксического действия змеиных ядов еще имеется много противоречивых и сложных вопросов, которые тре-

буют дальнейшего разрешения. На наш взгляд, весьма перспективным является исследование кардиотропных свойств отдельных составных частей ядов и их влияния как на функции сердца, так и на процессы регуляции сердечной деятельности.

РЕФЛЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ

В последние годы экспериментально показано участие рефлекторных реакций в формировании вегетативных сдвигов, наступающих при попадании змеиных ядов в организм. Проникая в кровоток, яды прежде всего воздействуют на хеморецепторные аппараты различных реф-

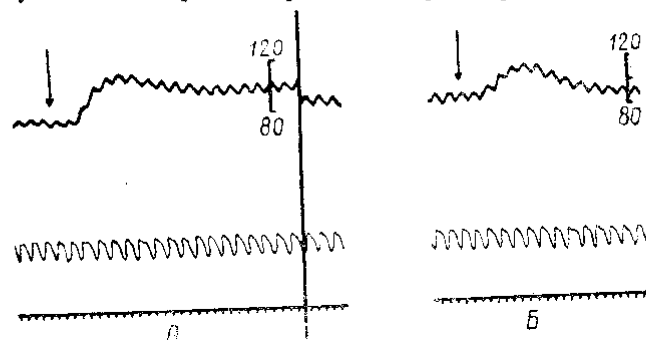


Рис. 17. Рефлекторные реакции кровяного давления и дыхания при введении яда гюрзы (0,5 мл; 1:1000 г/мл) в артерию изолированной в гуморальном отношении петли тонкого кишечника. А — 1-е введение яда. Вертикальная линия — остановка барабана на 1 мин 30 сек. Б — 2-е введение яда через 10 мин после 1-й инъекции.

Обозначения (сверху вниз): артериальное кровяное давление (мм рт. ст.), дыхание, отметка времени 5 сек, стрелка — момент введения яда.

лексогенных зон, что приводит к изменению афферентной импульсации, направляющейся в центральную нервную систему. В результате этого центральные регуляторные приборы формируют сложные и разнообразные цепи рефлекторных реакций, которые носят приспособительный, компенсаторный характер и направлены на восстановление нарушенного гомеостаза.

Опыты показали, что змеиные яды, воздействуя на различные рефлексогенные зоны организма, вызывают разнонаправленные рефлекторные реакции. Так, например, введение растворов ядов кобры среднеазиатской, гюрзы, гадюки обыкновенной в изолированные в гуморальном отношении каротидный синус и сосуды тонкого

кишечника приводило к кратковременному рефлекторному подъему артериального кровяного давления и в ряде опытов к возбуждению дыхания (Н. В. Корнева, 1968, 1970 а, 1974).

На рис. 17 можно видеть, что инъекция раствора яда гюрзы в разведении 1:1000 в ток перфузионной жидкости, питающей препарат петли кишечника, вызвала пресорную реакцию системного кровяного давления, равную 40 мм рт. ст. После денервации препарата рефлекторные реакции не возникали.

Эти наблюдения, а также результаты, полученные в опытах с регистрацией афферентной импульсации (Н. В. Корнева, 1970 а, б; Б. Н. Орлов, 1972), свидетельствуют о прямом действии ядов на хеморецепторы некоторых рефлексогенных зон. Введение растворов яда кобры (опыты на кошках) в каротидный синус в условиях ненарушенного его кровоснабжения вызывает усиление афферентной импульсации синусного нерва на 5—7 мкВ (табл. 20). Аналогичные результаты были получены и на препарате изолированного каротидного синуса и клубочка, полностью отделенного от организма. Эти опыты послужили доказательством изменения функционирования хеморецепторов синокаротидной рефлексогенной зоны под влиянием яда кобры. Кроме того, яд кобры возбуждает и тканевые рецепторы кишечной рефлексогенной зоны, также вызывая усиление афферентной импульсации кишечных нервов (см. табл. 20).

Таблица 20

Повышение амплитуды биопотенциалов афферентных нервов при действии яда кобры на синокаротидную и кишечную рефлексогенную зоны

Место введения яда	Разведение яда, г/мл	Объем вводимого раствора яда, мл	Статистические показатели		
			n	M ± m	p
В область каротидного синуса	1:1000	0,2	5	5,20 ± 0,12	< 0,001
В перфузируемый каротидный синус	1:500	0,5	6	5,83 ± 0,21	< 0,001
В кишечную артерию	1:1000	0,2	7	7,00 ± 0,93	< 0,001
В артерию перфузируемой кишечной петли	1:500	1,0	5	6,40 ± 0,37	< 0,001

При воздействии ядов на рефлексогенную зону сердца также возникали рефлекторные сдвиги со стороны кровяного давления. Однако в этих опытах в отличие от вышеописанных наблюдались гипотензивные реакции. Одновременно с падением артериального давления возникала брадикардия (Н. В. Корнева, Б. Н. Орлов, 1968;

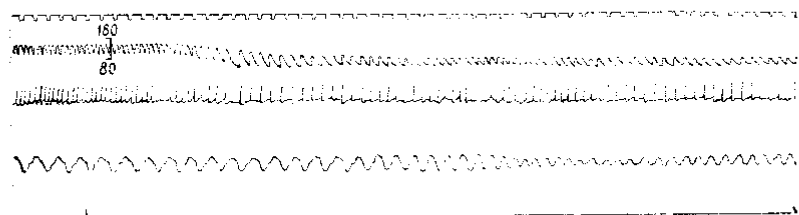


Рис. 18. Изменение физиологических параметров при внутрисердечном введении яда кобры (1 мг/кг).

Обозначения (сверху вниз): отметка времени 1 сек, артериальное кровяное давление (мм рт. ст.), электрокардиограмма, дыхание, отметка введения яда.

Б. Н. Орлов, Н. В. Корнева, 1968, 1969, 1971; Б. Н. Орлов, 1972).

На рис. 18 показаны характерные изменения артериального кровяного давления, сердечного ритма и дыхания при внутрисердечном введении яда кобры. Так, через 7 сек после инъекции 1 мг/кг яда (опыты на наркотизированных кошках) уровень кровяного давления стал постепенно снижаться, а через 30 сек уменьшился от 130 до 55 мм рт. ст. Частота сердцебиений в этом опыте уменьшилась от 170 до 85 в 1 мин.

О рефлекторном характере реакций, возникающих в

Таблица 21
Реакция сердечно-сосудистой системы через 40 сек после внутривенного введения яда кобры интактным и ваготомированным животным

Показатели	Статистические показатели	Животные	
		интактные	ваготомированные
Артериальное кровяное давление	$M \pm m$	50,80 ± 1,24	90,40 ± 1,91
	$p <$	14 0,001	
Частота сердечных сокращений	$M \pm m$	38,76 ± 1,66	100,00 ± 0,51
	$p <$	14 0,001	

течение первых нескольких минут после инъекции змеиных ядов, свидетельствовали эксперименты с перерезкой блуждающих нервов. У ваготомированных животных в ответ на введение яда брадикардии не наблюдалось, а гипотензивный эффект был незначительным (табл. 21).

ДЕЙСТВИЕ ЯДОВ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ И ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

ДЕЙСТВИЕ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ И ИХ ФРАКЦИИ НА НЕРВНО-МЫШЕЧНУЮ ПЕРЕДАЧУ

Механизм нарушения передачи возбуждения в мио-невральном синапсе под влиянием змеиных ядов наиболее изучен. Уже первые наблюдения за картиной гибели отравленного животного, в которой доминировали симптомы паралича скелетной и дыхательной мускулатуры, вызвали необходимость изучения этого феномена в строгих лабораторных условиях. Многочисленными опытами на изолированных нервно-мышечных препаратах было показано, что змеиные яды блокируют передачу возбуждения с нерва на мышцу, снижают возбудимость на прямую и непрямую стимуляцию и вызывают деполяризацию нервных и мышечных мембран (Б. Н. Орлов с соавт., 1968; Б. Н. Орлов, 1970; Arthus, 1910; Kellaway, 1932; Gautrillet, Halpern, 1933; Peug, 1960; Narachasi, Tobias, 1964; Meldrum, 1965; Cheymol et al., 1966, 1967, 1971, 1972; Osman et al., 1974, и др.).

Цельные яды. Нарушение передачи в нервно-мышечном соединении наблюдается в опытах как *in vitro*, так *in situ*, при субокинхетальном или системном введении яда кобры (В. Л. Юсин, 1950; М. Н. Артемов с соавт., 1964; Cheymol et al., 1967, 1972, и др.). Угнетение нервно-мышечной передачи под действием яда может реализовываться с помощью двух механизмов. Один из них может быть связан с блокирующим действием яда на концевую пластинку. В основе второго может лежать его деполяризующее действие на возбудимые мембраны. Однако при использовании цельного яда трудно отдифференцировать эти два механизма, так как его деполяризующее действие приводит к блокированию распространяющегося возбуждения в нервных проводниках (Б. Н. Орлов с соавт., 1968, 1972; Meldrum, 1965; Chang, Lee, 1966; Chang et al., 1972, и др.), а в высоких концентрациях яд вызывает мышечную контрактуру. Яд предупреждает деполяризующее действие ацетилхолина на изолированные

мышцы, в то время как антихолинэстеразные соединения (неостигмин) снижают его блокирующий эффект (Meldrum, 1965; Chang, Lee, 1966; Cheymol et al., 1972, и др.).

Некоторые гремучие змеи (*C. durissus terrificus*, *C. sculatus*) секретируют нейротоксический яд.

В опытах Brazil и Excell (1971) кротоксин блокировал мышечное сокращение на непрямую стимуляцию и не оказывал влияния на мембранный потенциал. Однако Cheymol с соавторами (1969), изучавшие яды *C. durissus terrificus* двух разновидностей (с кротамином и без него), сообщили о практически необратимом блокирующем действии на нервно-мышечную передачу у кошек и крыс яда без кротамина, причем как на мышечные мембраны, так и на специфические рецепторы постсинаптической мембраны. Нервно-мышечный блок под влиянием яда, содержащего кротамин, достигался путем деполяризации мышечных мембран.

Действие кротамина на мембраны мышечных волокон было сходно с действием вератрина (Barrig, Brazil, 1951; Bourillet, 1970).

Яд гадюковых также способен нарушать нервно-мышечную передачу (Mohamed, Khaled, 1966; Cheymol et al., 1971, и др.). Так, по данным Cheymol et al. (1971), яд *Eshis carinatus* вызывает периферический паралич, обусловленный необратимой блокадой специфических рецепторов постсинаптической мембраны. Он угнетает также электрическую активность мышечных волокон. Иммунохимический анализ показал наличие в яде белковой фракции, сходной с постсинаптическим α -токсином из яда *Naja nigricollis*.

В настоящее время хорошо изучен механизм действия на нервно-мышечную передачу пост- и пресинаптических нейротоксинов ядов элапид и морских змей.

Постсинаптические нейротоксины (пост-НТ). В отличие от цельного яда кобры пост-НТ избирательно блокируют передачу возбуждения в нервно-мышечном соединении, не оказывая влияния на электрические свойства нерва и мышцы (Chang, Lee, 1966; Lee, 1970; Cheymol et al., 1972; Lester, 1972, а, в и др.). Инкубация в течение часа изолированных нервно-мышечных препаратов в растворе, содержащем пост-НТ в концентрации около 1 мкг/мл, приводит к прогрессивному уменьшению амплитуды потенциала концевой пластинки — ПКП (Chang, Lee, 1966; Lester, 1970, 1972, а, в; Cheymol et al., 1972, и др.). Угнетающий эффект возрастает при увели-

чении частоты стимуляции, одновременно уменьшается амплитуда миниатюрных ПКП без существенных изменений их частоты (Lee, 1970). Даже в высоких концентрациях (около 10 мкг/мл) пост-НТ не оказывали влияния на потенциалы покоя и действия мышцы и моторных терминалей (Chang, Lee, 1966; Lester, 1970; Cheymol et al. 1972).

Описанное Meldrum (1965) деполяризующее действие нейротоксина из яда индийской кобры на мышцы связано с недостаточной степенью очистки нейротоксической фракции (Lee, 1970). Блокирующий эффект пост-НТ может быть частично предотвращен обработкой препарата d-тубокурарином (Chang, Lee, 1966). Неостигмин увеличивает амплитуду и длительность ПКП, предварительно угнетенных под действием пост-НТ. Пост-НТ эффективно блокируют действие ацетилхолина и его антагонистов при ионофоретическом подведении в область концевой пластинки (Л. Г. Магазаник, Ф. Высокочил, 1972; Н. Я. Лукомская, Л. Г. Магазаник, 1974; М. Д. Захаров, В. К. Спиридонов, 1974; Chang, Lee, 1966; Lester, 1972 а, в), но не оказывают влияния на процесс высвобождения медиатора из пресинаптических окончаний (Lee, 1970).

На основании этих экспериментальных данных было сформулировано представление о курареподобном действии пост-НТ яда кобры (Meldrum, 1965; Lee, 1970). Однако в отличие от кураре действие пост-НТ характеризуется медленным развитием блока нервно-мышечной передачи, неполным или преходящим антагонизмом к антихолинэстеразным препаратам (Lee, 1970; Cheymol et al., 1972). В основе механизма блокирующего действия пост-НТ на нервно-мышечную передачу лежит их способность связываться с холинорецепторами субсинаптической мембраны мионеврального синапса, вступая в конкурентные взаимоотношения с ацетилхолином (Л. Г. Магазаник, Ф. Высокочил, 1972; Л. Г. Магазаник, Н. Н. Потапова, 1975, Lee, 1970; Lester, 1972 а, в и др.). Было установлено, что константа скорости инактивации холинорецепторов скелетной мышцы лягушки линейно зависит от концентрации нейротоксина (Lester, 1972). По данным Lester (1972 а, в), сродство пост-НТ холинорецептору более чем в 4000 раз превышает сродство d-тубокурарина.

По мнению Л. Г. Магазаника с соавторами (1974), наибольшей чувствительностью к действию пост-НТ об-

ладают холинорецептивные мембраны скелетной мускулатуры позвоночных животных или их дериватов (электрических органов рыб). В то же время, по данным этих авторов, соматическая мускулатура морских моллюсков и сердце миноги устойчивы к действию нейротоксинов кобры. Видовые различия в чувствительности холинорецепторов соматической мускулатуры отмечали также Lee (1970) и Lee, Chen (1974) в опытах на ракообразных и разных представителях позвоночных (лягушки, цыпленок, котят, крысы). Было высказано предположение, что пост-НТ не являются прямыми конкурентами ацетилхолина за активный центр холинорецептора. Возможно, что нейротоксины избирательно блокируют ключевые механизмы электрогенеза холинорецептивных мембран, воздействуя не на активный центр холинорецептора, а на какие-то иные функционально важные компоненты холинорецептивных мембран, возможно, ионофоры (Л. Г. Магазаник с соавт., 1974).

Пресинаптические нейротоксины (пре-НТ). Нейротоксины с пресинаптическим характером действия избирательно поражают механизм высвобождения ацетилхолина, не влияя на чувствительность к медиатору постсинаптических структур (Lee, 1970). Электрофизиологические исследования показали, что обработка изолированного нервно-мышечного препарата β -бунгаротоксином после начального периода увеличения частоты приводит к полному устранению миниатюрных ПКП. Скорость наступления угнетающего эффекта зависит как от концентрации пре-НТ, так и от частоты стимуляции (Lee, 1970). Кроме того, была установлена и зависимость времени наступления блока нервно-мышечной передачи от температуры окружающей среды. Так, тайпоксин (1 мкг/мл) при температуре 37°C вызывал угнетение нервно-мышечной передачи в течение одного часа, при снижении температуры до 28°C проводимость сохранялась до 4 ч инкубации (Kamenskaya, Tshesleff, 1974). Пре-НТ не снижают ответ изолированных мышц на экзогенный ацетилхолин и не влияют на проведение возбуждения по нервным терминалям (Lee, 1970). Другие доказательства избирательного пресинаптического характера действия β -бунгаротоксина были получены на лишенной нервных окончаний культуре тканей, полученной из миобластов 10—11-дневных эмбрионов цыпленка (Dryden et al., 1974). Предварительная инкубация культуры с α -бунгаротоксином полностью устраняла деполяризацию, выз-

ванную последующим введением в среду карбахола или ацетилхолина. В этих условиях β -бунгаротоксин оказался не эффективным.

Нотексин, пре-НТ из яда австралийской тигровой змеи (*Notechis scutatus*), также блокирует высвобождение ацетилхолина и обладает миотоксическим эффектом (Harris et al., 1975). Внутримышечное введение нотексина крысам вначале приводит к возрастанию веса сырой мышцы на 30% и развитию отека. В течение последующих 3 суток вес мышцы снижается на 60%. Эти эффекты связывают с нарушением процесса высвобождения медиатора и развитием мышечной дистрофии.

Электронномикроскопическое изучение действия пре-НТ показало увеличение размеров пресинаптических везикул и уменьшение их количества в первую фазу отравления, которая коррелирует с возрастанием частоты миниатюрных ПКП (Lee, 1970). На поздних стадиях действия β -бунгаротоксина наблюдается разрушение везикул вплоть до полного их исчезновения. Отмечается также набухание и вакуолизация митохондрий моторных нервных терминалей (Lee, 1970).

Было высказано предположение, что действие β -бунгаротоксина сходно с действием токсина ботулизма, также поражающего механизм высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний (Chang, Huang, 1974). Однако имеются и различия: токсин ботулизма не вызывает начального увеличения частоты миниатюрных ПКП; в отличие от токсина ботулизма β -бунгаротоксин взаимодействует только с холинэргическими окончаниями; моторные нервные окончания птиц очень чувствительны к β -бунгаротоксину, однако подобная гиперчувствительность не установлена для токсина ботулизма; при действии токсина ботулизма не обнаружено ультраструктурных изменений в пресинаптической области (Lee, 1970).

Интересно, что сочетанное применение β -бунгаротоксина и токсина ботулизма удлиняет в 1,5 раза время наступления блока нервно-мышечной передачи (Chang, Huang, 1974). Было сделано предположение, что, хотя участки пресинаптического окончания, на которые воздействуют оба агента, тесно взаимосвязаны, процессы, возникающие в них под их действием и приводящие к торможению высвобождения ацетилхолина, разнонаправлены.

Полученные в последнее время данные Wernike et al.

(1974) свидетельствуют о более широком спектре действия β -бунгаротоксина, охватывающем не только холинэргические окончания. На синапсосомах из мозга крысы авторы показали способность β -бунгаротоксина (0,1—10 мкг/мл) снижать накапливание синапсосомами ГАМК, серотонина, норадреналина и холина. Поскольку β -бунгаротоксин в основном вытесняет уже накопленные нейромедиаторы, можно предположить, что его действие связано с поражением процесса хранения, а не транспорта медиаторов.

Мембранно-активные полипептиды (МАП). Характерным эффектом МАП является деполяризация возбудимых мембран (Sarkar, 1951; Lee et al., 1968; Chang et al., 1972; Lin Shiau et al., 1973; Condrea, 1974). Обработка кардиотоксином днафрагмального нерва крысы или гигантского аксона кальмара (Chang et al., 1972; Condrea, 1974) приводит к блокированию проведения возбуждения, сопровождающемуся снижением амплитуды потенциала действия. Блокирование нервной проводимости наступает при использовании кардиотоксина в тех же концентрациях, что и цельного яда, тогда как деполяризация клеточных мембран в концентрации, в три раза меньшей, чем цельного яда (Chang et al., 1972). Поскольку в цельном яде кобры содержится около 30% кардиотоксина (Leo et al., 1968), можно предположить, что деполяризующее действие яда в основном связано с его активностью. С другой стороны, поскольку кардиотоксин оказался не сильнее цельного яда, то это наводит на мысль, что в яде содержится компонент, потенцирующий его действие.

Ранее было установлено, что фосфолипаза А в сравнительно высоких концентрациях также способна деполяризовать нервные и мышечные мембраны и блокировать нервную проводимость (Tobias, 1955; Condrea et al., 1968). В дальнейших исследованиях действительно был обнаружен синергизм: действие фосфолипазы А и кардиотоксина (100 мкг/мл) было гораздо более эффективным, чем действие фосфолипазы (1000 мкг/мл) и кардиотоксина (100 мкг/мл) в отдельности (Chang et al., 1972). Следует подчеркнуть, что потенцирующее действие имеет место только при одновременном применении обоих агентов (Chang et al., 1972; Condrea, 1974). При этом было установлено, что присутствие фермента лишь ускоряет наступление эффекта кардиотоксина, не оказывая влияния на его пороговую дозу.

Другим важным свойством кардиотоксина является его антагонизм с ионами кальция. Повышение концентрации Ca^{+2} в омывающем растворе до 10 мМ полностью ингибирует эффекты кардиотоксина (Chang et al., 1972; Earl, Excell, 1972) и цельного яда (Б. Н. Орлов, С. М. Аратен, 1972). Поскольку активность фосфолипазы А повышается с увеличением концентрации Ca^{+2} (Meldrum, 1965; Condrea, de Vries, 1965; Condrea, 1974), ингибирующее действие кальция связано с кардиотоксином. Следует отметить, что наблюдавшееся Condrea et al., (1968) блокирующее действие фосфолипазы А на проводимость гигантского аксона кальмара и отсутствие в этих условиях эффекта кардиотоксина связано с высоким содержанием в применяемой авторами искусственной морской воде ионов кальция — 9,27 мМ.

Структурные особенности МАП (их основной характер и обилие гидрофобных групп) могут обуславливать присоединение полипептидов к мембране с помощью электроположительных поверхностных зарядов, с последующим проникновением в мембранные структуры через липофильные остатки (Condrea, 1974).

МАП способны разрушать не только естественные, но и искусственные фосфолипидные мембраны, состоящие из клеточного монослоя. Так, цитотоксин (кардиотоксин) из яда среднеазиатской кобры увеличивает проводимость искусственных фосфолипидных мембран в отношении одновалентных катионов и совместно с фосфолипазой А уменьшает среднее время жизни искусственных мембран (Б. А. Ташмухамедов, Л. Я. Юкельсон, 1974).

Одним из характерных свойств МАП и фосфолипазы А является необходимость их одновременного присутствия в среде для достижения максимального эффекта. Это дает возможность предположить, что МАП является не только модификатором мембраны, но и служит посредником для связывания энзима с мембранным субстратом. Подобные функции могли бы выполнять катионные группы МАП, участвуя в активации энзима ионами кальция через образование комплекса энзим- Ca^{+2} -субстрат (Condrea, 1974).

Таким образом, МАП обладают способностью «вскрывать» поверхностные структуры мембран, обнажая фосфолипидный субстрат для атаки фосфолипазой А. Синергизм в действии МАП и фосфолипазы, всегда присутствующих в цельном яде, объясняет его деполяризующее действие на клеточные мембраны.

ДЕЙСТВИЕ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ГАНГЛИИ

Яды элапид и морских змей блокируют передачу возбуждения в симпатических ганглиях. Внутривенное (0,3—1 мг/кг) или внутриартериальное (0,01—0,4 мг/кг) введение яда среднеазиатской кобры (*N. oxiana*), наркотизированным уретаном кошкам приводило к угнетению амплитуды постганглионарных биопотенциалов звездчатого ганглия. Одновременно увеличивался на 1—3 мсек латентный период передачи возбуждения в ганглии (Л. И. Сергеева, 1969). Ганглиоблокирующий эффект яда кобры, очевидно, не связан с действием его нейротоксической фракции. Так, в опытах Chou, Lee (1969) на верхнем шейном ганглии кошки, наркотизированной хлоралозой, было показано, что яд кобры *N. p. atra*, апплицированный непосредственно на ганглий, полностью блокировал межнейронную передачу, о чем судили по амплитуде сокращения третьего века. Подобный эффект имел место и при внутриартериальном введении яда. Нейротоксин и фосфолипаза А не оказывали действия на передачу возбуждения в ганглии, тогда как кардиотоксин ее блокировал. На основании этих данных авторы считают, что ганглиоблокирующее действие яда связано с неспецифическим деполяризующим влиянием кардиотоксина на мембраны ганглионарных клеток.

Яд морской змеи (*Enhydrina schistosa*) при внутривенном и внутриартериальном введении в дозах 1, 2, 5 мг/кг снижал амплитуду сокращения третьего века, вызванного стимуляцией верхнего шейного ганглия, но не влиял на эффекты раздражения постганглионарных волокон (Peng, Walker, 1974). Он блокировал также действие экзогенного ацетилхолина, вводимого внутриартериально. На эвисцерированных и атропинизированных кошках яд морской змеи уменьшал изменения артериального давления крови, вызванные электрической стимуляцией чревного нерва. Это позволило заключить, что действие его связано с блокированием никотиночувствительных систем вегетативных ганглиев и надпочечников.

ДЕЙСТВИЕ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ НА СПИННОЙ МОЗГ

Согласно литературным данным, яд кобры влияет на спинномозговые центры. Так, по данным Н. М. Мирзы (1962), яд кобры приводит к резкому удлинению време-

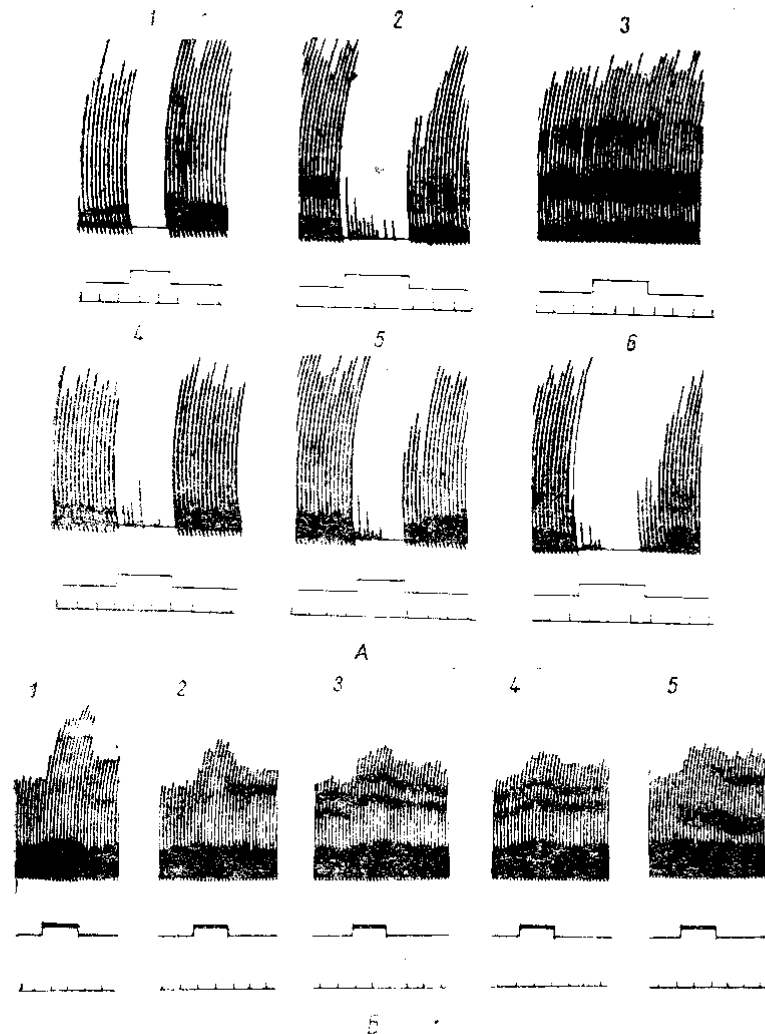


Рис. 19. Влияние яда кобры (0,5 мг/кг) на эффекты раздражения тормозящих (А) и облегчающих (Б) областей ретикулярной формации ствола мозга кошки. А — частота раздражения 300 Гц, амплитуда 7 В, кончик электрода (40—50 мкм) находится в области пирамидной доли мозжечка. 1 — перед введением яда, 2 — через 7 мин, 3 — через 25 мин, 4 — через 40 мин, 5 — через 55 мин, 6 — через 70 мин после введения яда. Б — частота раздражения 300 Гц, амплитуда 3 В, кончик электрода на уровне варолиева моста. 1 — перед введением яда, 2 — через 12 мин, 3 — через 30 мин, 4 — через 65 мин, 5 — через 90 мин после введения яда.

Обозначения (сверху вниз): запись коленного рефлекса, отметка раздражения, отметка времени 5 сек.

ни кислотных спинномозговых рефлексов и нарушению взаимодействия мышц-антагонистов задних конечностей лягушки. Удлинение латентного периода передачи возбуждения через спинномозговые центры отмечено также Б. Н. Орловым (1963) при внутривенном введении этого яда ненаркотизированным кроликам. Данный эффект во многом может определяться нарушениями в эфферентной части рефлекторной дуги, так как удлинение латентного периода наблюдается и при раздражении нисходящих пирамидных путей (Б. Н. Орлов, 1972). Наряду с нарушениями процессов синаптического проведения отмечено также ухудшение суммационной способности спинальных центров. Определенную роль в нарушении рефлекторной передачи на уровне спинного мозга могут играть изменения функционального состояния надсегментарных отделов, оказывающих регулирующие влияния на сегментарный аппарат (Б. Н. Орлов, 1967). Нарушение интрацентральных взаимодействий связано с блокированием ядом кобры регулирующих влияний на спинной мозг со стороны ретикулярной формации мозгового ствола. Так, внутривенное введение яда кобры (0,1—0,5 мг/кг) наркотизированным кошкам приводило к устранению возбуждающих и тормозных влияний мозжечка на экстензорные мотонейроны спинного мозга, оцениваемых по амплитуде коленного рефлекса (рис. 19).

ИЗМЕНЕНИЕ МОНО- И ПОЛИСИНАПТИЧЕСКИХ ПОТЕНЦИАЛОВ СПИННОГО МОЗГА И РЕАКЦИИ ПОСТТЕТАНИЧЕСКОЙ ПОТЕНЦИАЦИИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЯДА КОБРЫ

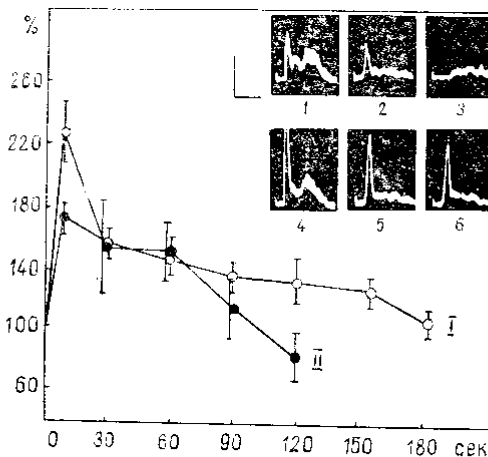
Опыты были проведены на 10 кошках. В ответ на одиночное раздражение (0,3 имп/сек) дорзальных корешков L₇ или S₁ в соответствующем вентральном корешке возникал хорошо синхронизированный монофазный потенциал с латентным периодом около 2 мсек. Вслед за моносинаптическим ответом можно было зарегистрировать более медленные асинхронные волны — полисинаптические разряды (рис. 20). Реакция моно- и полисинаптических ответов на тетанизацию задних корешков в течение 15 сек с частотой 200 имп/сек была различной. В первые 5 сек после прекращения тетанизации резко возросла амплитуда моносинаптического ответа, достигая в среднем $172 \pm 9,5\%$ от исходного уровня, а затем постепенно уменьшалась в течение 3—4 мин.

Полисинаптические ответы после тетанизации существенно не изменились.

Введение яда кобры в дозах 0,1—0,5 мг/кг приводило к значительному изменению моно- и полисинаптических разрядов. Через 5—8 мин после введения уменьшалась амплитуда как моно-, так и полисинаптических ответов. Следует отметить, что в этот интервал времени сохранялась реакция посттетанической потенциации. В дальней-

Рис. 20. Влияние внутривенного введения яда кобры (0,5 мг/кг) на моно- и полисинаптические потенциалы передних корешков спинного мозга и течение реакции посттетанической потенциации.

1 — моно- и полисинаптические потенциалы до введения яда, 2 — через 5 мин после введения яда, 3 — через 14 мин, 4 — моносинаптический ответ после предварительной тетанизации задних корешков до введения яда, 5 — через 6 мин после введения, 6 — через 16 мин. Калибровка амплитуды 0,5 мВ, времени 4 мсек. На графике: динамика изменения реакции посттетанической потенциации до (I) и после (II) введения яда.



шем прогрессивно уменьшалась амплитуда моносинаптических разрядов вплоть до полного исчезновения, в то время как полисинаптические ответы продолжали еще регистрироваться, но были резко ослаблены. Следует подчеркнуть, что на фоне полного прекращения рефлекторной передачи по моносинаптической дуге реакция посттетанической потенциации сохраняется. Определенный интерес представляет динамика изменений этой реакции до и после введения яда (см. рис. 20). График построен по результатам измерений амплитуды одиночных моносинаптических ответов после тетанизации задних корешков (опыты на 5 животных). При этом исходный моносинаптический ответ до тетанизации как в фоновых записях, так и после введения яда принимали за 100%.

После введения яда амплитуда первого тестирующего моносинаптического ответа больше ($224,0 \pm 22,9\%$), чем в контроле ($172,0 \pm 9,5\%$). В то же время амплитуда моносинаптических ответов до тетанизации под влияни-

ем яда значительно снижена по сравнению с контролем. Заслуживает внимания и ход кривой, отражающей изменение амплитуды одиночных тестирующих моносинаптических ответов после введения яда. На рис. 20 видно, что через 30 сек после тетанизации амплитуда этих потенциалов становится несколько меньше, чем в контроле, и прогрессивно уменьшается, достигая к 120 сек $83,0 \pm 17,1\%$ от исходного уровня, тогда как в контроле к 180 сек амплитуда моносинаптического ответа составляет $137,0-8,5\%$.

ДЕЙСТВИЕ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ НА ВЫСШИЕ ОТДЕЛЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Вопрос о механизмах нарушения функционального состояния высших отделов центральной нервной системы под влиянием змеиных ядов недостаточно разработан.

С одной стороны, это обусловлено достаточно широким спектром фармакологической активности ядов, что затрудняет вычленение центрального компонента их действия. С другой стороны, использование в опытах различных лабораторных животных — собак (Vick et al., 1964), кроликов (Б. Н. Орлов, 1964; И. А. Вальцева, 1969; Kurnik et al., 1968), кошек (Bicher et al., 1966; Slotta, Vick, 1969), обезьян (Vick et al., 1964; Vick, Lipp, 1970) — и различия в методических условиях (опыты на бодрствующих и наркотизированных животных) также создают дополнительные трудности в трактовке экспериментальных данных.

О нарушении функции центральной нервной системы под действием змеиных ядов свидетельствуют данные Н. М. Артемова (1959), А. Г. Аннательдыевой (1964). Более подробно центральные нейротропные эффекты змеиных ядов были изучены с помощью электроэнцефалографического метода.

Электроэнцефалографические изменения у отравленных змеиным ядом животных носят сложный характер и зависят от функционального состояния как коры, так и подкорковых отделов головного мозга. Так, Kurnik et al. (1968) в опытах на ненаркотизированных кроликах установили, что внутривенное введение яда кобры и его нейротоксических фракций (полученных электрофоретически) приводит к блокированию реакции десинхронизации, вызываемой электрической стимуляцией ствола мозга. Вместе с тем авторы отметили и повышение порога вызова реакции активации. Следует отметить, что спон-

танное дыхание животных сохранялось спустя 5—6 мин после установления на ЭЭГ картины «электрического молчания». К сожалению, получить представление о степени блокирования реакции десинхронизации в опытах этих авторов не представлялось возможным, так как на приведенных иллюстрациях в момент раздражения ретикулярной формации электроэнцефалограмма забита электрической помехой, что существенно затрудняет оценку полученных авторами данных. В этих же экспериментах было установлено, что яд гадюки *V. palestinae* не влиял на порог реакции десинхронизации.

Прогрессивное угнетение ритмов спонтанной ЭЭГ является наиболее характерным признаком при введении подопытным животным как цельного яда кобры (И. А. Вальцева, 1961; Б. Н. Орлов, Д. Б. Гелашвили, 1970, 1975; Vick et al., 1964; Vick, Lipp, 1970), так и его нейротоксических фракций (З. С. Баркаган с соавт., 1968). Однако дается различная трактовка этого феномена. Если нами (И. А. Вальцева, 1969; Б. Н. Орлов, Д. Б. Гелашвили, 1975), а также Bicher et al. (1966 в) и другими поддерживается гипотеза центрального действия яда, то, по мнению других авторов (Vick, Lipp, 1970), это явление — следствие гипоксии мозга, наступающей в результате дыхательной недостаточности.

Яд некоторых гремучих змей также оказывает влияние на центральную нервную систему.

Так, Vick, Lipp (1970) при введении ядов змей *C. adamanteus*, *C. atrox* в летальных и сублетальных дозах наблюдали у обезьян реакцию десинхронизации с последующим появлением медленных волн высокого вольтажа. Этот период совпадал с потерей сознания, аритмией сердечных сокращений и резким угнетением дыхания. В терминальной стадии электрическая активность коры головного мозга угасала. Изменения ЭЭГ исследователи объясняют не прямым действием токсинов на нейроны, а гипоксией мозговой ткани.

В опытах Brazil, Prado-Franceschi (1966) внутривенные инъекции яда *C. durissus terrificus* (без кротамин) ненаркотизированным собакам вызывали длительные клинические судороги. Аналогичные результаты были получены ими при введении внутрь желудочка ненаркотизированной кошки кротоксина. Этот эффект не проявлялся у наркотизированных животных.

Vick et al. (1964) в опытах на наркотизированных собаках и обезьянах показали, что внутривенное введе-

ние яда *Crotalus adamanteus* приводит к резкой депрессии ЭЭГ, предшествующей падению артериального давления.

Влияние яда на центральную нервную систему подтверждают также результаты гистологических исследований, характеризующие локализацию вещества в различных органах и тканях отравленного организма. Так, иммунофлуоресцентным методом удалось установить, что яды змей *Bothrops atrox*, *C. adamanteus* преимущественно накапливаются в различных отделах спинного и головного мозга (Tiru-Chelvam, 1972). Отмечено также, что количество яда *C. durissus terrificus*, фиксируемое нервной тканью, превышает содержание его в печени, почках и мышцах (Banher, Rolim, Schwindt, 1973).

Нейротоксин яда палестинской гадюки (*Vipera palestinae*), по данным Bicher et al. (1966 a), единственный из полипептидов змеиных ядов оказывал высокоспецифическое действие на сосудодвигательный центр (СДЦ). Это предположение основывается на экспериментальных данных, свидетельствующих о резком угнетении активности симпатических ганглиев при внутривенном введении яда или нейротоксина. Поскольку ни яд, ни нейротоксин не обладают ганглиоблокирующим действием, этот эффект расценивается как результат блокирования регулирующих влияний СДЦ на вегетативные ганглии. По данным А. Т. Бердыевой (1968), яд гюрзы (*V. lebetina*) при внутримышечном введении пенаркотизированным кроликам вызывал после кратковременного возбуждающего действия появление на ЭЭГ медленных колебаний. Через несколько часов после введения яда периоды медленноволновой ритмики начинали перемежаться с высокочастотными участками ЭЭГ. Однако к моменту гибели животного (через 7—10 ч) на ЭЭГ вновь доминирует медленноволновый ритм.

В наших опытах на бодрствующих кроликах было изучено изменение спонтанной и вызванной электроэнцефалографической активности головного мозга, а также частотной характеристики спонтанной ЭЭГ при подкожном и внутривенном способах введения яда кобры.

С этой целью на 8-канальном электроэнцефалографе проводилась регистрация ЭЭГ, дыхания, а также выделение слагающих частот.

На рис. 21, А представлена биоэлектрическая активность двигательной области коры головного мозга кролика до введения ему яда среднеазиатской кобры. До-

статочно хорошо выражена частота 1—2 и 4—8 колебаний в сек. Высокие частоты (каналы 6—8) выражены весьма незначительно.

Первый период изменений биоэлектрической активности мозга после введения яда характеризуется появ-

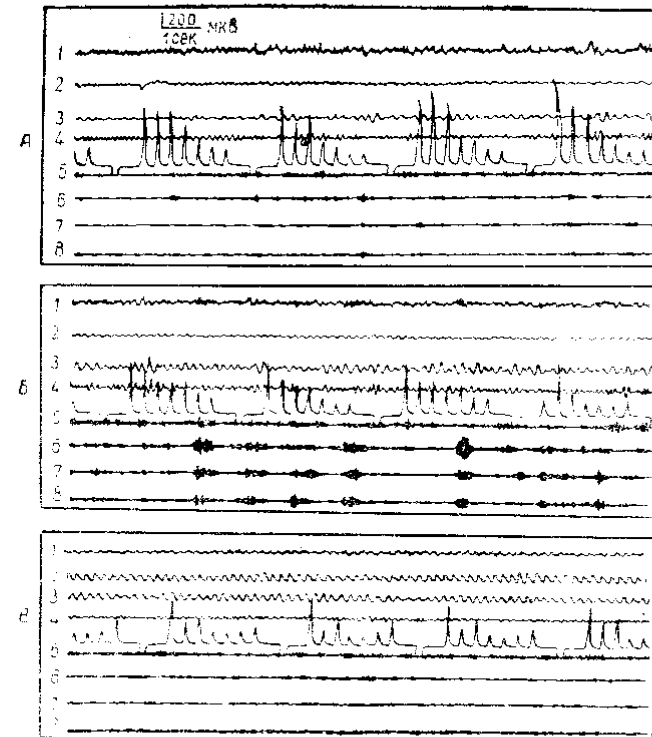


Рис. 21. Изменение спонтанной ЭЭГ при подкожном введении кролику яда кобры (1,8 мг/кг). А — ЭЭГ до введения яда, Б — первый период изменения ЭЭГ через 25 мин после введения яда, В — второй период изменения ЭЭГ через 2 ч после введения яда.

1 — спонтанная ЭЭГ; 2 — запись дыхания; 3—8 — частотный анализ ЭЭГ; 3—1—2 кол/сек, 4—2 — кол/сек, 5—4 — 8 кол/сек, 6—8—13 кол/сек, 7—13—30 кол/сек, 8—30—60 кол/сек. В центре интегрирующая кривая. Регистрация ЭЭГ от моторной области коры.

лением высокочастотных колебаний (12—60 Гц), участков разобщенности ритмов дыхания и биоэлектрической активности мозга (рис. 21, Б).

Во втором периоде высокочастотная активность вновь исчезает. Преобладает частота 1—2 Гц. Наблюдается

Изменение суммарной биоэлектрической активности головного мозга кроликов при внутривенном введении яда кобры

Дозы, мг/кг	Интервалы времени, мин			
	0 — 10	10 — 30	30 — 60	60 — 90
0,25	77,6 ± 12,1	98,0 ± 1,3	113,0 ± 9,5	70,0 ± 13,5
0,5	66,2 ± 14,5	54,7 ± 13,0	22,0 ± 1,2	—

Примечание. Все величины даны в процентах от исходного уровня (до введения яда), принятого за 100%.

четкое соответствие ритма дыхания этой частоте. Исчезновение высокочастотной активности и резкое преобладание низкой (1—2 колебаний в 1 сек) свидетельствуют о снижении лабильности клеток центральной нервной системы, о появлении заторможенного состояния.

Гибель животного наступает при остром расстройстве дыхания и нарушении биоэлектрической активности головного мозга.

Таким образом, яд среднеазиатской кобры вызывает в коре головного мозга два четких периода изменений биоэлектрической активности, по которым можно судить о длительности действия яда, а также о функциональном состоянии центральной нервной системы, что необходимо для выбора соответствующих мер помощи пострадавшим.

ИЗМЕНЕНИЕ СПОНТАННОЙ, ВЫЗВАННОЙ И СУММАРНОЙ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРОЛИКОВ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ ЯДА КОБРЫ

Эксперименты проведены на кроликах. Фоновая ЭЭГ кролика характеризовалась нерегулярными колебаниями (8—12 в 1 сек), на которые накладывались более быстрые низкоамплитудные ритмы (рис. 22, А). У некоторых животных быстрая низкоамплитудная активность модулируется упорядоченным ритмом, соответствующим ритму дыхания.

В ответ на фотостимуляцию в коре возникали вызванные потенциалы, локализованные преимущественно в теменной и затылочной областях (рис. 22, Б).

Предъявление звукового раздражения (тон 300 Гц) приводило к развитию генерализованной реакции десинхронизации, наблюдаемой во всех отведениях (рис. 22, В). При выключении звука десинхронизация исчезает не сразу и некоторое время наблюдается следовая активация (рис. 22, В). Если световой стимуляции предшествовало звуковое раздражение, то вызванные потенциалы были выражены менее четко (рис. 22, Б).

Характер и выраженность изменений электрической активности мозга, а также скорость их наступления зависели от дозы вводимого яда.

Введение яда кобры в дозе 0,25 мг/кг вызывало фазовые изменения на ЭЭГ. Через несколько минут после введения яда наблюдались кратковременная активация

ЭЭГ и снижение суммарной биоэлектрической активности (табл. 22).

Через 10—30 мин на ЭЭГ начинают преобладать участки с медленной высокоамплитудной активностью, которая почти полностью доминирует к концу первого часа после введения яда (рис. 22, А). Этому времени соответствует восстановление суммарной биоэлектрической активности мозга, с последующим превышением исходного уровня (см. табл. 22). Предъявление звукового раздражения на фоне медленной высокоамплитудной активности вызывало реакцию десинхронизации, наступающую с большим, чем в фоне, латентным периодом (рис. 22, В). Фотостимуляция, наносимая в период доминирования медленной высокоамплитудной активности, приводила к возникновению регулярных вызванных потенциалов. Через 60—90 мин после введения яда вновь начинала снижаться суммарная биоэлектрическая активность (см. табл. 22), что находило отражение в уплощении ЭЭГ и частотном обеднении корковой ритмики. Как правило, такая электрографическая картина сохранялась до конца опыта (3—5 ч).

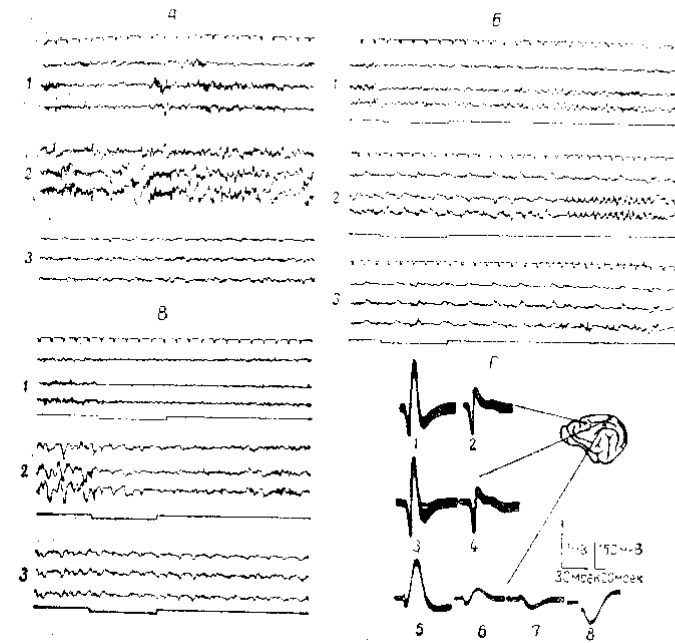
Во второй серии экспериментов доза яда, вводимого внутривенно, составила 0,5 мг/кг. Типичным электрографическим проявлением влияния яда было уплощение биоэлектрических колебаний с одновременным обеднением частотного спектра за счет выпадения быстрых ритмов (рис. 22, А). Депрессия электрической активности наступала у разных животных через 5—15 мин после введения яда и продолжалась вплоть до гибели

животного от остановки дыхания (через 30—40 мин). Наряду с электрографической картиной резкого угнетения корковой ритмики происходило прогрессивное снижение суммарной биоэлектрической активности. Следует подчеркнуть, что в это время в ответ на фотостимуляцию возникали отчетливые вызванные потенциалы, которые воспроизводились при ритмическом раздражении лучше, чем до введения яда. По мере развития действия яда наступали редукция и трансформация вызванных потенциалов (рис. 22, В).

Описанные изменения электроэнцефалографической картины, возникающие при внутривенном введении яда кобры кроликам, свидетельствуют о выраженных сдвигах в функциональном состоянии центральной нервной системы. Характер электрографических изменений зависит от вводимой дозы яды. Яд в дозах 0,5 и 0,25 мг/кг вызывает фазовые изменения на ЭЭГ. Кратковременная начальная активация ЭЭГ, наблюдаемая вслед за введением яда, сменяется отчетливой депрессией электроэнцефалографической активности. При применении дозы 0,25 мг/кг характерным было также появление периодов с высокоамплитудной медленной активностью. Изменения в суммарной биоэлектрической активности хорошо коррелируют с наблюдаемой в опыте электрографической картиной. Начальное снижение суммарной биоэлектрической активности обусловлено, очевидно, активацией ЭЭГ. Наблюдаемое при введении яда в дозе 0,5 мг/кг прогрессивное падение этой активности совпадает с депрессией ЭЭГ и обеднением ее частотных характеристик. Напротив, при введении вдвое меньшей дозы (0,25 мг/кг) отмсчается возрастание суммарной биоэлектрической активности, что совпадает с доминированием высокоамплитудной активности.

При анализе механизмов центрального действия яда кобры важное значение имеет динамика изменений реакции десинхронизации и вызванных потенциалов. В зависимости от величины используемой дозы яда было отмечено либо полное (0,5 мг/кг), либо частичное (0,25 мг/кг) блокирование реакции десинхронизации. Это указывает на угнетение ядом восходящих активи-

Рис. 22. Изменение спонтанной и вызванной биоэлектрической активности коры головного мозга под влиянием яда кобры. А, Б, В — влияние внутривенного введения яда кобры на спонтанную ЭЭГ, реакцию десинхронизации и зрительные вызванные потенциалы бордствующих кроликов. Сверху вниз — отметка времени 1 сек;



монополярное отведение: лобная, теменная, затылочная кора; на Б, В — отметка раздражения — тон 300 Гц; на Б — вертикальные штрихи на записи отметки времени — отметка светового раздражения (2 имп/сек).

А — 1 — спонтанная ЭЭГ до введения яда, 2 — через 40 мин после введения яда в дозе 0,25 мг/кг, 3 — через 20 мин после введения яда в дозе 0,5 мг/кг. Б — 1 — реакция активации и зрительные вызванные потенциалы до введения яда, 2 — через 20 мин после введения яда в дозе 0,5 мг/кг, 3 — через 30 мин. В — 1 — реакция десинхронизации на звуковую стимуляцию до введения яда, 2 — частичное блокирование реакции десинхронизации через 40 мин после введения яда в дозе 0,25 мг/кг, 3 — отсутствие реакции десинхронизации через 25 мин после введения яда в дозе 0,5 мг/кг. Г — влияние яда кобры на первичные ответы и дендритные потенциалы коры больших полушарий мозга кошки. 1, 3 — исходные первичные ответы в соматосенсорной и зрительной проекционных зонах, 2, 4 — через 5 мин после аппликации 0,5% раствора яда, 5 — исходный ДП, 6 — через 3 мин после 30-секундной аппликации 0,5% раствора яда, 7 — через 2 мин после 30-секундной аппликации 1% раствора яда, 8 — углубление реверсии при увеличении интенсивности раздражающего стимула. Калибровка амплитуды 1 мВ, времени 30 мсек для записей 5—8.

рующих влияний на кору стволовой ретикулярной формации (Г. Мэгуи, 1965; П. К. Анохин, 1968; Moguzzi, Magoun, 1949).

Этим объясняется и наблюдаемое в эксперименте явление устойчивости вызванных потенциалов на фоне блокады реакции десинхронизации. Известно, что на фоне активирования коры восходящими ретикулярными влияниями вызванные потенциалы на периферические стимулы угнетаются (Г. Мэгуи, 1965; Bremer, Bonnet, 1950; Gauthier et al., 1956; и др.). Этот феномен связывают с ингибирующим влиянием ретикулярной формации на уровне специфических ядер таламуса, так как при стимуляции самих ядер вызванные потенциалы на фоне раздражения ретикулярной формации, напротив, облегчаются (Dumont, Dell, 1958; Bremer, Stoupe, 1959). Можно полагать, что наблюдаемая устойчивость и воспроизводимость вызванных потенциалов связана со снятием ядом тормозных влияний ретикулярной формации на эти потенциалы, так как введение яда привело к блокированию ее активирующих влияний на кору. По мере развития действия яда начинают угнетаться и вызванные потенциалы. Таким образом, угнетение их наступает позднее блокирования реакции десинхронизации.

Мы полагаем, что полученный экспериментальный материал свидетельствует о последовательном выключении ядом кобры различных функциональных систем мозга. По-видимому, неспецифические функциональные системы мозга более подвержены действию яда, что проявляется, в частности, в блокировании восходящих активирующих влияний ретикулярной формации. В это время возбудимость проекционных зон еще достаточно высока, так как регистрируются нередуцированные вызванные потенциалы. По мере развития действия яда они начинают угнетаться, что указывает на снижение возбудимости корковых элементов. Следует учитывать и возможность блокирования вызванных потенциалов на уровне релейных ядер таламуса. Большая чувствительность неспецифических ретикулярных структур к действию яда кобры по сравнению со специфическими проекционными образованиями согласуется с известными фактами о преимущественной подверженности к действию различных фармакологических агентов полисинаптических ретикулярных структур по сравнению со специфическими системами (А. В. Вальдман, 1964).

В дальнейших исследованиях было установлено, что перевод животных в терминальную фазу на искусственное дыхание продлевает их жизнь, приводит к кратковременному восстановлению спонтанных дыхательных движений и ритмов ЭЭГ (И. А. Вальцева с соавт., 1962; И. А. Вальцева, 1969). Продление жизни животного при использовании искусственного дыхания было

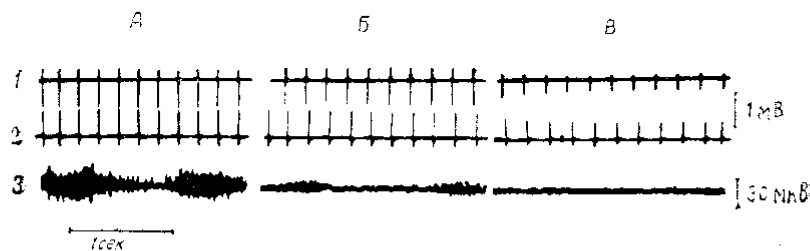


Рис. 23. Влияние внутримышечного введения яда кобры (1,8 мг/кг) на вызванные потенциалы диафрагмы (1), икроножной мышцы (2) и спонтанную активность центрального конца диафрагмального нерва (3). А — до введения яда, Б — через 20 мин после введения яда, В — через 60 мин.

отмечено также Gode, Fandon (1968) и Ramachandra et al. (1974) в опытах на собаках, отравленных смертельными дозами яда кобры. Результаты этих экспериментов позволили нам сформулировать положение о первичном поражающем действии яда кобры на дыхательный центр (И. А. Вальцева, 1966, 1969; Ф. Ф. Талызин, И. А. Вальцева, 1970). Дополнительные аргументы в пользу выдвигаемой точки зрения были получены в опытах на кроликах, у которых введение яда кобры не вызвало нарушения передачи возбуждения с диафрагмального нерва на диафрагму, в то время как эфферентная активность диафрагмального нерва была резко угнетена (рис. 23; И. А. Вальцева с соавт., 1974).

Противоположные результаты были получены в экспериментах Lee, Peug (1961). Авторы установили, что кратковременная асфиксия, произведенная у искусственно вентилируемых кошек, отравленных ядом кобры, приводит к увеличению импульсной активности диафрагмального нерва. Этот феномен рассматривается авторами как доказательство сохранности функций дыхательного центра. Возможно, что указанные различия связаны с видовой специфичностью в чувствительности

кошек и кроликов к нейротоксину яда кобры (Lee, 1970).

Наряду с гипоксией, обусловленной нарушением внешнего дыхания, изменения в функциональном состоянии головного мозга могут быть вызваны недостаточностью его кровенаполнения в результате падения артериального давления. Выраженное гипотензивное действие яда кобры известно давно (Feldberg, Kellaway, 1937a, в). Эти авторы установили, что одним из факторов, ведущих к падению артериального давления в большом круге кровообращения, является повышение давления в легочных артериях (у кошек) или нарушение портального кровообращения (у собак). Основным фактором, приводящим к развитию гемодинамических изменений Feldberg, Kellaway (1937, а, в, 1938) считали гистамин, выделяющийся из тканей под действием фосфолипазы А яда. Впоследствии было показано, что падение артериального давления у кошек является результирующей ряда физиологических реакций, включающих рефлекторные компоненты (Westermann, Klapper, 1960), в том числе и с хеморецепторов сердца (Н. В. Корнева, 1970). Менее существенно должны отражаться на функциональном состоянии центральной нервной системы реакции со стороны сердечно-сосудистой системы у кроликов, особенностью которых является способность сохранять довольно высокий и постоянный уровень артериального давления вплоть до развития терминального состояния (И. А. Вальцева, 1969). В связи с вышеизложенным следует указать на недооценку некоторыми исследователями гипотензивного действия яда. Так, Vick et al. (1964) и Bicher et al. (1966 в), проводя эксперименты, отмечают, что депрессия электроэнцефалографической активности при внутривенном введении яда кобры происходит на фоне глубокой гипотензии. Тем не менее угнетение активности ЭЭГ в этих условиях рассматривается авторами как результат прямого действия яда на центральную нервную систему.

Вопрос об удельном весе различных компонентов яда кобры в обеспечении его центрального действия до настоящего времени не разрешен. Это связано с тем, что исследованные фракции не были высокоочищенными и идентифицированными в химическом отношении (З. С. Баркаган с соавт., 1967; Bicher et al., 1966; Krupnik et al., 1968, и др.). По-видимому, лишь фосфолипа-

за А более или менее имитирует эффекты цельного яда при системном введении кошкам (Bicher et al., 1966 в), однако прямых доказательств пока не имеется. Существуют значительные трудности и в сравнительном анализе накопленного фактического материала, связанные с различиями в дозах вводимого яда и виде экспериментальных животных.

Более того, Tseng et al. (1968), повторив опыты Vick et al. (1964) на наркотизированных собаках, сообщили, что внутривенное введение яда формозской кобры (*N. paja atra*) не приводит, в отличие от данных Vick et al., к депрессии ЭЭГ. Предположение авторов (Vick et al., 1964), что различия могут быть связаны с видовой специфичностью яда *N. p. atra* и индийской кобры (*Naja paja*), кажется маловероятным. Для выяснения характера взаимосвязи между нарушением биоэлектрической активности мозга у отравленных ядом кобры животных и состоянием системного и мозгового кровообращения мы провели серию экспериментов на кошках с использованием реографического метода.

Зависимость изменений биоэлектрической активности мозга от состояния мозгового кровотока при экспериментальном отравлении ядом кобры

В опытах на кураризированных кошках мы изучали влияние внутривенного и внутриартериального введения яда кобры на спонтанную и вызванную биоэлектрическую активность коры с одновременным контролем за состоянием мозгового кровообращения. При этом особое внимание обращали на амплитуду реоэнцефалограммы (РЕГ), которую считали пропорциональной мозговому кровотоку (Х. Х. Яруллин, 1967).

Внутривенное введение. При введении яда кобры кошкам в общий кровоток развивается стойкая и прогрессирующая гипотензия. Выраженность падения артериального давления, а также характер начальных изменений зависит от способа введения яда в организм и его дозы.

Внутривенная инъекция яда (опыты на 11 животных) приводит к развитию характерной двухфазной реакции со стороны артериального давления. Начальное падение его, наступающее через 10—15 сек после введения яда, сменяется подъемом почти до исходного уровня, вслед за этим наблюдается стойкая прогресси-

рующая гипотензия. При этом со стороны сердечного ритма существенных изменений не отмечается. Увеличение вводимой дозы яда, как правило, приводит к углублению первой фазы изменений артериального давления и наступлению брадикардии. Чаще всего восстановления давления не наблюдается, и животное погибает.

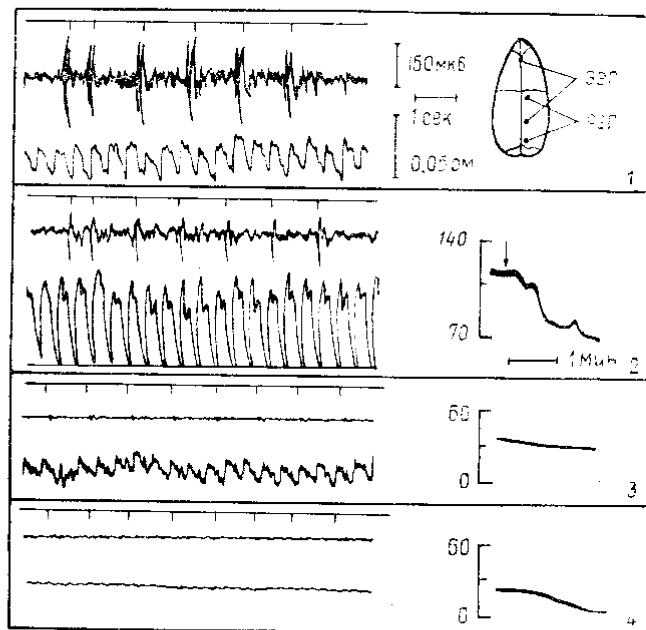


Рис. 24. Влияние внутривенного введения яда кобры (1 мг/кг) на биоэлектрическую активность коры, мозговой кровотока и артериальное давление.

На 1-4 сверху вниз: отметка стимуляции, ЭЭГ и вызванные потенциалы, РЭГ. На 2-4 справа — запись артериального давления. На схеме указано расположение электродов для регистрации ЭЭГ и РЭГ. Стрелкой обозначен момент введения яда. 1 — до введения яда, 2 — через 2 мин после введения, 3 — через 5 мин, 4 — через 10 мин.

Характер и скорость наступления изменений электрографических показателей также зависят от дозы вводимого яда.

При внутривенном введении яда в дозе 1 мг/кг картина отравления развивалась очень быстро. Уже через несколько минут после введения на фоне острой гипотензии и брадикардии наступает депрессия спонтанной ЭЭГ и угнетение амплитуды вызванных потенциалов.

К этому времени амплитуда РЭГ после первоначального уменьшения составляет $81,0 \pm 14,6\%$ от исходного уровня, а в ряде случаев даже превышает его (рис. 24, 25).

Следует отметить, что на вершине и катакрате реографической волны появляются дополнительные зубцы. Через 5—10 мин после инъекции яда электрическая

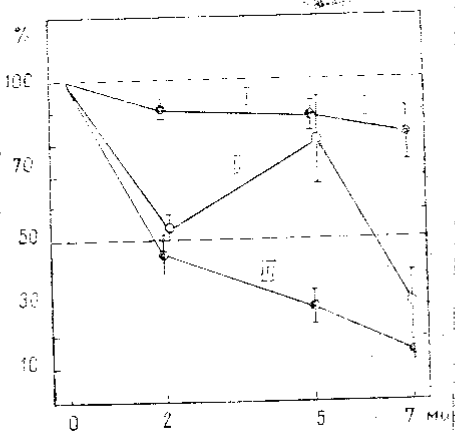


Рис. 25. Изменение гемодинамических показателей при внутривенном введении яда кобры (1 мг/кг). Здесь и на рис. 26 и 27:

I — сердечный ритм, II — РЭГ, III — артериальное давление.

активность коры полностью угнетается. Амплитуда РЭГ также прогрессивно снижается, выявляются дикротические зубцы, артериальное давление снижается более чем на 50% ($30,0 \pm 5,4\%$, см. рис. 25). Через 7—10 мин спонтанная и вызванная электроэнцефалографическая активность и РЭГ полностью угнетены (см. рис. 24). Артериальное давление катастрофически падает, и начинаются предтерминальные нарушения сердечной деятельности.

Введение вдвое меньшей дозы (0,5 мг/кг) позволило выявить некоторые специфические особенности в электрографической картине. В первые минуты после введения яда начальное падение артериального давления приводит к кратковременному уменьшению мозгового кровотока. Однако уже через несколько минут амплитуда РЭГ достигает исходного уровня. Несмотря на вторичное стойкое падение давления, мозговой кровоток существенно не изменяется в течение последующих 20—25 мин (рис. 26, 27).

Обращает внимание характер изменения электрических реакций мозга. Так, во время второй фазы изменений артериального давления на фоне стойкой и прогрессирующей гипотензии отчетливо выявляются значи-

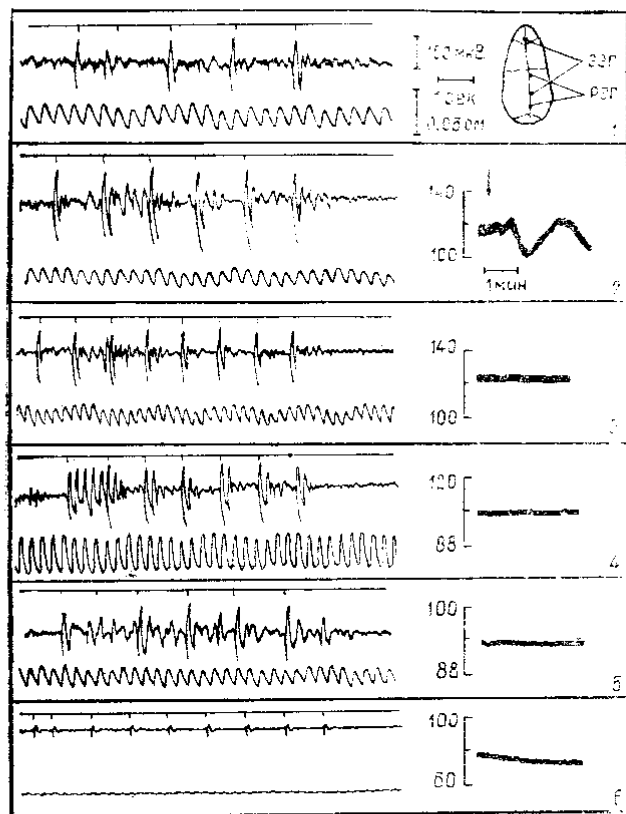


Рис. 26. Влияние внутривенного введения яда кобры (0,5 мг/кг) на биоэлектрическую активность коры, мозговой кровотока и артериальное давление.

1 — до введения яда, 2 — через 8 мин после введения, 3 — через 12 мин, 4 — через 19 мин, 5 — через 40 мин, 6 — через 60 мин.

На 1 — 6 сверху вниз: отметка фотостимуляции, ЭЭГ и вызванные потенциалы, РЭГ. На 2 — 6 справа — запись артериального давления.

тельное увеличение амплитуды вызванных потенциалов и преобладание на ЭЭГ медленных колебаний (см. рис. 26). РЭГ практически не изменена. По мере прогрессирования гипотензии снижается амплитуда РЭГ и угнетаются биопотенциалы мозга. Следует отметить, что на фоне полной депрессии спонтанной ЭЭГ и резкого угнетения РЭГ, вызванные потенциалы на вспышки света продолжают регистрироваться, однако, их амплитуда значительно уменьшена по сравнению с контролем (см. рис. 26).

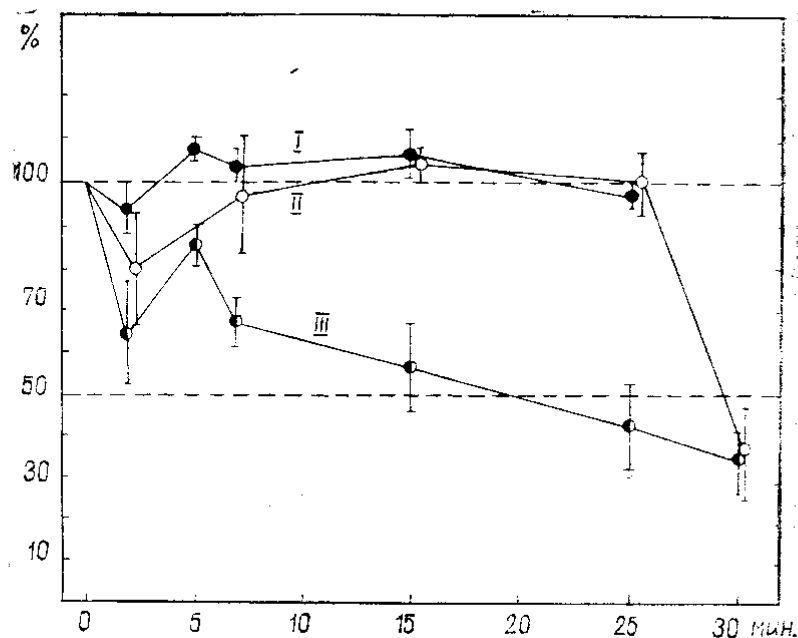
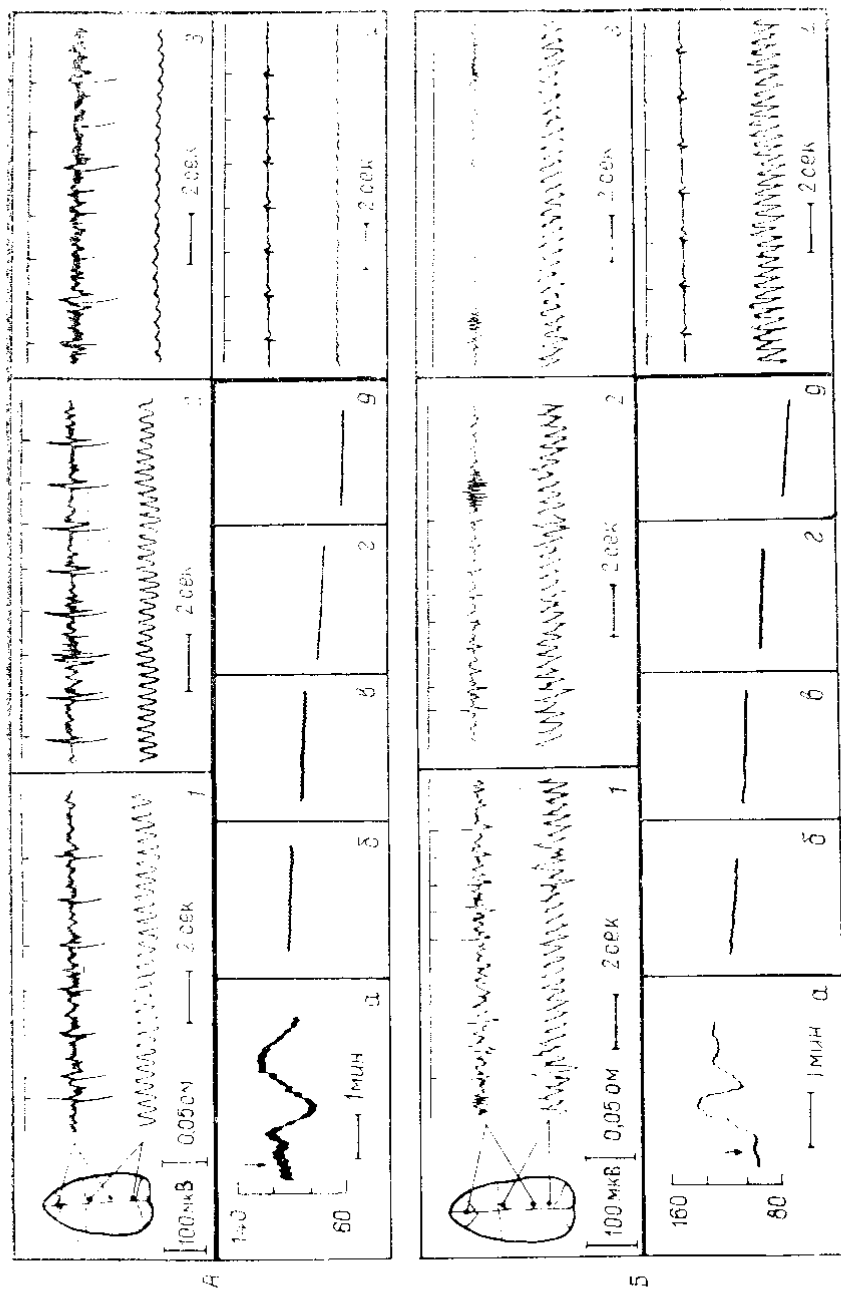


Рис. 27. Изменение гемодинамических показателей при внутривенном введении яда кобры (0,5 мг/кг).

Внутриартериальное введение. Интракаротидная инъекция яда (0,5—1 мг/кг) в 7 случаях из 15 приводила к развитию гипертензии с последующим стойким и прогрессирующим падением артериального давления (рис. 28, Б). В остальных случаях изменения носили такой же характер, как и при внутривенном введении. Контрольные инъекции равных объемов физиологического раствора показали, что изменения артериального давления не связаны с методом введения. В первые минуты после интракаротидного введения яда средние значения, приведенные в табл. 23, не отличались от исходных. Следует отметить, что при обоих вариантах изменений давления сердечный ритм практически не изменен.

В ряде опытов на кривой артериального давления появились волны третьего порядка (волны Траубе—Геринга), которые регистрировались на фоне прогрессирующей гипотензии. При внутривенных инъекциях яда эти волны не были отмечены.

При интракаротидном способе введения яда наблюдалось прогрессивное угнетение спонтанной и вызван-



ной электроэнцефалографической активности. Так, через 15—20 мин после инъекции амплитуда вызванных потенциалов резко уменьшалась, а в ряде случаев они исчезали (рис. 28, Б). Следует подчеркнуть, что к этому времени артериальное давление было снижено более чем на 20% ($76,8 \pm 11,1\%$ от исходного уровня), а амплитуда РЭГ практически не отличалась от исходной (см. табл. 23).

По мере обеднения частотного спектра спонтанной ЭЭГ и ее уплощения все чаще начинали регистрироваться веретенообразные колебания (по данным 10 опытов через 25—30 мин.). Как правило, развитие веретенообразной активности происходило на фоне стабильного мозгового кровотока (рис. 28, Б). Через 30—35 мин на спонтанной ЭЭГ начинают регистрироваться участки «электрического молчания». На этом фоне фотостимуляция в ряде опытов приводила к возникновению сильно редуцированных по амплитуде вызванных потенциалов. Следует подчеркнуть, что в 4 опытах из 10 они регистрировались на фоне увеличенного по сравнению с контролем мозгового кровотока (рис. 28, Б).

Сравнение финальных периодов угнетения электроэнцефалографической активности при внутривенном и интракаротидном способах введения яда отчетливо показывает, что, несмотря на внешнее сходство, электрографические изменения протекают на фоне различного по уровню мозгового кровотока (рис. 28, А, Б).

В связи с этим определенное значение приобретает вопрос о реактивности мозговых и системных кровеносных сосудов и функциональном состоянии сосудодвигательного центра при действии яда. Для исследования этого вопроса мы воспользовались моделью рефлекторной гипертензивной реакции, вызываемой асфиксией (кратковременным выключением искусственного дыхания).

Рис. 28. Изменение электроэнцефалографических и гемодинамических показателей при различных способах введения яда кобры в организм. А — внутривенное введение яда (0,5 мг/кг), 1 — до введения яда, 2 — через 8 мин после введения, 3 — через 17 мин, 4 — через 25 мин; а — реакция артериального давления на введение яда, б—д — через 8, 15, 20 и 25 мин после введения. Б — внутриартериальное введение яда (0,5 мг/кг). 1 — до введения яда, 2 — через 10 мин после введения, 3, 4 — через 18 и 30 мин; а — реакция артериального давления на введение яда, б—д — через 10, 15, 20 и 30 мин после введения.

1—4 на рис. А, Б обозначение (сверху вниз): отметка фотостимуляции, ЭЭГ и вызванные потенциалы, РЭГ. На 2—4 запись артериального давления. На схеме указано расположение электродов для регистрации ЭЭГ и РЭГ. Стрелкой обозначен момент введения яда.

Влияние внутривенного введения яда кобры на амплитуду РЭГ, артериальное давление и частоту сердечных сокращений

Показатели	Интервалы времени, мин, после введения яда кобры				
	0—2	2—5	5—10	10—25	25—35
Амплитуда РЭГ	100,8±6,9 p > 0,05	103,1±9,2 p > 0,05	97,0±6,7 p > 0,05	92,3±9,9 p > 0,05	111,6±14,5 p > 0,05
Артериальное давление	98,9±10,1 p > 0,05	93,5±6,1 p > 0,05	85,0±5,4 p < 0,05	80,2±3,6 p < 0,05	76,3±13,3 p < 0,05
Частота сердечных сокращений	99,6±5,0 p > 0,05	103,4±5,4 p > 0,05	105,8±5,0 p > 0,05	105,7±3,8 p > 0,05	105,6±4,4 p > 0,05

В норме (до введения яда) асфиксия всегда вызывала выраженный подъем артериального давления. Изменения артериального давления при асфиксии после интракаротидного введения яда кобры зависели от его уровня к моменту выключения искусственного дыхания. Как показали наши опыты, критическим уровнем артериального давления, при котором происходило извращение реакции (смена гипертензии гипотензией), является 50% от исходного (до введения яда; табл. 24). Так, усреднение по 15 опытам показало, что повышение артериального давления на асфиксию наступало при давлении в среднем $67,8 \pm 7,9\%$ от исходного уровня. С другой стороны, в тех же опытах гипотензивная реакция наблюдалась при снижении артериального давления до $45,7 \pm 3,8\%$ от исходного уровня.

Таблица 24

Влияние внутривенного введения яда кобры (0,5 мг/кг) при асфиксии

Показатели	Характер реакции	
	гипертензия	гипотензия
Артериальное давление к началу асфиксии, %	$67,8 \pm 7,9$ p < 0,05	$45,7 \pm 5,5$ p < 0,05
Амплитуда РЭГ к началу асфиксии, %	$64,7 \pm 6,9$	$32,8 \pm 5,5$
Время, прошедшее после введения яда до начала асфиксии, мин	$27,0 \pm 9,5$	$61,3 \pm 6,7$

Изменение амплитуды РЭГ в этих экспериментах было сходно с изменениями артериального давления. Однако следует отметить, что величина амплитуды РЭГ при развитии гипотензивной реакции на асфиксию была меньше, чем при развитии гипертензии.

ЭФФЕКТЫ ПРЯМОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ НА ГОЛОВНУЮ МОЗГ

Для понимания механизмов действия яда кобры на центральную нервную систему важное значение имеют опыты с прямым воздействием змеиных ядов на нервную ткань. Введение яда кобры, а также некоторых австралийских змей (*Acanthophis antarcticus*, *Denisonia superba*) в четвертый желудочек приводит к остановке

дыхания у подопытных животных (Kellaway et al., 1932). Субарахноидальное введение 10 мг яда вызывает повышение артериального и уменьшение пульсового давления с последующей остановкой дыхания (Pacella, 1923). У кошек после субокципитального введения яда среднеазиатской кобры наблюдаются боковое положение, сонливость, ослабление рефлексов (В. А. Юсин, 1950). У грызунов внутримозговая или интрацистернальная инъекция яда вызывает судороги (Gujot, Voquet, 1960; Lusz, Rosenberg, 1974). Так, по данным Gujot, Voquet (1960), введение яда кобры в область гиппокампа кролика вызывает конвульсии, которые не наблюдаются при внутривенном введении яда. Следует отметить, что летальная доза яда, вводимого в мозг, по данным этих авторов, в 100 раз меньше, чем при внутривенном введении.

У крыс при внутрижелудочковом введении 5 мкг яда кобры также наблюдаются конвульсии (Lusz, Rosenberg, 1974). В то же время нейротоксин (50 мкг) и кардиотоксин (125 мкг), полученные из этого яда, вызвали пилоэрекцию, лакримацию и гибель животных без судорог. Отмечен синергизм в судорожном действии фосфолипазы и кардиотоксина. Поскольку продукты гидролиза фосфолипидов — лизолецитин и жирные кислоты не обладали судорожным действием, судорожный эффект яда, по мнению авторов, связан с расщеплением фосфолипидов мозга.

В 1970 году Bhargava et al. сообщили, что аппликация яда индийской кобры и его нейротоксической фракции (1 мг/мл) на поверхность соматосенсорной зоны коры головного мозга крысы приводит к резкому увеличению амплитуды вызванных потенциалов, которое авторы сравнивали с судорожными эффектами стрихнина и кураре.

Дальнейший анализ некоторых сторон сложного действия змеяных ядов и их фракций на синаптическую передачу в центральной нервной системе (коре больших полушарий) был проведен с помощью метода вызванных потенциалов. С этой целью мы изучали характер изменений вызванных потенциалов проекционных и ассоциативной областей неокортекса, вызванных как периферической стимуляцией различной модальности, так и непосредственным электрическим раздражением коры при прямой аппликации на ее поверхность растворов змеяных ядов и их фракций.

Изменение первичных ответов проекционных областей коры при действии яда кобры

Опыты проведены на 15 животных. Нанесение яда кобры (1:500 г/мл) на поверхность соматосенсорной зоны I уже через несколько минут приводит к отчетливой трансформации первичных ответов. Наиболее характерные изменения претерпевало отрицательное колебание, амплитуда которого через 5 мин после аппликации снижалась более чем на 50% (см. рис. 22, Г, 29). Одновременно несколько увеличивалась и его продолжительность. Амплитуда положительного колебания также уменьшалась, но в значительно меньшей степени, чем отрицательного. Отмывание яда раствором Рингера, производимое через несколько минут после вышеотмеченных изменений, приводило к частичному восстановлению конфигурации первичных ответов (рис. 29). Повторная аппликация яда в том же разведении вызвала аналогичный эффект. В опытах с длительной аппликацией яда (без отмывания) отмечалось значительное увеличение длительности положительного колебания за

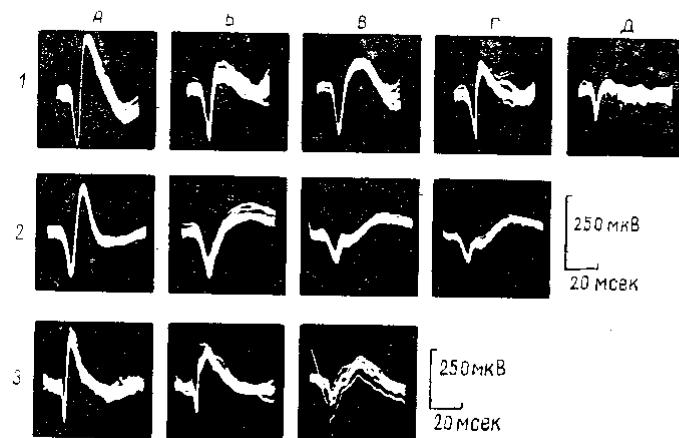


Рис. 29. Влияние яда кобры (1:500 г/мл) на первичные ответы проекционных областей коры.

1—2 — первичный ответ соматосенсорной зоны, 3 — зрительной проекционной зоны. 1А — первичный ответ до аппликации яда, 1Б — через 5 мин после снятия аппликации, 1В — через 20 мин, 1Г — через 10 мин после отмывания поверхности коры раствором Рингера, 1Д — через 5 мин после повторной аппликации яда; 2А — первичный ответ до аппликации яда, 2Б — через 7 мин после аппликации, 2В — через 20 мин, 2Г — через 30 мин, 3А — первичный ответ до аппликации яда, 3Б — через 5 мин после снятия аппликации, 3В — через 15 мин.

счет почти полного угнетения следующего за ним отрицательного колебания.

При аппликации раствора яда (1:500 г/мл) на поверхность зрительной проекционной области наблюдались изменения первичных ответов, сходные с вышеописанными для соматосенсорной коры (рис. 22, Г, 29).

Нейрофармакологическое изучение действия яда кобры на первичные ответы коры

Для более детального изучения характера действия змеиных ядов на нейронные элементы проекционных областей коры в следующей серии экспериментов на 30 кошках были использованы такие синаптоактивные вещества, как стрихнин и никотин, возбуждающее действие которых на нейроны коры хорошо изучено (А. И. Ройтбак, 1955; А. С. Батуев, И. А. Сытинский, 1962; В. Б. Прозоровский, 1963, П. П. Денисенко, 1965; Р. И. Кругликов с соавт.; В. Д. Чирков, 1973, и др.).

Эксперименты проводили по общей схеме. Вначале мы изучали выраженность и продолжительность возбуждающего действия обоих фармакологических агентов при их нанесении на фокус максимальной активности одного из полушарий, что служило контролем для данного препарата. При этом аппликацию снимали после достижения максимального возбуждающего эффекта, о котором судили по амплитуде вызванных потенциалов. Затем растворы стрихнина или никотина наносили на симметричную точку второго полушария. На высоте возбуждающего действия снимали аппликацию, и на этот же пункт коры наносили раствор исследуемого яда.

Опыты с никотином. Известно, что никотин (2,5% раствор) оказывает возбуждающее действие на первичные ответы проекционных зон коры (В. Б. Прозоровский, 1963; П. П. Денисенко, 1965, и др.). В наших опытах на 7 животных аппликация 2,5% раствора никотина на фокус максимальной активности соматосенсорной зоны I приводила к увеличению амплитуды первичных ответов. Возбуждающий эффект никотина достигал своего максимума через 5—10 мин после аппликации и длился 30—35 мин. На фоне развитого никотинового эффекта под отводящий электрод наносили растворы яда кобры (1:500 г/мл).

Было установлено, что яд кобры блокирует возбуждающие влияния никотина (табл. 25). Уже через 2—

Угнетение ядом кобры возбуждающего действия никотина на первичный ответ

Фазы первичных ответов	Время, мин, после аппликации		
	никотина (2,5%)	яда кобры (1:500 г/мл)	
	5	1	2
Отрицательная	227,3 ± 33,8	142,7 ± 12,2	92,5 ± 12,8
Положительная	136,1 ± 12,8	99,4 ± 10,7	90,0 ± 9,7

3 мин после аппликации яда амплитуда отрицательного и положительного колебаний первичных ответов статистически значимо не отличалась от исходной (принятой за 100%).

Опыты со стрихнином. Нанесение на поверхность коры в фокусе максимальной активности первичных ответов соматосенсорной или зрительной проекционных зон 1% раствора стрихнина приводило к появлению типичных трехфазных судорожных стрихнинных спайков (А. И. Ройтбак, 1955; Р. И. Кругликов с соавт., 1970; В. Б. Вальцев, 1971; В. Д. Чирков, 1973, и др.). Фильтровальную бумажку, смоченную в растворе стрихнина, убирали с поверхности коры при появлении первичных спонтанных судорожных стрихнинных спайков, частота возникновения которых составила 0,5—2 разряда в 1 сек (рис. 30, А). В ответ на ритмическое периферическое раздражение (задней конечности или глаза) в соответствующих проекционных областях возникали провоцированные стимуляцией судорожные стрихнинные спайки, следующие ритму раздражения (рис. 30, Б).

Стабильные судорожные стрихнинные спайки, провоцируемые раздражением, можно было регистрировать в течение 30—40 мин. Нанесение под отводящий электрод яда кобры (1:100 г/мл) приводило к прогрессивному снижению амплитуды стрихнинного разряда. Видимые изменения амплитуды и конфигурации спайков начинались уже через 2—3 мин после аппликации яда. Вначале отмечалось уменьшение второй положительной волны и частоты появления спонтанных судорожных стрихнинных спайков (см. рис. 30, А). По мере развития действия яда конфигурация их претерпевала характерную эволюцию от двухфазного колебания потенциала

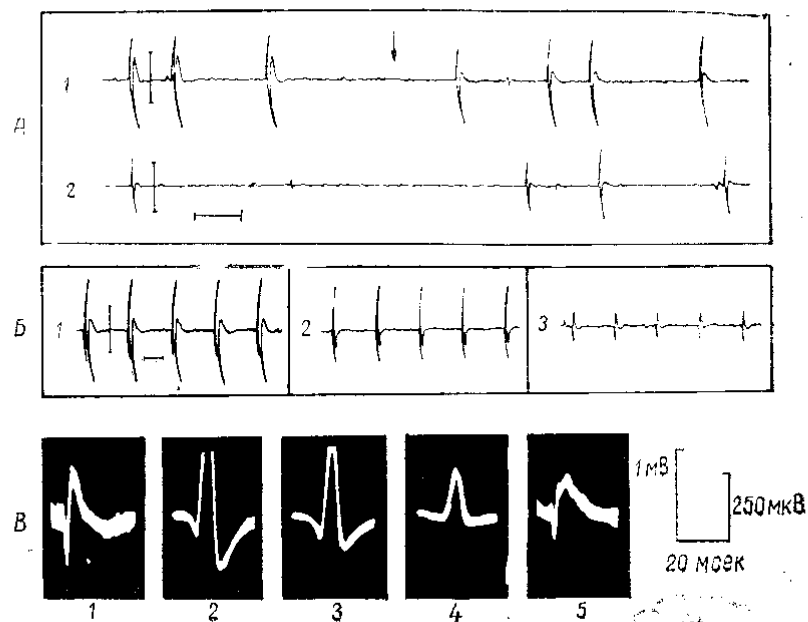


Рис. 30. Влияние яда кобры (1:100 г/мл) на спонтанные и вызванные стрихнинные разряды в соматосенсорной (А, Б) и зрительной (В) проекционных областях. А — спонтанные стрихнинные разряды и их изменение через 2 мин после нанесения яда (отмечено стрелкой), 2 — через 5 мин; Б — 1 — вызванные стрихнинные разряды до аппликации яда, 2 — через 5 мин после аппликации, 3 — через 12 мин. В — 1 — исходный первичный ответ; 2 — через 5 мин после аппликации стрихнина (1%), 3 — через 3 мин после аппликации яда, 4 — через 8 мин, 5 — через 15 мин.

На А, Б — калибровка амплитуды 1 мВ, времени 1 сек, на В — соответственно 250 для 1—5. На А отклонение вверх соответствует положительному потенциалу под отводящим электродом.

через монофазное вновь к двухфазному. Последнее выявлялось при увеличении усиления и представляло собой уже обычный первичный ответ, который в зависимости от времени действия яда может быть типично изменен за счет преимущественного угнетения отрицательной фазы (рис. 30, В).

Изменение прямых корковых ответов и медленных отрицательных потенциалов при действии яда кобры, нейротоксина, цитотоксина

Эксперименты проведены на 24 кошках. В ответ на одиночный стимул, приложенный к поверхности коры, на расстоянии нескольких миллиметров от раздражаю-

щих электродов регистрируются прямые корковые ответы длительностью 20—30 мсек и амплитудой до 1 мВ. Эти ответы практически можно получить по всей конвексальной поверхности коры, но наименьший порог вызова и его наибольшая амплитуда наблюдаются в ростральном полюсе супрасильвиевой извилины.

Аппликация яда кобры приводила к характерным изменениям прямых корковых ответов, выраженность которых зависела от силы раздражения, концентрации яда и времени его экспозиции на поверхности коры. При прочих равных условиях 30-секундная аппликация исследуемых ядов (1:500 г/мл) приводила к прогрессирующему уменьшению амплитуды прямых корковых ответов (рис. 22, Г). Через 3 мин после снятия аппликации яда она составляла $223,0 \pm 29,0$ мкВ ($p < 0,05$), до аппликации — $700,0 \pm 16,5$.

Более длительная аппликация яда (более 30 сек) приводит не только к полному угнетению прямых корковых ответов, но и частичной их реверсии. При этом вместо поверхностно-отрицательного колебания потенциала регистрируется поверхностно-положительное. Следует отметить, что аппликация 1% раствора ГАМК на фоне полного угнетения или частичной реверсии прямых корковых ответов, вызванной ядом кобры, приводит к возрастанию амплитуды поверхностно-положительной волны. Аналогичное действие производит и увеличение интенсивности раздражающего стимула (см. рис. 22, Г).

Мы изучали вопрос о влиянии используемых концентраций (1:500 г/мл) яда кобры на проведение возбуждения в тангенциальных нервных волокнах плексиформного слоя коры. Подобная постановка опыта диктовалась необходимостью отдифференцировать действие ядов на проводящие элементы и синаптические образования. Схема расположения электродов показана на рис. 31, Б. Первый отводящий электрод располагали на расстоянии 1 мм от раздражающих электродов, второй — 6 мм. Аппликация растворов (1:500 г/мл) яда кобры под первый отводящий электрод незначительно отразилась на амплитуде прямых корковых ответов, отводимых вторым электродом, и практически не оказала влияния на латентный период их возникновения. В то же время прямые корковые ответы, регистрируемые в месте аппликации, претерпевали характерные изменения.

Использование раздражающих стимулов большой интенсивности позволило в одной и той же точке коры одновременно с прямыми корковыми ответами регистрировать медленный отрицательный потенциал. Было установлено, что аппликация яда кобры (1:500 г/мл) приводит к полной реверсии прямых корковых ответов,

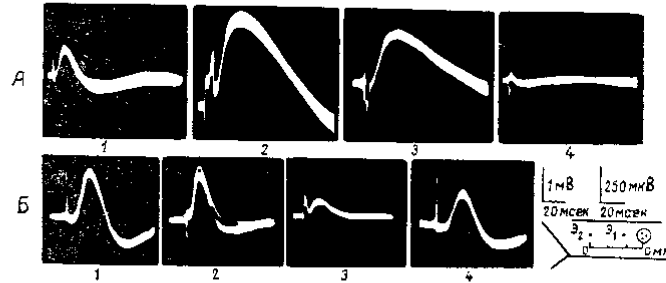


Рис. 31. Влияние яда кобры (1:500 г/мл) на медленный отрицательный потенциал и проведение возбуждения в поверхностных слоях коры. А — 1 — исходный первичный корковый ответ, 2 — первичный корковый ответ и медленный отрицательный потенциал, 3 — реверсия первичного коркового ответа и сохранность медленного отрицательного потенциала через 5 мин после аппликации яда, 4 — первичный корковый ответ при исходной интенсивности стимула. Б — 1 — первичный корковый ответ в точке Э₂ до аппликации яда, 2 — в точке Э₁ до аппликации, 3 — в точке Э₁ после аппликации, 4 — в точке Э₂ после аппликации.

не оказывая в это время влияния на медленный отрицательный потенциал. Реверсия наступает в течение первой минуты экспозиции яда (рис. 31, А). Применение раздражающего стимула, пороговой для вызова прямых корковых ответов интенсивности показывает, что эти ответы полностью угнетены и феномен реверсии связан с условиями стимуляции (рис. 31, А). Снижение амплитуды медленного отрицательного потенциала в условиях длительной аппликации яда наблюдается гораздо позже (через 10—15 мин). Однако в ряде опытов редуцированные потенциалы регистрировались и в более поздние сроки.

При сравнении действия цельного яда кобры и его фракций (нейротоксина, цитотоксина) на прямые корковые ответы критерием эффективности было выбрано время угнетения их амплитуды на 90%. При этом регистрацию прямых корковых ответов производили от

Время (мин) угнетения амплитуды прямого коркового ответа под влиянием яда кобры и его фракций

Препарат	Концентрация, г/мл		
	1:500	1:1000	1:2000
Яд кобры	2,5 ± 0,1	3,3 ± 0,3	6,0 ± 1,2
Нейротоксин	—	1,25 ± 0,1 p < 0,05	—
Цитотоксин	—	2,4 ± 0,4 p > 0,05	5,5 ± 0,4 p > 0,05

фильтровальной бумаги, с помощью которой на поверхность коры наносили исследуемые зоотоксины.

Результаты статистической обработки экспериментальных материалов приведены в табл. 26. Было установлено, что наиболее эффективным в разведении 1:1000 был нейротоксин.

ИЗМЕНЕНИЕ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ТЕМЕННОЙ АССОЦИАТИВНОЙ ОБЛАСТИ КОРЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЯДА КОБРЫ

В следующей серии экспериментов на 20 животных нами было изучено влияние яда кобры на вызванные потенциалы теменной ассоциативной области коры (передняя треть латеральной и супрасильвиевой извилин), которые в условиях нембуталового наркоза представлены так называемыми ранними компонентами ассоциативных ответов (Р. А. Дуринян, А. Г. Полякова, 1965; А. Г. Полякова, 1970, 1975). Характерной особенностью их является принципиальное сходство с соответствующими первичными ответами проекционных областей, обусловленное общим специфическим источником их генерации — релейными ядрами таламуса (А. Г. Полякова, 1975). В то же время в литературе имеются указания на неодинаковую чувствительность ранних компонентов ассоциативных ответов и вызванных раздражением этой же модальности первичных ответов к некоторым фармакологическим агентам, в частности, стрихнину (А. Г. Полякова, 1965). В связи с этим представлялось важным изучить влияние ядов на вызванные потенциалы проекционных и теменной ассоциативной областей, регистрируемых в одних и тех же мето-

дических условиях (средний уровень нембуталового наркоза).

В схему эксперимента были внесены некоторые модификации. Стимуляцию осуществляли вспышками света и раздражением нервов плечевого сплетения и седалищного нерва. Ранние компоненты ассоциативных ответов разной модальности отводили одним и тем же электродом в переднем отделе теменной области (см. заштрихованный участок на схеме рис. 32). Первичные

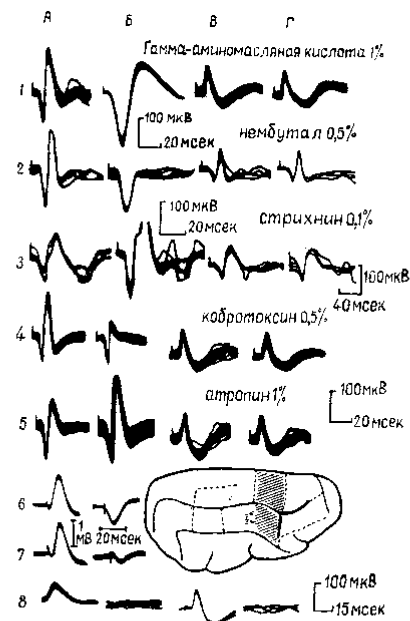


Рис. 32. Особенности изменений первичного ответа и ранних компонентов ассоциативных ответов под влиянием нейротропных средств. А, Б — первичный ответ, В, Г — ранний компонент ассоциативных ответов, А, В — до аппликации, Б, Г — после аппликации.

1, 4, 5 — раздражение нервов задней конечности, 2 — передней конечности, 3 — сыстовая стимуляция. На схеме мозга штриховкой обозначена зона регистрации РКАО.

ответы регистрировали в фокусе максимальной активности первых зон зрительной и соматической областей. Кроме того, использовали сочетание разномодальных стимулов (соматического и зрительного). С этой целью раздражение седалищного нерва осуществляли от одного из каналов стимулятора ЭСУ-1, второй канал служил для запуска фотостимулятора с регистрируемой задержкой относительно первого канала.

В наших опытах в ответ на периферическое раздражение в теменной ассоциативной области и одновременно в соответствующих проекционных областях возникали ранние компоненты ассоциативных ответов и первичные ответы. При раздражении задней конечности

ранние компоненты ассоциативных ответов представлены начальным негативным колебанием потенциала с последующей, более вариабельной, положительной волной. Фотостимуляция и раздражение нервов плечевого сплетения приводили к возникновению в коре двухфазного, положительно-отрицательного комплекса ранних компонентов ассоциативных ответов. Следует отметить, что во всех случаях латентный период ранних компонентов ассоциативных и первичных ответов равны.

Было установлено, что аппликация яда кобры (1:500—1:250 г/мл) не изменяла характера протекания ранних компонентов ассоциативных ответов. Даже при длительной (до 30 мин) экспозиции яда в точке отведения ранних компонентов ассоциативных ответов амплитуда и конфигурация вызванных потенциалов не отличались от фоновых реакций. В то же время яд в используемых концентрациях уже через несколько минут влиял на первичные ответы проекционных областей, угнетая их отрицательное колебание.

Установленный факт устойчивости ранних компонентов ассоциативных ответов к яду кобры был подвергнут специальному анализу с использованием ряда фармакологических агентов, с хорошо изученным возбуждающим или угнетающим действием на первичные ответы. С этой целью были использованы ГАМК (1%), нембутал (0,5%), стрихнин (0,1%) и атропин (1%). Результаты этих экспериментов иллюстрирует рис. 32.

Было показано, что в проекционных отделах наложение 1% раствора ГАМК уже через 30—60 сек приводит к типичным преобразованиям первичных ответов. Эти изменения проявляются в исчезновении и инверсии отрицательной волны, а также в соответствующем увеличении длительности протекания и возрастании амплитуды положительной волны. При этом вслед за трансформированными первичными ответами возникает вторичное отрицательное колебание.

Сходная картина наблюдается при применении 0,5% раствора нембутала, который также обуславливает исчезновение и инверсию негативного отклонения первичных ответов и возрастание длительности и амплитуды положительной волны.

Напротив, 0,1% раствор стрихнина вызывает увеличение амплитуды первичных ответов. Как видно из рис. 32, уже в первые минуты после наложения стрих-

нина на фокус максимальной активности первой зрительной зоны возрастает амплитуда обеих фаз первичных ответов, особенно отрицательной, и появляются дополнительные, более поздние стрихнинные спайки. Увеличение амплитуды первичных ответов происходит и при аппликации 1% раствора атропина. В то же время ранние компоненты ассоциативных ответов, отводимые от передней теменной области, демонстрируют устойчивость к примененным фармакологическим агентам, так же как и к яду кобры.

Дополнительные материалы о характере действия яда кобры были получены в экспериментах с сочетанием соматического и зрительного раздражения. Зона регистрации вызванных потенциалов ограничивалась передней третью латеральной извилины, в которой при раздражении седалищного нерва и световой стимуляции удавалось найти такие точки отведения, в которых амплитуда, конфигурация и стабильность ранних компонентов ассоциативных ответов и зрительного вызванного потенциала были достаточными для эксперимента (см. схему на рис. 33).

Одновременное или неодновременное раздражение седалищного нерва и глаза вызывало появление в коре сложной биоэлектрической реакции, начинающейся с отрицательного колебания ранних компонентов ассоциативных ответов, которое непосредственно или с определенной задержкой переходило в положительную фазу зрительного вызванного потенциала. За отрицательным колебанием этого потенциала следовали, как правило, добавочные негативные отклонения (рис. 33).

Аппликация яда кобры (1:500 г/мл) на поверхность теменной коры вызвала характерные изменения в регистрируемом комплексе полифазных вызванных потенциалов, выраженность которых не зависела от интервала между дачей электрического стимула и вспышкой света. В течение первых 5 мин аппликации наблюдалось преимущественное угнетение отрицательного колебания зрительного вызванного потенциала ($65,0 \pm 9,8\%$ от исходного уровня). К концу 7-й мин амплитуда негативного отклонения снижалась до $47,0 \pm 8,5\%$, тогда как положительное колебание уменьшалось только до $79,0 \pm 12,9\%$.

Описанные изменения касаются только комплекса зрительного вызванного потенциала с преимущественным угнетением отрицательной фазы. В то же время начальная негативность и добавочный отрицательный

потенциал, следующий за негативной фазой зрительного вызванного потенциала, характеризуются устойчивостью к действию яда кобры и в течение наблюдения (10—15 мин) практически не изменяются как по конфигурации, так и по амплитуде.

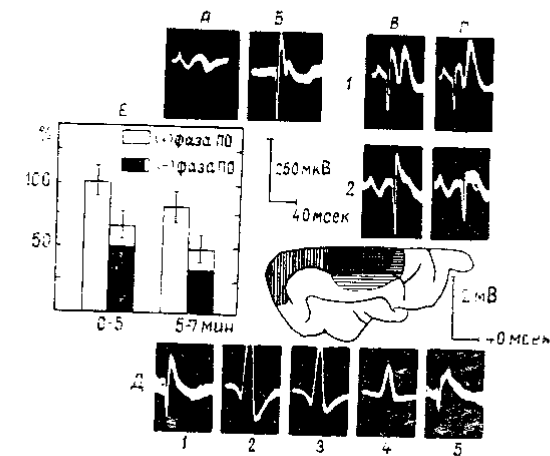


Рис. 33. Влияние яда кобры (1:500 г/мл) на вызванные потенциалы теменной области коры, вызванные бимодальной стимуляцией. А — РКАО, В — зрительный вызванный потенциал, В1 — полифазный вызванный потенциал при интервале между соматическим и зрительным стимулами 10 мсек до аппликации яда, В2 — полифазный вызванный потенциал при интервале между соматическими и зрительным стимулами 50 мсек до аппликации яда, Г2 — через 7 мин после аппликации.

На схеме мозга вертикальной штриховкой обозначена зона регистрации зрительного вызванного потенциала, горизонтальной — РКАО, сеткой — полифазных вызванных потенциалов.

ДЕЙСТВИЕ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

Вопрос о механизмах действия змеиных ядов на центральную нервную систему тесно связан с проблемой проницаемости гемато-энцефалического барьера для ядов. В ряде работ исследовалась его проницаемость для змеиных ядов и его компонентов (Broman et al., 1945; Lee, 1963; Sumyk et al., 1963; Tseng et al., 1968, и др.).

Используя меченый 131 яд кобры, нейротоксин и кардиотоксин, Tseng et al. (1968) установили, что наибольшее накопление изотопа наблюдается во внутренних органах и наименьшее — в мозге. Это позволило авторам сделать вывод о низкой проницаемости гематоэнцефалического барьера для яда. Однако при внимательном анализе данных полученных авторами видно, что уже в интервале 15—60 мин соотношение радиоактивности церебро-спинальная жидкость — плазма для нейротоксина уменьшается в большей степени (в 26 раз), чем для кардиотоксина (в 4 раза). Это позволяет предположить, что нейротоксин в достаточных количествах проникает в мозг.

Кроме того, в свете современных взглядов на физиологию гемато-энцефалического барьера при анализе его проницаемости для тех или иных веществ основное внимание следует уделять накоплению вещества не в ликворе, а в ткани мозга (М. Я. Майзелис, 1973). Интракаротидное введение яда кобры морским свинкам и кроликам увеличивает проницаемость мозговых сосудов для трипанового синего (Broman et al., 1945; Lee, 1963). О проницаемости гемато-энцефалического барьера для радиоактивного яда кобры свидетельствуют также данные Sumyk et al. (1963). Lal et al. (1966), отметили ускорение наступления наркотического сна у мышей после предварительного введения яда кобры. К. Кучкаров (1971), изучая вопрос о распределении меченного C^{14} яда гюрзы в организме мышей, установил, что через 2 часа наибольшее количество радиоактивности обнаруживается в печени и мозге, а наименьшее — в сердце и кишечнике.

Механизм повышения проницаемости гемато-энцефалического барьера под влиянием ядов до конца не ясен. Возможную роль могут играть ферментные системы ядов, в частности гиалуронидаза, воздействующая на мукополисахаридные комплексы стенок капилляров, что приводит к увеличению их проницаемости (Г. Н. Касиль, 1963). Не исключено и влияние низкомолекулярных компонентов ядов (например кардиотоксина), под действием которых повышается проницаемость сосудистой стенки (Condrea, 1974). Следует учитывать также действие эндогенных физиологически активных соединений (гистамина, серотонина, простагландинов), которые высвобождаются в организме под действием мембранно-активных полипептидов и ферментов ядов

(Feldberg, Kellaway, 1937, 1938; Feldberg, 1940; Markwardt et al., 1966; Dameriau et al., 1975) и также могут обусловить повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера (В. В. Виноградов, Н. Ф. Воробьева, 1973; М. Д. Курский, Н. С. Бакшеев, 1974, и др.).

* * *

Сравнительный анализ данных мировой литературы и собственных экспериментальных исследований свидетельствует о сложном и многогранном действии змеиных ядов на организм, в котором симптомы поражения нервной системы играют немаловажную роль. Особенно отчетливо это проявляется при отравлении ядом элапид и морских змей. Напротив, при воздействии яда гадюк и гремучих змей на первый план выступают местные явления (отеки, геморрагии) со всеми вытекающими из этого последствиями. Исключение составляют лишь некоторые виды гремучих змей (*C. durissus terrificus*, *C. scutulatus*), которые секретируют нейротоксический яд.

Как мы уже отмечали, при отравлении нейротропными ядами элапид и морских змей происходит резкое нарушение функций внешнего дыхания. В настоящее время мы с полным основанием можем считать, что развитие дыхательной недостаточности является следствием как периферического, так и центрального действия ядов. Наличие в ядах элапид и морских змей нейротоксинов, обладающих уникальным специфическим сродством к никотиночувствительным холинорецепторам скелетной и дыхательной мускулатуры, обуславливает развитие периферического блока. Вместе с тем, как показали наши опыты с использованием искусственного дыхания и одновременной регистрацией биоэлектрической активности диафрагмального нерва и произвольной мускулатуры, имеет место и угнетение функций дыхательного центра.

Полученные в этих физиологических экспериментах данные нашли свое подтверждение в наших морфологических исследованиях, проведенных с помощью электронной микроскопии.

Таким образом, при оценке патофизиологических реакций, вызванных отравлением ядом элапид, в частности кобры, следует иметь в виду и центральный компонент их действия.

Сложность интегральной картины нарушения функций нервной системы в первую очередь связана с многокомпонентным составом змеиных ядов. Действительно, кроме нейротоксинов, обладающих специфическим пост- или пресинаптическим действием в яде элапид, имеются мембранно-активные полипептиды. Последние совместно с фосфолипазой А ядов модифицируют клеточные мембраны, в том числе и электровозбудимые, вызывая их деполяризацию. В свою очередь стойкая деполяризация наряду с блокадой синаптической передачи также может привести к разобщению внутрицентральных функциональных связей.

Высказанное предположение нашло экспериментальное подтверждение в опытах с использованием вызванных потенциалов в сочетании с прямой аппликацией ядов на кору мозга.

Наиболее типичным эффектом змеиных ядов и их фракций при прямой аппликации на поверхность коры является угнетение поверхностно отрицательных компонентов корковых вызванных потенциалов. Согласно современным представлениям, негативная волна, отводящая от поверхности коры при ее прямом раздражении (прямые корковые ответы) или периферической стимуляции (первичные ответы) является электрическим коррелятом возбуждения апикальных дендритов, восходящих в плексиморфный слой коры (Д. П. Пурпура, 1962; Г. Грундфест, 1963; А. И. Ройтбак, 1964, 1970; П. К. Анохин, 1968; А. В. Голиков, 1971, и др.). Общепринято, что рассматриваемая отрицательная волна представляет собой суммарный возбуждающий постсинаптический потенциал апикальных дендритов. Учитывая эти факты, логично предположить, что установленное в наших опытах угнетение отрицательной фазы первичных ответов и негативного компонента прямых корковых ответов обусловлено блокированием ядами процессов постсинаптического электрогенеза на уровне апикальных дендритов. Дополнительным аргументом для подтверждения выдвигаемой точки зрения могут служить результаты наших опытов, в которых изучалось влияние яда кобры на проведение возбуждения в нервных элементах поверхностных слоев коры. Действительно, в используемых концентрациях (1:500 г/мл), эффективно блокирующих прямые корковые ответы, яд не оказывал влияния на проводниковые функции тангенциальных нервных волокон.

С другой стороны, в этих экспериментах были установлены факты устойчивости к действию яда кобры ранних компонентов ассоциативных ответов и медленного отрицательного потенциала, электрографическим проявлением которых также является поверхностная негативность. Подобная диссоциация в эффектах ядов связана как с определенной спецификой их действия, так и с особенностями физиологических механизмов, приводящих к возникновению рассматриваемых вызванных потенциалов.

При анализе установленной в наших опытах устойчивости ранних компонентов ассоциативных ответов к яду кобры и фармакологическим агентам необходимо учитывать особенности морфофункциональной организации теменной ассоциативной области по сравнению с проекционными. Известно, что ассоциативная кора отличается от проекционной отсутствием преобладания специфических афферентов в каком-либо одном уровне ее поперечника, более диффузным распределением их по вертикали и горизонтали, а главное значительно меньшим числом рассматриваемых афферентов (О. С. Андрианов, А. Г. Полякова, 1972; А. Г. Полякова, 1970). В противоположность этому волокна, идущие из тех же специфических ядер-реле таламуса в проекционные области, направляются мощным концентрированным пучком к слою IV и нижнему подслою III. Отсюда следует, что ранние компоненты ассоциативных ответов формируются более скудным и рассеянным потоком специфической афферентации по сравнению с тем, который генерирует первичный ответ. Указанные морфофункциональные особенности ассоциативной коры, очевидно, в большей степени определяют более высокий порог чувствительности ранних компонентов ассоциативных ответов к нейротропным агентам.

Порог чувствительности вызванных потенциалов, регистрируемых в ассоциативной и проекционных областях, по-видимому, зависит от присущей нейронам коры химической гетерогенности синапсов. В последнее время эта проблема привлекает многих исследователей (П. К. Анохин, 1968, 1974; А. С. Батуев, А. А. Пирогов, 1970; Р. Ю. Ильюченко, М. А. Гилинский, 1971; И. В. Орлов, 1974; Bullok, 1959, 1964, и др.). Установлена функциональная и структурная дифференцировка синапсов как различных нервных элементов, так и субсинаптических мембран одного и того же нейрона про-

екционных областей (П. К. Анохин, 1974; И. В. Орлов, 1974). Если химическая гетерогенность синапсов характерна для одной и той же области, то тем более выраженной она должна быть для таких различных структур неокортекса, как его ассоциативные и проекционные отделы. В отличие от последних теменная кора в основном состоит из полисенсорных клеток, на которых конвергируют специфические сигналы разной модальности (А. Г. Полякова, 1975). В результате на одной клетке образуется большое количество разнообразных контактов, что, вероятно, определяет большую, чем в проекционных областях, химическую неоднородность субсинаптических мембран, а, следовательно, и несколько иную их чувствительность к нейротропным препаратам. Мы полагаем, что именно с этим связана различная реактивность к яду кобры отрицательных компонентов полифазного вызванного потенциала, получаемого при сочетании соматического и зрительного стимулов.

Особое значение приобретают данные о сравнительной устойчивости медленного отрицательного потенциала к действию яда кобры. Эти материалы хорошо согласуются с имеющимися в литературе указаниями на диаметрально противоположную чувствительность медленного отрицательного потенциала и прямого коркового ответа коры к действию таких синаптоактивных веществ, как стрихнин, морфин, кофеин, ГАМК и др. (А. И. Ройтбак, 1970). Если прямые корковые ответы, как уже отмечалось, являются следствием синаптической активации апикальных дендритов возбужденными волокнами I слоя коры, то медленный отрицательный потенциал, по мнению ряда исследователей, не отражает процесса постсинаптического электрогенеза. Критическое рассмотрение существующих гипотез о природе медленного отрицательного потенциала проведено в работах А. И. Ройтбака (1963, 1965, 1968, 1970), в которых приводятся веские доказательства его глиального происхождения. Мы присоединяемся к точке зрения, согласно которой медленный отрицательный потенциал представляет собой сложную биоэлектрическую реакцию, отражающую длительную деполяризацию как верхушечных дендритов, так и синаптических окончаний и пресинаптических волокон в области активации нейроглии, то есть диффузную деполяризацию нейронных и глиальных элементов в поверхностных слоях коры.

Применение в качестве тестирующего вещества

ГАМК, которая избирательно блокирует синаптический электрогенез в апикальных дендритах (Purpura et al., 1957), позволило уточнить характер действия змеиных ядов на нейронные элементы коры. Известно, что реверсия прямого коркового ответа под действием ГАМК может быть объяснена или как демаскирование тормозного постсинаптического электрогенеза при блокировании возбуждающего (Purpura, 1958), или как эффект «поля», при котором блокирование ГАМК поверхностной электроотрицательности приводит к выявлению возбуждения глубинных элементов, особенно при применении сильных стимулов (А. И. Ройтбак, 1964).

Результаты наших опытов позволяют присоединиться ко второй точке зрения. Углубление поверхностной положительной волны, вызванной ядом, последующим применением ГАМК можно объяснить блокированием ГАМК тех синапсов, которые в данный отрезок времени не подверглись действию яда кобры. Очевидно, комбинированное действие яда и ГАМК приводит к ингибированию большего числа синапсов на апикальных дендритах и тем самым создает более благоприятные условия для выявления активности глубинных слоев, чему на поверхности коры соответствует положительная волна. С этих позиций становится понятным и эффект углубления позитивной волны инвертированного прямого коркового ответа при возрастании интенсивности раздражающего стимула.

Для раскрытия механизмов действия змеиных ядов на кору больших полушарий определенное значение имеет установленный в наших опытах антагонизм между ядом кобры, с одной стороны, и никотином и стрихнином, с другой. Несмотря на то, что аппликация обоих фармакологических агентов приводит в конечном итоге к электрографической картине возбуждения, механизмы, лежащие в основе этого явления, различны. Возбуждающий эффект никотина связан с активацией им Н-холинореактивных систем соматосенсорной коры, оказывающих облегчающее действие на первичный ответ проекционных областей (В. Б. Прозоровский, 1963; П. П. Денисенко, 1965, и др.). Морфологической основой этого явления может служить холинергичность синапсов апикальных дендритов (de Lorenzo, 1961).

Напротив, возникновение судорожного разряда в стрихнинизированной коре связывают с блокирующим действием стрихнина на тормозные нейроны в III и

IV слоях коры, отличающихся высокой чувствительностью к судорожным агентам (Р. И. Кругликов с соавт., 1970). При этом снимается тормозное ограничение на других корковых нейронах, в мембране которых под влиянием афферентных импульсов развиваются параксизмальные деполяризационные сдвиги, приводящие к появлению на поверхности коры высокоамплитудных спайков эпилептиформной активности (Li, 1959; Stephaniš, Jasper, 1965; Pollen, Lux, 1966, и др.).

В этих условиях блокирование ядами синаптических аппаратов апикальных дендритов должно привести к ограничению поступающего к ним афферентного потока, резко увеличенного под влиянием возбуждающих агентов. В итоге происходит нормализация электрографической картины или при длительной экспозиции ядов развиваются характерные изменения конфигурации вызванных потенциалов.

Дополнительные аргументы в пользу развиваемого тезиса о преимущественно постсинаптическом действии яда кобры были получены в опытах на спинном мозге. Известно, что пре- и постсинаптические образования имеют различную чувствительность к одним и тем же фармакологическим веществам (А. И. Шаповалов, 1966; В. В. Закусов, 1973). Как было выяснено, амплитуда одиночных моносинаптических ответов после введения яда была резко снижена по сравнению с фоном. Однако тетанизация задних корешков в этих условиях приводила к возникновению посттетанической потенциации, причем амплитуда первых тестирующих моносинаптических ответов была в процентном отношении даже выше, чем в фоновых записях. Описанное уменьшение амплитуды моносинаптических ответов под действием яда отражает снижение числа мотонейронов, возбуждающихся при данной силе раздражения, поскольку амплитуда моносинаптического ответа статистически зависит от количества клеток, порог возбуждения которых был достигнут (С. Окс, 1969). По-видимому, часть нервных клеток переходит в «подпороговую кайму» (Lloyd, 1949) вследствие того, что прежней силы раздражения уже недостаточно для их активирования. Однако, если на этом фоне произвести тетанизацию, то при сохранности механизмов, обеспечивающих явление посттетанической потенциации (мобилизация запасов медиатора в пресинаптических окончаниях; П. Г. Костюк, 1973), нейроны «подпороговой каймы» со сниженной возбудимо-

стью всею будут активированы. При этом на фоне уже сниженных по амплитуде моносинаптических ответов активация нейронов, составляющих ранее «подпороговую кайму», и тех нервных клеток, которые перешли сюда под влиянием яда, может дать тестирующей одиночный моносинаптический ответ, по амплитуде (в процентном отношении) даже превосходящий фоновую реакцию, что и наблюдалось в опыте.

Таким образом, анализ реакции посттетанической потенциации позволяет заключить, что под влиянием яда кобры в большей степени страдают постсинаптические структуры, возбудимость которых на одиночные стимулы резко понижается. В то же время пресинаптические образования, ответственные за явление посттетанической потенциации, очевидно, подвержены действию яда в меньшей степени. Однако полностью отрицать действие яда на пресинаптические элементы нельзя, поскольку наблюдаемое нами замедление реакции посттетанической потенциации может быть в определенной мере связано с изменениями в пресинаптических окончаниях.

Использование в наших экспериментах не только цельных ядов, но и их высокоочищенных фракций дало возможность выяснить удельный вес того или иного компонента в обеспечении нейротропного действия цельного яда. Так, например, сопоставление количественных данных, характеризующих угнетающее действие яда кобры и цитотоксина на прямой корковый ответ, показывает, что деполяризующая фракция не активнее цельного яда. При этом следует учитывать, что содержание цитотоксина (кардиотоксина) в цельном яде среднеазиатской кобры не превышает 20% (Grishin et al., 1974). Если бы угнетающее влияние яда определялось деполяризующим действием только цитотоксина, то следовало бы ожидать, что его эффективные концентрации окажутся меньше, чем для цельного яда. Однако, как следует из экспериментальных данных (см. табл. 26), при использовании цитотоксина и яда в одинаковых концентрациях (1:1000—2000 г/мл) различия во времени угнетения прямого коркового ответа статистически недостоверны. В то же время нейротоксин превосходил по активности и цитотоксин, и цельный яд, хотя содержание нейротоксической фракции в цельном яде гораздо ниже — 2% нейротоксина I и 4% нейротоксина II (А. П. Сухих, 1975).

Следовательно, нарушение синаптической передачи, вызываемое цельным ядом, связано не с деполяризующим действием цитотоксина на проводящие элементы (Chang et al., 1972), а в основном со специфической постсинаптической Н-холиноблокирующей активностью нейротоксинов.

При анализе механизмов центрального нейротропного действия змеиных ядов важное значение приобретает вопрос о взаимосвязи между функциональным состоянием центральной нервной системы и системы кровообращения. Как мы уже отмечали, нейротропные яды элапид вызывают существенные сдвиги артериального давления у отравленных животных. Используя метод реоэнцефалографии мы выявили эффекты прямого действия яда кобры на центральную нервную систему, не зависящие от сосудистого расстройства.

Известно, что падение системного артериального давления на 50% и ниже приводит к нарушению ауторегуляторных механизмов мозгового кровообращения, поддерживающих стабильный мозговой кровоток независимо от сдвигов давления в большом круге (Г. И. Мchedlishvili, 1968; Б. И. Ткаченко с соавт., 1970; Г. П. Конради, 1973, и др.). В наших опытах также уровень мозгового кровотока, оцениваемый по амплитуде РЭГ, изменялся только при резких сдвигах артериального давления, вызванных введением яда кобры. Эксперименты с асфиксией помогли уточнить некоторые стороны функциональной связи между состоянием мозгового кровотока и артериальным давлением на фоне действия яда кобры. Хорошо известно, что кратковременное пережатие трахеи (или выключение искусственного дыхания) приводит к повышению артериального давления. В основе этого явления лежит прессорный рефлекс с хеморецепторов каротидного клубочка на повышение содержания CO_2 в крови (Б. Н. Клосовский, 1951; В. П. Черниговский, 1960, и др.). Как было установлено в наших опытах, характер изменения артериального давления на асфиксию на фоне введения яда зависел в основном от его уровня к моменту асфиксии. Анализ экспериментальных данных показывает, что критическим уровнем артериального давления, при котором происходит смена гипертензивной реакции на асфиксию гипотензивной, является 50% от исходного значения артериального давления.

Как правило, повышение артериального давления при асфиксии сопровождалось увеличением амплитуды РЭГ, что указывает на дилатацию мозговых сосудов. Эта реакция могла быть следствием как пассивного расширения мозговых сосудов, увеличивающихся давлением крови, так и результатом падения их тонуса под действием избытка CO_2 . Известно, что сосуды мозга в отличие от сосудов большого круга под влиянием CO_2 расширяются, что является одним из возможных механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения (Б. Н. Клосовский, 1951; Г. П. Конради, Д. И. Паролла, 1966; Г. И. Мchedlishvili, 1968; Б. И. Ткаченко с соавт., 1970, и др.). Напротив, при снижении артериального давления на 50% и более мозговой кровоток начинает изменяться параллельно падению артериального давления. Это приводит в свою очередь к ухудшению кровоснабжения мозга и нарушению функционального состояния сосудодвигательного центра. Рефлекторные реакции начинают извращаться и вместо повышения давления асфиксия приводит к его падению (рис. 34). На угнетение функционального состояния сосудодвигательного центра указывает и появление на записи волн Траубе—Геринга, что также связывают с ухудшением кровоснабжения мозга (А. Л. Бызов, Г. Д. Смирнов, 1951).

Таким образом, рассмотренный экспериментальный материал свидетельствует о существенных сдвигах в системной и регионарной (мозговой) гемодинамике под влиянием яда кобры.

В связи с этим особую важность приобретает вопрос о связи между наблюдающимися в эксперименте изменениями электрической активности мозга и состоянием мозгового кровообращения при введении в общий кровоток яда кобры.

Сопоставление электроэнцефалографических и реоэнцефалографических изменений, наступающих при различных способах введения яда в организм, позволило отдифференцировать эффекты действия яда на центральную нервную систему от вторичных процессов, обусловленных сосудистыми нарушениями. Несмотря на то, что оба способа введения приводят к депрессии спонтанной и вызванной электроэнцефалографической активности, механизмы, лежащие в основе этого явления, различны. Существенным критерием, позволяющим сделать заключение о характере нарушений биоэлектрической

активности коры, является уровень мозгового кровотока, соответствующий данному периоду изменений электроэнцефалограммы. Наиболее отчетливо это выявляется при сравнении финальных периодов депрессии электроэнцефалографической активности при внутривенном и интракаротидном способах введения яда. Следует подчеркнуть, что реоэнцефалографические показатели в этот период резко отличаются. Есть веские основания полагать, что при внутривенной инъекции яда депрессия

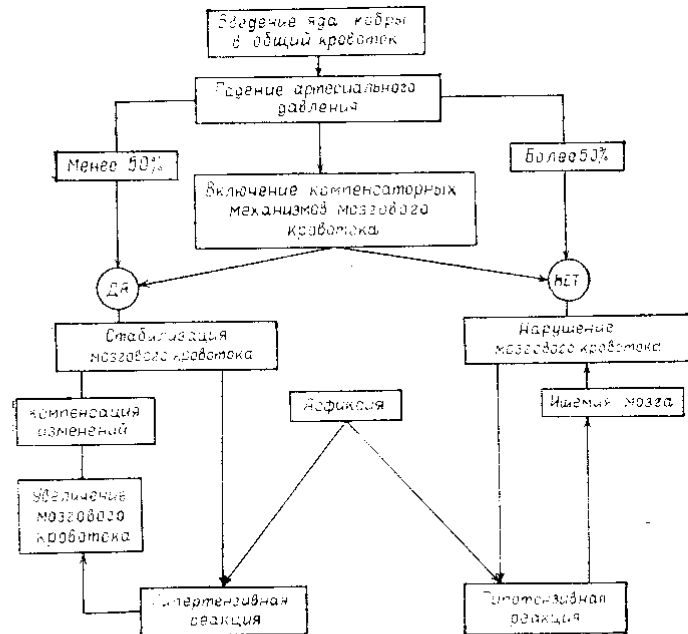


Рис. 34. Схема функциональной связи между уровнем артериального давления, состоянием мозгового кровотока и реакцией артериального давления на асфиксию после системного введения яда кобры.

электроэнцефалографической активности зависит не только от прямых влияний яда на центральную нервную систему, но и является следствием резкого расстройства церебральной гемодинамики.

Нам удалось выявить период, характеризующий изменения функционального состояния центральной нервной системы, протекающие на фоне устойчивого мозгового кровотока. Этот начальный период облегчения вызванных потенциалов связан, по-видимому, с блокированием ядом восходящих активирующих влияний

стволовой ретикулярной формации. Известно, что фармакологическое выключение активирующих стволовых механизмов ведет к облегчению корковых вызванных потенциалов проекционных зон, вызванных периферической стимуляцией (Р. Ю. Ильюченко, М. А. Гилинский, 1971). Наступающие на более поздних стадиях отравления изменения электроэнцефалографической активности маскируются эффектами расстройства мозгового кровообращения. Схема, приведенная на рис. 35, иллю-

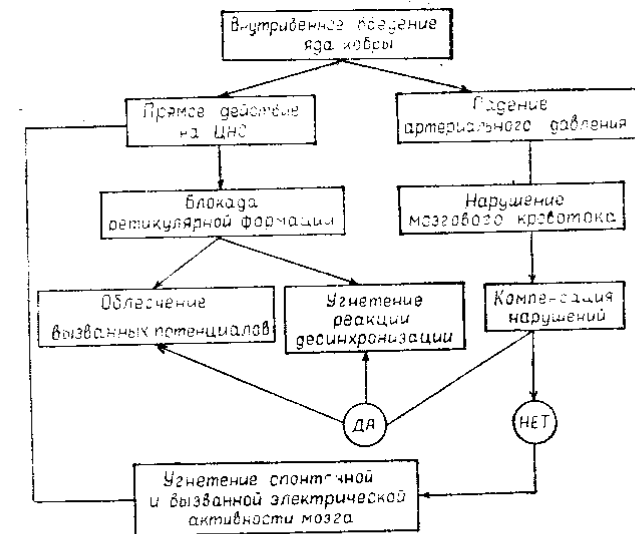


Рис. 35. Схема функциональной связи между характером изменения электрической активности мозга, падением артериального давления и состоянием мозгового кровотока при внутривенном введении яда кобры.

стрирует возможную функциональную связь между гемодинамическими и электрографическими показателями.

В противоположность вышеописанному, интракаротидные инъекции яда приводят к преимущественному поражению коры больших полушарий, развивающемуся на фоне стабильной РЭГ. Показано, что при интракаротидных инъекциях фармакологические вещества попадают в основном в кору (Magni et al., 1959).

Определенный интерес представляет феномен появления веретенообразной активности на фоне депрессии вызванных потенциалов и уплощения спонтанной ЭЭГ. Известно, что веретенообразная активность характерна

при ухудшении функционального состояния коры (гипоксия, кровоупускание, высыхание обнаженной коры и др.; А. М. Гурвич, 1966; В. И. Гусельников, А. Я. Супин, 1968; Tiberlin et al., 1961, и др.). В. И. Гусельников и А. Я. Супин (1968) полагают, что при ухудшении функционального состояния коры может сниматься нисходящий тормозной контроль на неспецифические ядра таламуса, являющиеся, по современным представлениям, пейсмекером веретенообразной активности в коре (В. И. Гусельников с соавт., 1973; Morison, Dempsey, 1942). В связи с этим логично было предположить, что наблюдающееся в наших опытах угнетение вызванных потенциалов и уплощение спонтанной ЭЭГ при интракаротидном введении яда связано с преимущественным поражением коры больших полушарий. Это в свою очередь ведет к высвобождению из-под тормозного кортикофугального контроля рекрутирующей таламической системы, в результате чего и возникает в коре веретенообразная активность.

Определенную роль в этом процессе может играть и блокирование ядом ретикулярной формации, так как, по данным С. П. Нарикашвили с соавторами (1960), тормозные корковые влияния на неспецифический таламус могут опосредоваться через мезэнцефалическую ретикулярную систему. Однако для окончательного вывода об удельном весе тех или иных нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе появления веретенообразной активности в коре под влиянием яда, необходимы специальные исследования.

Мы полагаем, что обсуждаемые нейрофизиологические механизмы действия яда кобры во многом объясняют сущность некоторых клинических симптомов отравления. Как правило, у людей, укушенных коброй, после кратковременного возбуждения наступают общая депрессия, сонливость, переходящая в сон (С. В. Пигулевский, 1966; А. Т. Бердыева, 1974; Russell, 1974). Очевидно, это может быть связано не только с угнетающим действием яда на кору, но и с блокированием ядом восходящих активирующих влияний ретикулярной формации, играющей, по современным представлениям, ведущую роль в поддержании активного состояния коры (Мэгун, 1965; П. К. Анохин, 1964, 1968; Moruzzi, Magoun, 1949, и др.). Известно также, что по мере развития отравления человека ядом кобры появляются признаки поражения коры больших полушарий (галлю-

цинации, бред, нарушение зрительных и слуховых восприятий), что подтверждается нашими опытами, в которых нарушения функционального состояния коркового конца зрительного анализатора (угнетение вызванных потенциалов) наступало вслед за блокированием ретикулярной формации. Следует отметить, что удлинение наркотического сна под влиянием яда кобры также можно связать с его угнетающим действием на активирующие системы мозга.

Важное значение приобретает вопрос о механизмах поражения мозга при попадании массивных доз яда в центральную нервную систему, например, при укусах в верхнюю часть тела, особенно в область расположения магистральных сосудов шеи. Несмотря на то, что практическая вероятность такого события достаточно мала, это, по справедливому замечанию Mc Collouch, Gennago (1970), не уменьшает ответственности врача. Экспериментальной моделью подобного состояния можно считать эффекты интракаротидного введения яда. Как показали опыты, типичным последствием такого воздействия является развитие депрессии биоэлектрической активности коры, вплоть до появления участков «электрического молчания». Известно, что подобная электрографическая картина характерна для гипоксического состояния коры (А. М. Гурвич, 1966; И. Н. Январева, 1971, и др.). Следует отметить, что появление участков «электрического молчания» на ЭЭГ протекает в условиях искусственного дыхания, на фоне достаточно стабильных мозгового кровотока. С другой стороны, по данным Condrea et al. (1969), внутрисосудистый гемолиз при введении яда кобры практически отсутствует.

Совокупность этих данных дает основание предполагать, что наблюдаемые изменения в основном связаны с нарушениями в метаболизме самой нервной ткани, возможно, развивающимися по типу гистотоксической гипоксии. Возникновение гипоксических явлений может быть следствием инактивации ядом дегидрогеназной и цитохромоксидазной активности (Д. Н. Сахибов с соавт., 1972, 1974; Л. В. Ромашина с соавт., 1974; Mohamed et al., 1969; Habermann, 1954, и др.). В результате нарушается утилизация кислорода нервной тканью, высокая чувствительность которой к гипоксии хорошо известна (И. Р. Петров, 1949; Ю. С. Алюхин с соавт., 1974).



ПРИМЕНЕНИЕ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ И ИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

В XV веке Парацельс впервые предложил применять змеиные яды в медицине. Однако только с начала XX века началось их научно обоснованное использование с терапевтической целью. Оказалось, что яды змей могут быть успешно применены для лечения многих заболеваний. Однако до сих пор механизм действия змеиных ядов и их препаратов недостаточно изучен. Предполагают, что лечебный эффект не только зависит от специфического действия составных частей яда, но и связан с рефлекторными реакциями, возникающими при раздражении рецепторов, с влиянием на иммунологические реакции организма, со всасыванием биогенных веществ, образующихся при местном действии препарата на ткани, со стимуляцией системы гипофиз—надпочечники и др. (М. Д. Машковский, 1972).

По данным М. П. Султанова (1963), еще в прошлом веке А. Кальмет обратил внимание на хорошо выраженное анальгезирующее и обезболивающее действие яда кобры. Аналогичные свойства позднее были обнаружены у яда гюрзы. Это послужило основанием для использования кобротоксина, гюрзотоксина в качестве болеутоляющего средства при злокачественных образованиях. Было отмечено, что в клинической практике слабые концентрации яда кобры могут заменить препа-



ГЛАВА IV

раты морфия, но при этом растворы яда оказывают более продолжительное действие и не вызывают привыкания больных к препарату (Macht, 1936; Black, 1940; Teichman, 1956, и др.).

Некоторые исследователи пытались применять змеиные яды для получения обратного развития опухолевой ткани. Так, М. Н. Султанов (1972) описывает исследование Э. Грессет и М. Лингерис, которыми установлено, что смесь яда кобры и гадюки замедляет рост опухоли у больных саркомой; С. Тагвет, используя яд кобры, добился уменьшения или полного исчезновения метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных с карциномой прямой кишки, молочной железы, языка и пилорической части желудка. А. С. Мелик-Карамян (1947) отметил некоторый положительный эффект, применяя кобротоксин для лечения больных раком пищевода, желудка и поджелудочной железы.

Противоречивые данные получены при экспериментальном изучении влияния змеиных ядов на злокачественные новообразования у животных. З. Н. Каримов (1971) установил, что яд кобры при внутривенном введении белым крысам вызывает средний противоопухолевый эффект по отношению к саркоме 45 и М-1; яд гюрзы при внутривенном и внутримышечном введении обладает слабой противоопухолевой активностью. Экспериментальными работами К. У. Касенова и С. К. Кунаева (1973) показано, что яды змей семейства гадюковых, ямкоголовых и аспидов нельзя отнести к противоопухолевым формам. Они рекомендуют применять змеиные яды в онкологии только как анальгетики.

В связи с вышеизложенным следует обратить внимание на имеющиеся в литературе данные о том, что из яда кобры выделены белковые компоненты, которые, действуя на мембраны опухолевых клеток, разрушают последние, в то же время не затрагивая нормальных клеток (Braganca, 1971). Поэтому вопрос о возможности применения змеиных ядов в противоопухолевой терапии, по-видимому, нуждается в дополнительных исследованиях.

В настоящее время не вызывает сомнений, что яды змей и их препараты могут успешно применяться в качестве болеутоляющих и противовоспалительных средств при лечении заболеваний нервной системы: невралгиях, миозитах, радикулитах и др. (А. С. Мелик-Карамян, 1947; И. К. Белоусов, А. П. Чубур, 1950; М. Н. Султа-

нов, 1963; З. Н. Каримов, 1965, 1971, и др.). Экспериментальное изучение терапевтических доз ядов на животных (З. Н. Каримов, 1971) показало, что при внутримышечном введении белым крысам яда гюрзы ($1/15$ — $1/20$ DL₅₀) хорошо проявляется противовоспалительное и анальгезирующее действие. При внутривенном введении малых доз также выявляется анальгезирующее действие.

С 1954 года в Душанбинском медицинском институте изучалась возможность использования ядов гюрзы, эфы и кобры в отоларингологии (Я. Л. Коц, З. С. Баркаган, 1956; Ю. Б. Исхаки, 1958, 1959; З. С. Баркаган с соавт., 1967). Известно, что многие змеиные яды являются весьма сильными коагулянтами (З. С. Баркаган, 1963; Ю. Б. Исхаки, А. А. Жаворонков, 1968; И. А. Вальцева, 1969; Д. Н. Сахибов с соавт., 1972, и др.).

Проблемы борьбы с кровотечениями в отоларингологии имеет особое значение, поскольку кровотечения при операциях в носу, удалении опухолей и других носят паренхиматозный характер или исходят из сосудов, заложенных в костной ткани и не доступных для перевязки областях. Применение змеиных ядов в большинстве случаев оказывало положительный эффект (Ю. Б. Исхаки, 1965; Я. Л. Коц, З. С. Баркаган, 1957, и др.). Ю. Б. Исхаки неоднократно описывал случаи, когда применение тампона с раствором яда гюрзы останавливало кровотечение у больных после тонзиллэктомии в течение 20—30 сек, при этом длительность болевых ощущений сокращалась в 6—7 раз. Поскольку обычные способы стерилизации оказывались непригодными, так как ослабляли тромбопластические свойства яда, Ю. Б. Исхаки (1956) предложил обрабатывать яд хлороформом и показал, что это обеспечивает его стерильность и в то же время не уменьшает свертывающую способность.

Из яда гюрзы получен кровоостанавливающий препарат — лебетокс (З. С. Баркаган, 1965; З. С. Баркаган, Т. П. Перфильев, 1967; Л. Ш. Мительман, 1968). Змеиный яд как кровоостанавливающее средство применялся у больных гемофилией.

Коагулирующие свойства змеиных ядов могут использоваться в медицине не только для получения лечебных средств, но и для распознавания нарушений в свертывающей системе крови (З. С. Баркаган с соавт., 1967, 1973).

С помощью змеиных ядов ставятся диагнозы скрытых тромбозов кровеносных сосудов и распознаются тромбо-геморрагические синдромы. Это оказалось возможным благодаря тому, что тромбиноподобнодействующие змеиные яды свертывают в присутствии ионов кальция чистый фибриноген и этот процесс не блокируется гепарином и антитромбином, образующимся при фибринолизе. Сравнение тромбинового времени и времени свертывания в присутствии змеиного яда позволяет определять антитромбиновую активность крови и накопление продуктов деградации фибриногена.

Рядом исследователей яд гюрзы использовался при определении уровня протромбина в крови при заболеваниях сердечно-сосудистой системы вместо нестойкой и трудностандартизируемой киназы.

За границей для выявления у больных протромбического состояния используется «стипвеновое время» т. е. определение времени свертывания плазмы при добавлении к ней яда гадюки Рассела (З. С. Баркаган с соавт., 1973).

Вышеизложенные данные свидетельствуют о перспективности применения гемокоагулирующих змеиных ядов в диагностике коагулопатических синдромов.

Интересно, что из яда среднеазиатской кобры выделен сильный антикоагулянт, обладающий антитромбопластической активностью. Он не обладает токсичностью даже в высоких дозах (З. С. Баркаган, И. А. Вальцева, Л. М. Мительман, С. И. Ягодкин, 1966, 1967).

Положительные результаты получены при лечении змеиными ядами эпилепсии. И. К. Белоусов и А. П. Чубур (1950) отмечали, что ядами змей из семейства аспидовых (Elapidae) успешно лечат некоторые формы эпилепсии. Они благотворно влияют не только на начальную стадию болезни, но и улучшают состояние больных при более запущенной форме заболевания, значительно снижая общее количество припадков.

В последние годы большая исследовательская работа по использованию змеиных ядов при лечении эпилепсии была проведена Ленинградским научно-исследовательским психоневрологическим институтом им. В. М. Бехтерева (С. П. Воробьев, В. И. Морозов, И. Р. Сафонова, 1968; В. И. Морозов, 1970).

В результате клинических наблюдений установлено, что змеиные яды по способности подавлять очаги воз-

буждения стоят на первом месте по сравнению со многими известными фармакологическими средствами (С. П. Воробьев с соавт., 1968). Эти исследования выявили, что включение препаратов с ядами змей в комплексную терапию способствует улучшению общего состояния, памяти, внимания, мыслительных процессов, повышает работоспособность больных эпилепсией.

Следует отметить, что экспериментальное изучение яда кобры на животных показало, что он предупреждает судороги у белых мышей, вызванные камфорой, пикротоксином и никотином (Б. Н. Орлов, 1972; Б. Н. Орлов, Н. Н. Асафова, Д. Б. Гелашвили, 1974). Кроме того, было выяснено, что яд кобры ослабляет судорожные припадки, вызванные звуковой экспозицией (Б. Н. Орлов, В. Л. Мандель, 1963).

А. С. Мелик-Карамян получил препарат, улучшающий общее состояние больных, страдающих бронхиальной астмой. Имеются также работы, указывающие на положительные результаты при лечении ядами змей хронической пневмонии (М. Н. Султанов, 1972), хронического неспецифического артрита (М. Р. Эйтельберг, 1964). Делались попытки применить яд кобры даже в дерматологии (Macht, 1940).

В последние годы получены интересные данные о противолучевом действии змеиных ядов (Е. Н. Гончаров, Ю. Б. Кудряшов, М. Брадиес, 1970; С. К. Халиков, Д. Х. Хамидов, 1972, и др.). Эксперименты на животных показали, что наиболее выраженные радиопротекторные свойства отмечаются у яда гюрзы, затем гадюки и кобры. Механизм радиозащитного действия змеиных ядов практически не изучен.

Отечественной и зарубежной промышленностью в настоящее время выпускается значительное количество лекарственных препаратов со змеиными ядами. В СССР первый такой препарат из яда гадюки (випраксин) был выпущен в 1964 году Галлинским химикофармацевтическим заводом. В настоящее время в клиниках нашей страны используется ряд отечественных стандартизированных промышленных препаратов (некоторые из них пока еще проходят клинические испытания), а также зарубежных.

Инъекционные препараты змеиных ядов. Выпускаются в ампулах в сухом виде или в растворе. Вводятся внутривенно, подкожно и внутримышечно. Препарат яда

песчаной гадюки — випералгин — в исключительных случаях рекомендуется применять внутривенно (В. И. Морозов, 1970). Внутривенное или подкожное введение вызывает местную и общую реакцию, степень которой зависит от дозы или индивидуальной чувствительности. Местная реакция выражается в чувстве жгучей боли и небольшой отечности тканей. При повышенной чувствительности могут появиться значительный отек тканей, недомогание, сердцебиение, учащение пульса, боли в суставах, озноб, обморочное состояние и др.

Инъекционные препараты змеиных ядов показаны в качестве болеутоляющего и противовоспалительного средства при невралгиях, артралгиях, хронических неспецифических моно- и полиартритах, периартритах, миозитах и т. п. Изучается и рекомендуется их применение также при помрачениях сознания, вегетативной дистонии, эпилепсии в комплексном лечении с другими лекарственными средствами (В. И. Морозов, 1970; Н. М. Султанов, 1973; С. П. Воробьев с соавт., 1968) и как кровоостанавливающее средство.

Противопоказаны при активном туберкулезе легких, лихорадочных состояниях, кахексии, выраженной недостаточности мозгового и коронарного кровообращения, тяжелых нарушениях функции печени и почек.

Важнейшими препаратами являются следующие:

1. Випраксин. Водный раствор (0,06%) сухого яда гадюки обыкновенной (*Vipera berus* Linné). Представляет собой прозрачную бесцветную жидкость со слабым запахом трикрезола, который добавляется в качестве консерванта. Выпускается в ампулах по 1 мл. Препарат стандартизируется биологическим методом: по токсичности для белых мышей. Готовится в асептических условиях. Вводится подкожно, внутривенно, внутримышечно. Применяется в качестве болеутоляющего и противовоспалительного средства при невралгиях, миозитах, инфекционных неспецифических полиартритах и т. п. Активирует иммунобиологические реакции (В. И. Морозов, 1970; К. У. Касенов, 1974).

Токсическое и фармакологическое действие препарата изучено на кафедре фармакологии Тартусского университета (О. Л. Раявэ, 1961, 1963). Установлено, что он оказывает активное действие на процесс свертывания крови, в результате чего рекомендован для лечения геморрагических диатезов и остановки кровотечений.

2. Кобротоксин. Препарат яда кобры. Изготовлен на Ташкентском химфармзаводе.

Изучение лечебных свойств препарата показало, что он снимает боли, связанные со сдавлением нервных стволов или со спазмом мускулатуры, и поэтому успешно применяется при спазмах сосудов сердца, некоторых заболеваниях центральной нервной системы (А. С. Мелик-Карамян, 1947; З. С. Баркаган и П. П. Перфильев, 1967).

Кобротоксин обладает выраженным противосудорожным действием и может быть рекомендован при некоторых формах эпилепсии. Он положительно влияет при больших судорожных припадках, а также оказывает благоприятное действие на измененную психическую деятельность больных эпилепсией (В. И. Морозов, 1970).

3. Випералгин. Стерильный, стабилизированный раствор яда гадюки (*Vipera ammodytes*). Является анальгетиком при самых различных болях и в отличие от морфия и других наркотиков не вызывает привыкания, поэтому имеет очень широкие показания. Рекомендуется при атеросклерозе, ранней стадии гипертонической болезни, тромбозе, мигрени, невралгиях, бронхитальной астме, эпилепсии (В. И. Морозов, 1970; М. Н. Султанов, 1972).

Випералгин изготавливается Институтом вакцин и сывороток в Праге, выпускается в ампулах по 1 мл, содержащих 0,0001 г (0,1 мг) сухого яда. Прилагаются ампулы с изотоническим раствором хлористого натрия для разведения препарата непосредственно перед инъекцией.

4. Эпиларктин (эпилептозид). Стерильный, стандартизированный препарат из яда гремучей змеи (*Crotalus horridus*). Изготавливается в ГДР, выпускается в ампулах по 1,0 мл, содержащих 0,04 мг яда, растворенного в 0,85% стерильном растворе поваренной соли. Показан при малой хорее, помрачениях сознания, мигрени, вегетативной дистонии, эпилепсии с малыми припадками, с преобладанием у больных процессов торможения над процессами возбуждения нервной деятельности (В. И. Морозов, 1970).

Эпилептозид эффективен также при лечении мигренозных головных болей, ишиаса, радикулита (М. Н. Султанов, 1973).

Противопоказан больным с повышенной возбудимостью, раздражительным, при острых инфекционных заболеваниях, болезнях почек, печени, крови, в старческом возрасте.

Мази со змеиными ядами. Применяются наружно при ревматических болях, невралгии, ишиасе, люмбаго, миозитах и т. п. Наносят по 5—10 г на болезненные места и втирают досуха 1—2 раза в сутки.

1. Випросал — препарат, содержащий яд гюрзы или гадюки: 16 мышинных единиц на 100 г препарата. Основа мази — камфора, кислота салициловая, масло пихтовое, вазелин, глицерин, парафин, эмульгатор, вода. Выпускается Таллинским химфармзаводом.

2. Випратокс — линимент, содержащий яды разных змей (0,0001 г), метилсалицилат (6 г) и др. Производится в ГДР.

3. Випракутан — содержит яд различных змей, метиловый эфир, салициловую кислоту, камфору. Производится в ГДР.

4. Випразид — мазь из яда песчаной гадюки.

5. Виплетокс — мазь из яда гюрзы (З. Н. Каримов, 1971).

Для успешного лечения препаратами со змеиными ядами в каждом случае должна быть определена индивидуальная чувствительность к ним организма больного. Для этого при использовании инъекционного препарата подкожно вводится его минимальная доза, и дальнейшее применение лекарства возможно только при отсутствии местной и общей реакции организма. А. С. Мелик-Карамян (1947), М. Н. Султанов (1972) и другие отмечали, что индивидуальная чувствительность больных к яду варьирует в широких пределах и ее определение имеет большое значение в успехе лечения.

Известны неоднократные случаи, когда самостоятельное нерациональное использование мазей со змеиными ядами и их передозировка приводили к тяжелой интоксикации и даже летальным исходам.

Так, Э. А. Певзнер (1966) описывает случай, когда больная с острым радикулоневритом левого седалищного нерва втерла 3 тюбика мази со змеиным ядом и после этого была доставлена в клинику в тяжелом состоянии. Проводимая терапия сердечно-сосудистыми средствами в комплексе с антибиотиками, витаминами,

мочегонными и другими средствами оказалась неэффективной. Больная умерла при явлениях нарастающей сердечной недостаточности. Анализ заболевания и вскрытие показали, что причиной смерти могла быть только передозировка змеиного яда.

Два случая интоксикации в результате самостоятельного применения випракутана и випратокса (мази) описывают Н. П. Батян (1966). Одному из больных пришлось провести в клинике в тяжелом состоянии около 70 дней. Необходимо учитывать, что мази со змеиными ядами могут наноситься только в том случае, если нет повреждения целостности кожи. Опубликованы данные о развитии анемии у больной, которая длительно применяла випракутан без наблюдения врача. Было установлено, что причиной заболевания оказалось повреждение кожи в области длительного нанесения препарата (М. Н. Султанов, 1972).

Необходимо помнить, что самолечение змеиными ядами и их препаратами совершенно недопустимо. Лечение должно проводиться обязательно под контролем врача, и только в этом случае может быть обеспечен положительный эффект.

ЗМЕИНЫЕ ЯДЫ КАК ИНСТРУМЕНТЫ В БИОЛОГИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Уникальные свойства змеиных ядов и их отдельных компонентов позволили в последние годы успешно использовать их в качестве своеобразных инструментов (тест-веществ) для анализа организации и функционирования биологических систем. Мы рассмотрим применение змеиных ядов в нейрофизиологии, иммунологии, физиологии и патологии свертывания крови, биохимии и некоторых других биологических и медицинских дисциплинах.

Нейрофизиология. Широкое распространение в исследовании физиологии синаптической передачи в холинергических синапсах нашли нейротоксины змеиных ядов.

Изучение физиологических механизмов действия нейротоксинов позволило установить их высокую специфичность в отношении некоторых нервных структур, в том числе нервно-мышечного синапса. Именно исследования, показавшие эффективное, необратимое и специфич-

ческое блокирование нейротоксинами ацетилхолиновых рецепторов в мионевральном соединении, являлись основой для использования нейротоксинов при изучении локализации, выделения и функционирования ацетилхолиновых рецепторов.

Для изучения ацетилхолиновых рецепторов с наибольшей эффективностью используются яды элапид (кобры, бунгарус), связывание нейротоксинов которых с ацетилхолиновыми рецепторами менее обратимо, чем у нейротоксинов яда морских змей (Karlsson, 1973).

Наиболее удобной моделью являются нейротоксины, относящиеся к «длинным», т. е. содержащие 71—74 аминокислотных остатка и 5 дисульфидных мостиков. Интерес представляет S-S-связь между Цис 30 — Цис 34, которая проецируется на поверхность молскулы. Было установлено, что восстановление этой связи с последующим алкилированием радиоактивным I^{131} -ацетамидом не влияет на кураремиметические свойства ток-сина.

Таким образом, тест-вещество, связываясь с холино-рецептором, одновременно «метит» его местонахождение (Brookes, Hall, 1975). Используя меченный I^{125} - α -бунгаротоксин (α -ВТХ), Fambrough, Hartzell (1972) обнаружили, что диафрагма крысы содержит $14-4,0 \times 10^7$ рецепторных участков на 1 концевую пластинку. Porter et al. (1973), используя электронномикроскопическую автордиографию с H^3 - α -ВТХ, обнаружили 2 класса рецепторных участков в мышцах у позвоночных (лягушки и крысы). Оба класса необратимо блокируются α -ВТХ, но только один класс (в районе концевой пластинки) блокируется d-тубокураином. Эксперименты, проведенные Libelius (1974) на мышцах длинного разгибателя пальца и камбаловидной мышце лягушки, показали, что 1 г мышечной ткани за 80—110 мин соответственно связывает $1-10 \times 10^9$ и 15×10^9 молекул H^3 -нейротоксина кобры.

Важным является изучение ацетилхолиновых рецепторов в синаптической и несинаптической областях. Впервые А. Г. Гинецинским и Н. М. Шамариной (1942) было установлено, что денервированная мышца приобретает чувствительность к ацетилхолину по всей своей поверхности, а не только в области концевой пластинки. Таким образом, в физиологию была введена удобная модель для изучения функционирования холинорецепторов, особенно в онтогенетическом плане.

Для выделения ацетилхолиновых рецепторов из иннервируемой и денервированной мышц был использован остроумный метод Brookes, Hall (1975). Вначале мембранные фрагменты пропускали через колонку сефарозы, предварительно обработанной нейротоксином кобры (*Naja n. siamensis*). В результате ацетилхолиновые рецепторы связывались и оставались в колонке, затем элюировали, вытесняя их холиномиметиками — корбачолом или карбамилхолином. Очищенные таким образом ацетилхолиновые рецепторы изучали с помощью I^{125} - α -ВТХ.

Изучение кинетики связывания I^{125} - α -ВТХ с синаптическими и несинаптическими ацетилхолиновыми рецепторами позволило установить, что они имеют различную константу диссоциации: соответственно $3,7 \times 10^{-10}$ и $1,7 \times 10^{-10}$ M. Поскольку оба типа рецепторов связывались с конканавалином А, по своей химической природе они, возможно, являются гликопротеидами.

Были предприняты попытки выделить холиноцептивные белки из электрических органов Torpedo и Electrophorus. В частности, было показано, что в синаптической области электрической пластинки имеется 33000 участков связывания меченного нейротоксина на 1 мкм^2 , тогда как в несинаптической области таких участков только 400 (Hahn, Hoppeger, 1974). Эквивалентный вес активных рецепторов из электрических органов ската, определенный с учетом субъединиц, равен 140 000 (Karlsson, 1973), а из мозга свиньи — 40 000—80 000 (Moore, Hoу, 1972).

Использование α -ВТХ оказалось полезным и при изучении тонких механизмов работы холинорецепторов субсинаптической мембраны нервно-мышечного соединения. На основании этих исследований было сделано заключение, что никотиновые ацетилхолиновые рецепторы субсинаптической мембраны имеют регуляторные и транспортные участки (Albuquerque et al., 1973). Так, α -ВТХ связывается только со структурами химически управляемого канала, который открывается ацетилхолином (П. Г. Костюк, 1974).

Нейротоксин яда среднеазиатской кобры (*Naja n. oxiana* Eichw.) был использован нами для анализа нейрохимических механизмов генерации прямых корковых ответов коры, вызываемых непосредственным электри-

ческим раздражением ее поверхности. Подобная экспериментальная модель является весьма удобной для изучения механизмов синаптической передачи в коре больших полушарий (А. И. Ройтбак, 1970). Эти эксперименты показали, что аппликация нейротоксина на кору в разведении 1:1000 г/мл уже через 1,25 мин приводила к полному угнетению прямых корковых ответов.

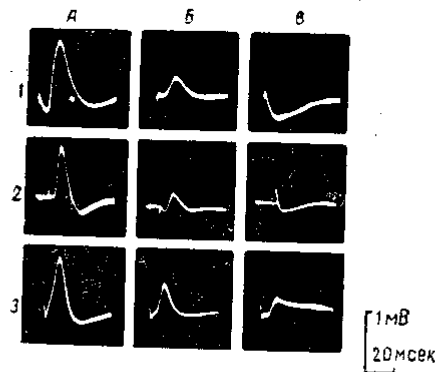


Рис. 36. Влияние яда кобры и его фракций на прямые корковые ответы.

1А — исходный потенциал, 1Б — через 3 мин после аппликации яда кобры (1:1000 г/мл), 1В — через 3 мин после аппликации яда кобры (1:1000 г/мл) при экспозиции 60 сек; 2А — исходный ПКО, 2Б — через 1 мин после аппликации нейротоксина (1:1000 г/мл), 2В — через 3 мин; 3А — исходный ПКО, 3Б — через 3 мин после аппликации цитотоксина (1:1000 г/мл), 3В — через 5 мин.

Цельный яд кобры и цитотоксическая фракция в этой же концентрации были менее эффективны и блокировали прямые корковые ответы соответственно за 3,3 и 2,4 мин (рис. 36).

Полученные материалы являются прямым доказательством наличия Н-холинергического звена в механизме генерации прямых корковых ответов, а следовательно, и во внутрикорковой передаче возбуждения.

Заслуживает также внимания предложение Nirenberg et al. (1973) использовать меченный α -бунгаротоксин для детектирования ацетилхолиновых рецепторов в культуре нейронов цыпленка. Подобный подход, по мнению авторов, может быть перспективным для изучения механизмов образования синапсов, изучения их взаимодействия в культуре нервных клеток и др.

Мембранология. Braganca et al. (1967) из яда индийской кобры *Naja naja* выделили белковую фракцию, обладающую цитотоксическим действием на некоторые клетки. Наибольшей чувствительностью к этой фракции отличались клетки саркомы Яшида, умеренной — лейкоциты человека, лимфоциты и клетки костного моз-

га крысы. Интересно, что эритроциты человека и крысы были устойчивы к действию этого цитотоксина.

В дальнейших исследованиях (Patel et al., 1969) было показано, что цитотоксин кобры способен «различать» даже близко родственные типы колоний клеток саркомы Яшида. Эти и подобные эксперименты позволили Braganca (1971) предложить использовать цитотоксин в качестве тест-вещества для выяснения различий в функциональной архитектуре мембран нормальных и опухолевых клеток. Так, в частности, было установлено, что фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин тормозят лизис клеток саркомы Яшида цитотоксином. На основании этих данных было сделано предположение, что фосфолипиды конкурируют с цитотоксином за рецепторные участки на клеточных мембранах. Кроме фосфолипидов, образованию рецепторных участков для цитотоксина способствуют сиаловые кислоты.

Различная чувствительность к цитотоксину кобры наблюдается и среди нормальных клеток. Так, например, эритроциты — один из наиболее распространенных объектов для изучения функций мембран — имеют видовые различия в чувствительности: морские свинки > собаки > человек > кролики > верблюды > баран.

Это обстоятельство открывает возможности применения цитотоксина для выяснения особенностей в строении эритроцитарных мембран у животных разных видов.

Иммунология. Из яда кобры удалось выделить белковую фракцию (молекулярный вес > 100 000), которая обладала способностью связывать некоторые компоненты комплемента. Открытие этого феномена позволило выявить роль отдельных компонентов комплемента в развитии некоторых патологических реакций. В качестве примера можно указать на использование антикомplementарного фактора яда кобры при изучении роли комплемента в реакции гиперчувствительности замедленного типа, реакциях отторжения гомо- и гетеротрансплантатов, генерализованной реакции Шварцмана, экспериментальном аллергическом энцефаломиелите и других патологических процессах, интенсивно изучаемых в настоящее время иммунологами.

Так, снижение уровня компонента комплемента C_3 до почти не определяемого уровня под действием фактора яда кобры, показало, что у морских свинок это не

влияет на развитие гиперчувствительности замедленного типа (Cochrane, Miller-Eberhard, 1968).

Фактор яда кобры позволяет блокировать компонент C_3 in vivo у морской свинки примерно на 5 дней (Cochrane, Miller-Eberhard, 1968).

Этот фактор оказался полезным и при гетеротрансплантациях. Так, время выживания трансплантата почки, пересаженной от свиньи собаке, значительно увеличивалось, если у реципиента предварительно вызывали недостаточность компонента C_3 введением фактора яда кобры.

Использование этого фактора, связывающего компоненты C_3 — C_9 комплемента, позволило установить, что комплемент не играет ведущей роли в развитии генерализованной реакции Шварцмана у кроликов (Bergstein, 1974). Было показано, что предварительное введение фактора яда кобры не предотвращало выпадения фибрина в почечных клубочках, индуцированное внутривенным введением эндотоксина.

При введении морским свинкам фактора яда кобры непосредственно перед или сразу же после введения эмульсии спинного мозга морских свинок, сенсибилизирующей животных к экспериментальному аллергическому энцефаломиелииту, наблюдалось снижение гибели животных (Pabst et al., 1971). Однако определение корреляции между выживаемостью животных и титром компонента C_1 комплемента не дало положительного результата. Видимо, механизм защитного действия фактора яда кобры не связан со снижением титра компонента C_1 .

Фактор роста нервов. В яде змей (кобра) обнаружен фактор роста нервов (Jimenez-Pogras, 1970; Bailey et al., 1975), отсутствующий в ядах пчел, скорпионов, пауков и т. д. (Pearce, 1973).

В 1936 г. Chopra et al. сообщили, что цельный яд кобры (10—20 мкг/мл) стимулирует рост нервной ткани 10-дневных эмбрионов цыплят. В дальнейших исследованиях было показано, что фактор роста нервов обладает высокой специфичностью в отношении стимулирования роста чувствительных и симпатических нервных клеток (Jimenez-Pogras, 1970). Под его влиянием отмечаются увеличение синтеза РНК и стимуляция окислительных и синтетических процессов.

Многоступенчатой очисткой из яда *Naja naja* удалось выделить фактор роста нервов (Angeletti, 1970).

Молекулярный вес его равен 25 000—28 000. Оптическая плотность раствора в концентрации 1 мг/мл — 1,27 при длине волны 280 нм и толщине кюветы 1 см. При иммуноэлектрофорезе фактора роста нервов против антисыворотки был обнаружен один компонент с ИЭТ рИИ 6,75. Аминокислотный анализ выявил 230 остатков, причем свободных SH-групп не обнаружено. Следует отметить, что в отличие от других полипептидов из яда кобры в факторе роста нервов хроматографически установлено наличие аминсахаридов и 6% гексоз. Ферментативной активностью этот фактор не обладает.

В небольших концентрациях фактор роста нервов обнаружен не только в ядах змей, но и в слюне мышей (Angeletti, 1969). Возможно, экскреторные функции ядовитых и слюнных желез обеспечивают выведение его избыточного количества из организма (Angeletti, 1969).

Физиология и патология свертывания крови. Змеиные яды сыграли важную роль в познании таких фундаментальных физиологических процессов, как свертывание крови и образование мощных вазоактивных кининов. Так, яд Bothrops был тем самым «орудием», который привел к открытию брадикинина (Rocha et al., 1949). Прокоагулирующая гидролаза аминокислот из яда *V. russelli* оказалась полезной при диагностировании болезни Стюарта—Прауэра (Meaume, 1966). Специфический активатор фактора V из яда *V. russelli* был использован для анализа ферментативных реакций, приводящих к образованию фибринового сгустка (Schiffman et al., 1969). Тромбиноподобная эстераза из яда кроталид была использована как прокоагулянт in situ (Klobusitzky, 1961).

Эстераза аминокислот из яда *Ancistrodon rhodostoma* (Espouf, Tuppih, 1967), получившая в медицинской литературе название «Арвин», используется для очистки жизненно важного и очень лабильного антигемофильного фактора (Rizza et al., 1965). Это крупное достижение в антикоагулирующей терапии позволило исключить угрозу геморрагий при некоторых хирургических вмешательствах (Chan, 1967). Арвин был успешно применен в радикальной хирургии при лечении приапизма (Bell, Pitney, 1969). Важное место в тромболитической хирургии отводится FX-активирующей эстеразе аминокислот из ядов гадюк (Djalalatti et al., 1966) и недавно открытому белку яда, который увеличивает

плазмогенную активность урокиназы (Forbes et al., 1966).

Тот факт, что яд гюрзы (*Vipera lebetina*) обладает свойствами не только III, но и VII факторов свертывания позволил использовать его для клинического диагностирования двух форм кровоточивости — гипопроконтвертинемии (дефицит VII фактора) и болезни Стюарта—Пауэра (дефицит X фактора; З. С. Баркаган с соавт., 1973).

Не менее перспективным представляется применение гемокоагулирующих ядов для моделирования на животных общих тромбеморрагических синдромов. Тромбеморрагический синдром, вызванный внутривенным введением яда гюрзы в сублетальных дозах, намного более стандартен, чем аналогичный синдром, вызванный введением тромбопластина или тромбина (З. С. Баркаган, Л. Мительман, 1967).

Следует отметить, что недавно было предложено использовать некоторые фракции яда гремучих змей (*Crotalus adamanteus*) для получения экспериментальной модели острого инфаркта миокарда (Bonilla, 1972). Было показано, что введение кошкам белковых фракций этих ядов с молекулярным весом около 10 000 вызвало в миокарде типичные постинфарктные изменения, отчетливо выявляемые при электронной микроскопии.

Биохимия. Фосфолипаза А была использована для изучения биохимии некоторых субклеточных структур — митохондрий (Habermann, 1965) и установления фосфолипазной структуры очищенного плазмогена (Zeller, 1966), а также для изучения механизмов транспорта веществ через клеточные мембраны (Larsen, Wolf, 1968).

ДНК-аза яда кобры известна как ингибитор роста опухолевых клеток. Эта же эндонуклеазная ДНК-аза, а также РНК-аза и экзонуклеазная фосфодиэстераза широко применяются для определения последовательности нуклеотидов в нуклеиновых кислотах и олигонуклеотидах (Zeller, 1966).

Одна из пиррофосфатаз змеиных ядов (НАД-аза) способствовала открытию структуры и свойств кофермента дегидрогеназ НАД (Zeller, 1966). Специфическое расщепление пептидных связей протеазами ядов (α -протеаза из *C. atrox*) используется для определения после-

довательности аминокислот в белках (Mella et al., 1967). Оксидаза L-аминокислот змеиного яда очень удобна для быстрого и высокопродуктивного перевода α -аминокислот в α -кетокислоты при изучении их метаболизма (Zeller, 1966), а также для количественного ферментативного определения фенилаланина в сыворотке и моче (Zeller, 1966).



ГЛАВА

V



ПОМОЩЬ ПРИ УКУСАХ ЯДОВИТЫХ ЗМЕЙ

ВОПРОС О КЛАССИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ

Вопрос о первой и последующей (в стационаре) помощи пострадавшему до настоящего времени окончательно не разрешен. Успех последующего лечения в стационаре во многом зависит от правильности оказания первой помощи. К сожалению, меры первой помощи нередко являются не только бесполезными, но и вредными для пострадавшего. Об этом неоднократно писали в специальной литературе, но, к сожалению, далеко не все авторы придерживаются единого мнения по этому вопросу.

Необходимость правильных и эффективных мер первой помощи обуславливается прежде всего тем, что пострадавший нередко поступает в медицинский пункт спустя несколько часов, а иногда и суток после укуса. За это время попавший в организм яд адсорбируется почками, печенью и разрушить его не представляется возможным (С. В. Пигулевский, 1961).

Последующая квалифицированная помощь в стационаре также не всегда проводится рационально. Это объясняется невозможностью определения вида укусившей змеи или отсутствием необходимых медикаментозных средств в данной клинике. Чаще всего лечение укушенных ядовитыми змеями затрудняется из-за отсутствия четких знаний механизмов поражающего воздействия ядов и глубины поражений.

Тяжесть интоксикации змеиным ядом зависит от многих причин: от сезона года, состояния змеи, размеров ее тела, места укуса и т. д. Наиболее опасны укусы в верхнюю часть тела: лицо, шею, грудь (С. В. Пигулевский, 1966). Экспериментально было показано, что степень токсичности змеиного яда зависит и от способа его введения. Внутривенное введение яда вызывает более тяжелую картину отравления, чем подкожное. Внутримышечное введение яда менее действенно, чем внутривенное, но более, чем подкожное. Способ введения имеет особое значение при инъекции геморрагических ядов.

При укусах змей из семейства аспидовых и гремухич (Elapidae, Crotalidae) главным образом наблюдаются общие явления интоксикации: декоординирование речи, частичный паралич конечностей, постепенно переходящий в полный паралич двигательной мускулатуры. Дыхание становится поверхностным и учащенным, постепенно принимает диафрагмальный характер. Смерть наступает при состоянии полной афикации (Chopra, Chowhan, 1935; А. С. Мелик-Карамян, 1947; Я. С. Валигура, 1961, и др.).

При укусах змей из семейства гадюковых преобладают местные симптомы отравления: боль в месте укуса, отечность, геморрагии, некротизирование тканей как в месте укуса (Benyajati et al., 1960; Marsden, Reid, 1961), так и в области извитых канальцев почек (Beamer et al., 1960). Из общих явлений отмечаются тромбозы, флебиты, внутрисосудистый гемолиз, снижение количества тромбоцитов в крови (Benyajati et al., 1960). Однако судороги менее выражены, чем при укусах аспидов (А. С. Мелик-Карамян, 1947; А. С. Жаворонков, 1956, 1958). Кровяное давление у больных значительно падает, наблюдается слабый пульс, наступает коллапс.

При более тяжелых случаях отравлений к указанной картине прибавляются вторичные симптомы: абсцессы, гангрена, бактериальная инфекция, лимфадениты и др. (Chopra, Chowhan, 1935; Д. Г. Гольдман, В. К. Лубо, 1938; Boys, Beamer, Smith, 1960, и др.).

Учитывая различную картину симптомов при отравлении ядами змей, для борьбы с последствиями укусов применяют ряд разнообразных мер.

Последние можно разделить, во-первых, на местные и общие и, во-вторых, — на меры помощи при укусе и

на непосредственно терапевтические, применяющиеся сразу же при поступлении пострадавшего в стационар.

ПОМОЩЬ ДО ПОСТУПЛЕНИЯ В СТАЦИОНАР

(методы оказания первой помощи при укусах ядовитыми змеями)

Еще в древней медицине применяли ряд мер по оказанию помощи пострадавшим при укусах ядовитыми змеями. Многие из них были не только бесполезны, но и вредны (прижигание места укуса раскаленным железом, омывание раны соком лукавицы, прикладывание тканей и органов ядовитых животных к месту укуса и др.). Основная помощь пострадавшим сводилась к попытке удаления яда из области укуса и к препятствию распространения его по организму. В настоящее время большинство врачей отказалось от старых методов лечения.

Основные меры первой помощи должны быть направлены на уменьшение токсичности попавшего в организм яда. Издавна для этих целей использовали следующее: удаление тканей, в которые был введен яд; отсасывание яда из ранки, часто после иссечения области укуса; прижигание места укуса раскаленными предметами; обкалывание места укуса с введением веществ, нейтрализующих яд; прием больших доз алкоголя; наложение перетяжки — жгута на пораженную конечность; иммобилизация укушенной конечности и др.

Рассмотрим некоторые способы оказания первой помощи более подробно.

Удаление тканей, в которые попал яд — главным образом ампутация, например, укушенной фаланги пальца или даже укушенной конечности (Allen, 1939).

Этот метод не может быть рекомендован, так как приводит к тяжелым последствиям для человека, делая его инвалидом. Как совершенно справедливо замечают З. С. Баркаган, П. П. Перфильев (1967), вылечить больного после ампутации, неграмотно произведенной в нестерильных условиях, без наркоза, намного труднее, чем устранить последствия отравления змеиным ядом.

Отсасывание яда из ранки (часто после иссечения области укуса). Этот способ оказания первой помощи пострадавшему применяется еще издавна.

Отсасывание яда из ранки, проведенное в наиболее ранние сроки после укуса, является одним из наиболее оправданных методов оказания первой помощи пострадавшим (Ф. Ф. Талызин, К. И. Матвеева, Г. И. Булатова, 1953; З. С. Баркаган, 1963, и др.).

Раннее интенсивное отсасывание яда, как правило, значительно уменьшает геморрагические отеки, анемию и возникающую недостаточность кровообращения (З. С. Баркаган, 1963). Пострадавшие, которым проводилось отсасывание яда из ранки, находились в стационаре в среднем 5,3 дня; при других же методах оказания первой помощи срок пребывания в стационаре затягивался до 12,1 дня (З. С. Баркаган, 1963).

Ф. Ф. Талызин с соавторами (1953) установили, что изъятый из ранки методом отсасывания ядом эфы можно вызвать гибель экспериментальных животных.

Спорным является вопрос о необходимости иссечения тканей в области укуса, производимого непосредственно перед отсасыванием яда. М. Н. Султанов (1963), З. С. Баркаган (1963) считают этот метод вредным, так как образованные надрезы не заживают длительное время, в связи с чем значительно усложняется лечение в стационаре. Раны наносят грязным ножом, поэтому нередко они инфицируются. Кроме того, глубоким разрезом можно повредить сухожилия, что ведет к инвалидности.

Однако иссечение тканей значительно облегчает извлечение яда из области укуса. Так, проведение разрезов и отсасывание яда через 2 мин после укуса гремушей (Russell, Emeгу, 1961) значительно удлиняет жизнь затравленных животных. Множественные и глубокие разрезы перед отсасыванием яда предложили делать Jackson, Harrison (1928), Jackson (1944). Изъятая из ранки жидкость вызывала гибель интактных животных при типичных признаках отравления. Жидкость, извлеченная из ранки, была наиболее токсична в первые 20—30 мин. Через 1,5—2 ч она полностью теряла свою токсичность. В связи с этим отсасывание яда из ранки рекомендуется производить в наиболее ранние сроки, но не позднее чем через 30 мин после укуса. Эта процедура, как правило, не является вредной. З. С. Баркаган (1963), обследовав 6 человек, отсасывающих яд ртом, не обнаружил каких-либо нарушений, даже местной воспалительной реакции в полости рта. Однако извлеченную жидкость все же следует сплывы-

вать и при наличии марганцовокислого калия желательно прополоскать рот его раствором.

В связи с тем, что рассечение тканей в области укуса вызывает последующие осложнения, затрудняющие излечение пострадавших и удлиняющие время их пребывания в стационаре, метод рассечения тканей не может быть рекомендован при оказании первой помощи при змеиных укусах. Если же ранка после укуса мало кровоточит и жидкость отсасывается с трудом, полезно при возможности наложить на рану пару пиявок. Можно пользоваться для извлечения из ранки яда резиновыми кровоотсосными банками, которые довольно широко применяются в этих случаях за рубежом.

Прижигание места укуса раскаленными предметами и сильнодействующими химическими веществами. Прижигание места укуса горячей спичкой, раскаленным металлом, тлеющими углями, кипящим маслом, кислотами и другими практиковалось с давних времен при оказании первой помощи укушенному ядовитой змеей. Однако этот способ не может быть признан эффективным в связи с тем, что зубы ядовитой змеи поражают не только кожу, что свойственно для укусов членистоногих, но и поверхностно и более глубоколежащие слои мышц. В случае укуса членистоногими (пауки, скорпионы) быстрое прижигание места укуса раскаленными предметами разрушает поверхностно введенный яд и значительно облегчает течение интоксикации. При укусе змеями прижигание места укуса может быть неэффективно и причиняет пострадавшему значительный вред. Оно может вызвать изменение, деструкцию пораженных тканей (Н. З. Монаков, 1953; З. С. Баркаган, 1963; Ahuja, Gurgirpal, 1954, и др.).

Обкалывание места укуса с введением веществ, нейтрализующих яд. Некоторые авторы (Н. Я. Червяковский, 1958; С. В. Пягулевский, 1961, 1966; David, 1956, и др.) рекомендуют при укусах ядовитыми змеями обкалывание места укуса раствором марганцовокислого калия, хотя возможность его использования для этих целей нуждается в дополнительном обосновании. Из местных средств наибольшего внимания заслуживает применение эмульсии карболового мыла, которая снижает тяжесть интоксикации при отравлении ядами змей из семейства аспидов (Elapidae), но не влияет на токсичность яда гадюковых (Ahuja, Brooks, 1945; Christensen, Waal, 1947). Остальные используемые средства для

местного введения — такие, как йод, перекись водорода, трипсин, муцин и другие не могут быть рекомендованы при оказании первой помощи пострадавшим (З. С. Баркаган, 1963).

Прием больших доз алкоголя. Нередко человек, укушенный ядовитой змеей, прибегает к издавна применяемому способу оказания первой помощи — приему внутрь алкогольных напитков.

С. П. Пигулевский (1961) предлагал применять алкоголь в количествах, действующих возбуждающе на центральную нервную систему, и тем самым стимулировать весь организм в целом. В. С. Балакина (1947) рекомендовала применять при укусах змей до 200—250 г алкоголя в день. Однако следует серьезно задуматься над необходимостью использования алкоголя. Имеется ряд экспериментальных данных (Д. М. Гольдфарб, 1950; Д. Хаджимова, А. Д. Недялков и Л. Данилова, 1954, и др.), доказывающих, что возбужденная нервная система более остро реагирует на любой внешний раздражитель, потенциальные ресурсы организма расходуются быстрее, чем при уравновешенном или заторможенном состоянии нервной системы. Применение алкоголя также следует считать нецелесообразным еще и потому, что при приеме внутрь спирта змеиный яд прочно фиксируется в нервной и других тканях, что, несомненно, приводит к значительным затруднениям в лечении пострадавшего.

Наложение жгута на пораженную конечность. Этот способ также относится к старейшим и применяется для создания препятствия распространения яда по организму. Его рекомендует ряд авторов (В. А. Юсин, 1950; С. В. Пигулевский, 1961; Ahuja, Gurkirpal, 1954; Krementz, Lavill, 1961, и др.). Однако другие отмечают, что наложение жгута не только не улучшало состояния пострадавшего, но и нарушало крово- и лимфообращение и обменные процессы в укушенной конечности, препятствуя нормальному кровотоку. В результате появлялись сильные деструктивные изменения, сопровождающиеся некрозом ткани, и нередко возникала гангрена укушенной конечности (Н. З. Монаков, 1953).

В случае наложения жгута и последующей местной гипотермии не наблюдалось улучшения состояния и экспериментальных животных. У них также нередко возникала гангрена конечности (З. С. Баркаган, 1958; Ia, Perry, 1960).

Практически жгут можно накладывать лишь на 20—30 мин. В стационар нередко поступали пострадавшие, у которых перетяжка находилась на конечности иногда в течение нескольких часов, в связи с чем возникали тяжелейшие осложнения, приводящие иногда к ампутации конечности. Яркий пример вредности наложения жгута на конечность после укуса ядовитой змеей приводит С. И. Рахимов (1964). Жгут, наложенный пострадавшему, не снимался около 20 дней. В результате ткань ниже места перетяжки полностью некротизировалась и отпала, обнажив оголенную кость. Лишь после этого больной обратился за медицинской помощью.

По данным З. С. Баркагана (1963), тяжелая интоксикация змеиным ядом наблюдалась у 9 из 13 пострадавших, которым накладывали жгут, и у 7 из 20 больных, не подвергавшихся наложению жгута.

У пострадавших, которым перетяжка была наложена на срок более 2 ч, наблюдалось тяжелое шоковое состояние. Оно являлось, по-видимому, результатом возникновения значительной ишемии в тканях, лишенных нормального доступа крови (И. К. Ахунбаев, Г. Л. Френкель, 1960; З. С. Баркаган, 1963, и др.).

Пострадавшие, у которых жгут был снят в первые 20—30 мин, находились в стационаре в среднем 5,1 дня, при позднем снятии до 18,4 (З. С. Баркаган, 1963).

Заслуживают внимания исследования, проведенные З. С. Баркаганом (1963) на кроликах.

Длительное (1—1,5 ч) сохранение жгута значительно ускоряет гибель затравленных животных, тогда как при наложении перетяжки на 30 мин они погибали в те же сроки, что и контрольные, которым вводили яд, но не накладывали жгута. На это указывали и другие исследователи (Russell, Emery, 1961, и др.).

Таким образом, кратковременное использование перетяжки, как показали эксперименты, не является эффективной мерой оказания первой помощи, и поэтому вряд ли может быть рекомендовано.

Иммобилизация укушенной конечности. Из мер первой помощи, способных уменьшить скорость лимфотока и тем самым замедлить развитие явлений интоксикации, является иммобилизация укушенной конечности (З. С. Баркаган, 1963; Efrati, Reif, 1953). Для этого на нее накладываются шины, существенно ограничивающие подвижность. Пострадавшему после укуса змеей необходим абсолютный покой, по возможности он дол-

жен быть доставлен в стационар в положении лежа. В случае укуса конечность должна располагаться на некотором возвышении. Абсолютный покой способствует более быстрой ликвидации местной отечно-воспалительной реакции (З. С. Баркаган, 1963) и более благоприятному исходу.

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПОСТРАДАВШИМ В СТАЦИОНАРЕ

Последующую помощь пострадавшим, оказываемую в стационарных условиях, можно разделить на две части. Первая — применение специфической сывороточной терапии (введение моно- и поливалентных противоядных сывороток), вторая — использование ряда неспецифических медикаментозных препаратов.

Специфическим средством лечения отравлений змеиными ядами является противозмеиная сыворотка (З. С. Баркаган, П. П. Перфильев, 1967; И. А. Вальцева, 1969; А. Т. Бердыева, 1974; Russell et al., 1970, 1975; McCollough, Gennago, 1970; Russell, 1974, и др.).

В настоящее время используют моно- и поливалентные сыворотки, активные соответственно против яда одного или нескольких видов змей. Наиболее эффективными и специфическими являются моновалентные сыворотки, поскольку в поливалентных титр антител сравнительно низок (Russell et al., 1970).

Большинство авторов подчеркивают, что наибольшая эффективность действия сыворотки достигается в максимально ранние сроки ее введения (З. С. Баркаган, П. П. Перфильев, 1967; А. Т. Бердыева, 1974; Russell, 1974, и др.). По данным А. Т. Бердыевой (1974), только у одного пострадавшего, сумевшего ввести себе специфическую сыворотку антигюрза (в месте укуса) в первую же минуту после укуса гюрзой, не было отмечено развития характерной картины отравления.

По мнению З. С. Баркагана, П. П. Перфильева (1967), лечение сывороткой при отравлении ядами гадюковых и гремух змей наиболее эффективно в течение первого часа после попадания яда в организм. В более поздние сроки успевают развиваться необратимые изменения в тканях, стенках сосудов и крови. С другой стороны, по данным Аhуја, Guḡkīḡṛal (1954), при отравлениях, вызванных ядами аспидов (кобра, бунгарус), введение сыворотки больным, находящимся

даже в безнадежном состоянии, спасало их жизнь. С. С. Козлова (1970) экспериментально обосновала высокую эффективность использования сыворотки антигюрза в начальном периоде интоксикации.

По мнению З. С. Баркагана, П. П. Перфильева (1967), сывороточную терапию следует считать показанной лишь при укусах наиболее опасных змей тропической и субтропической фауны. Авторы считают, что при поражении ядами обыкновенной и степной гадюк, палласова щитомордника и других ядовитых змей умеренного пояса в подавляющем большинстве случаев нет необходимости в применении сыворотки, поскольку часто справиться с возможными осложнениями сывороточного лечения бывает намного труднее, чем с последствиями змеиного укуса, которые хорошо поддаются и обычному лечению.

Согласно методическому письму «Медицинская помощь при укусах ядовитых змей» (Ашхабад, 1970), утвержденному Минздравом Туркменской ССР, противозмеиная сыворотка вводится внутримышечно по Безредко, со всеми предосторожностями, в количестве, зависящем от тяжести интоксикации. При легкой степени отравления подкожно вводится 10—20 мл специфической противозмеиной сыворотки (500—100 АЕ), при средней тяжести — 30—40 мл, при тяжелой — до 70—80 мл. В отдельных случаях, когда место укуса расположено очень близко от кровеносных сосудов или укус нанесен в область лица, шеи, сыворотку вводят даже внутривенно с большой осторожностью. При появлении признаков анафилактической реакции (бледность кожных покровов, обильное потоотделение, рвота, затемнение сознания) введение сыворотки необходимо прекратить и начать вводить противошоковые препараты и средства, стимулирующие сердечную деятельность. Подкожно инъецируется в зависимости от возраста больного 0,3—1 мл адреналина (1:1000) или 0,2—1 мл эфедрина (5%). Внутривенно вводится 2—8 мл 0,5% раствора новокаина; 20—40 мл раствора глюкозы; очень медленно, лучше капельным путем, физиологический раствор с добавлением 0,3—0,5 мл адреналина; внутримышечно инъецируется 1% раствор димедрола.

Как следует из вышеизложенного, противозмеиная сыворотка не может быть признана универсальным средством лечения отравлений змеиными ядами, особенно в поздние сроки оказания помощи. В связи с этим

важное значение приобретает разработка эффективных средств неспецифической терапии. Одним из таких средств, широко используемым в медицинской практике, является новокаиновая блокада по А. В. Вишневскому.

В 1937 г. при укусе змеей В. И. Осиповский успешно применил новокаиновую блокаду. Благоприятные результаты были получены при лечении змеиного укуса циркуляторной новокаиновой блокадой плеча (Г. А. Таубес, 1937, 1941, 1947). К. И. Гинтер (1953) успешно применял новокаиновую блокаду 0,25% раствором новокаина (200—450 мл), который инъецировали (по возможности) в область неотечных тканей. Циркуляторная и паранефральная новокаиновая блокада (0,25% раствор в количестве 100—120 мл) также успешно использовалась Д. Ф. Билецким (1954).

В 1957 г. П. И. Атясов (1957) предложил внутрикостную местную новокаиновую блокаду. Вслед за новокаином он рекомендовал вводить раствор адреналина, который удлинял новокаиновую анестезию от 30 мин до нескольких часов за счет суживающего действия на сосуды, в то время как без адреналина новокаиновая блокада продолжалась всего 5—10 мин. И. В. Чиж (1961) использовал новокаиновую блокаду с последующей обработкой кожного лоскута спиртом и йодом, после чего производил накалывание отечной поверхности иглой и отсасывание крови кровососными банками.

Р. В. Белета (1958) считает, что новокаиновая блокада не только нормализует трофику нервной системы, но и улучшает деятельность коры головного мозга за счет прекращения болевых импульсов, идущих от очага поражения в кору головного мозга (Е. И. Шур с соавт., Л. А. Бараз, 1950). Анестезирующее действие новокаина связано с продуктами его гидролиза и в первую очередь диэтиламиноэтанолом (Д. А. Алмоева, 1951), а в реакции детоксикации организма принимает участие парааминобензойная кислота. При этом получается одинаково положительный результат как с использованием одно- или двусторонней паранефральной блокады, так и при футлярной блокаде на конечности.

По мнению З. С. Баркагана (1963), благоприятное действие новокаина состоит в том, что он купирует болевой синдром и улучшает трофику, что ведет к более быстрому выздоровлению пострадавших. Новокаин ока-

зывает благоприятное действие даже при более позднем его введении (на 2—3-й день после укуса) и при инъекции не только в область укуса, но и в общий ток крови.

При отравлении ядами гадюковых и кроталид важное значение приобретает патогенетическая терапия, направленная на восстановление объема циркулирующей крови, ее свертываемости и осмотического давления, на купирование тромбгеморрагического синдрома, на восстановление микроциркуляции в жизненно важных органах (З. С. Баркаган с соавт., 1973).

Хорошие результаты при отравлениях ядами гадюк и гремух змей дают массивные гемотрансфузии. М. Г. Шрайбер, Т. А. Малюгин (1936), В. И. Парменов (1941), З. С. Баркаган (1963) отмечали, что переливание больным консервированной донорской крови приводит к заметному улучшению их состояния. По данным З. С. Баркагана, П. П. Перфильева (1967), при поражении ядом гюрзы путем переливания крови можно было вывести пострадавших из агонального состояния. Значительно (в 2—3 раза) сокращаются и сроки полного выздоровления больных. Кроме консервированной донорской, для замещения потерянной крови рекомендуют использовать концентрированную сухую плазму, а также некоторые противошоковые кровезаменители — полиглюкин, поливинилпирролидон и др. (З. С. Баркаган, 1963).

З. С. Баркаган, П. П. Перфильев (1967) указывают, что объем переливаемых крови, плазмы и кровезаменителей определяется тяжестью отравления — выраженностью шока, отека, кровоизлияний, нарушения состава и свертываемости крови. При тяжелых отравлениях ядом гюрзы только в первые сутки необходимо перелить до 1—1,5 л крови и кровезаменителей, при укусах же обыкновенной гадюки — по 300—400 мл крови (в течение первых трех дней после отравления).

В случаях перехода гиперфибринолиза в фибринолиз, когда вторичный фибринолиз представляет большую угрозу для жизни организма, рекомендуют применение эпсилон-аминокапроновой кислоты в сочетании с гепарином под постоянным контролем свертывающей системы крови (Н. М. Завриева, 1968).

На положительный эффект применения гепарина при отравлении ядами эфы и гремух змеи указывают также Weiss et al. (1973) и Raby et al. (1973).

В комплексное лечение при отравлении ядами гадюк включается также внутривенное введение растворов хлористого кальция и глюкозы, инъекции сосудосуживающих, антигистаминных и уплотняющих сосудистую стенку веществ (норадреналин, димедрол, витамины С, Р, К и др.). Нередко назначают антибиотики (пенициллин, тетрациклин), гормоны противовоспалительного действия (кортизон, преднизолон), стимуляторы кровотока (витамин В₁₂, фолиевая кислота; З. С. Баркаган, П. П. Перфильев, 1967).

Терапевтический эффект дает применение 25% раствора сернокислой магнезии, вводимой внутримышечно по 10 мл, через день. При этом наблюдается быстрое клиническое выздоровление больных с полным восстановлением функций пораженной конечности.

Образующиеся в месте укуса пузыри с серозным или геморрагическим содержимым рекомендуется вскрывать и удалять омертвевшие участки кожи. На рану необходимо наложить асептическую повязку, хорошее действие оказывает мазь Вишневского (А. Т. Бердыева, 1974).

При отравлении ядами аспидов (кобры, крайт, мамба) на первый план выступают поражения дыхательной системы, на поддержание функций которой и направлены в основном усилия врача. Casete, Patel (1974) сообщили о 2 случаях укусов мамбой и коброй. Основными симптомами были потеря сознания, учащение пульса, расстройство дыхания. Интубация трахеи с подключением искусственного дыхания и введение сердечных средств позволили добиться полного выздоровления через 4 суток. Описание более тяжелого случая приводят З. С. Баркаган, П. П. Перфильев (1967). Женщина, 38 лет, была укушена коброй за палец ноги. Уже через 2 ч после доставки ее в больницу отмечались бред, спутанность сознания, развился полный паралич нижних конечностей. И в этом случае непрерывное искусственное дыхание позволило спасти больную, хотя и через несколько месяцев после выписки из больницы она испытывала слабость и ноющие боли в ногах.

В последнее время в качестве эффективного неспецифического средства при лечении отравлений ядами элапид был предложен неостигмин (Banergel et al., 1974). По данным авторов, применение неостигмина позволило добиться 95% выживаемости, тогда как при лечении только сыворотками смертность достигала 77,7%. Сле-

дует отметить, что терапевтический эффект неостигмина наблюдался только при поражении дыхательной системы. При нарушении сердечной деятельности антихолинэстеразные препараты были неэффективны.

Заслуживает внимания также схема лечения, предложенная Abraham, Appanna (1972). Авторы наблюдали пациентку (17 лет), у которой после укуса коброй наступила полная остановка дыхания. На фоне искусственного дыхания больной внутривенно была введена поливалентная сыворотка и внутримышечно — простигмин. Это позволило спасти больную.

Необходимо помнить, что самолечение змеиных укусов недопустимо и может закончиться трагически. Квалифицированную помощь при змеиных интоксикациях могут оказать только врачи-специалисты.

ПРОФИЛАКТИКА ЗМЕИНЫХ УКУСОВ

В местностях, где существует реальная опасность змеиных укусов, необходимо соблюдать ряд элементарных требований, позволяющих снизить ее вероятность. По ироническому, но не лишнему здравому смыслу замечанию Russell (1974), «...лучшая гарантия от укуса ядовитыми животными — пребывание в стороне от них». К сожалению, это пожелание в действительности не всегда выполнимо. Если отлов ядовитых змей не является самоцелью, то, по мнению Russell (1974), следует придерживаться следующей тактики поведения. При нахождении на территории, где обитают змеи:

— внимательно смотрите под ноги, не переворачивайте камни, деревья без уверенности, что ваши руки находятся вне сферы действия змей;

— в сумерки и ночью не ходите без электрического фонаря;

— не устраивайте ночлег возле деревьев, входов в пещеры, куч мусора. Перед тем как лечь спать, тщательно осмотрите свою постель. Если, проснувшись, вы обнаружили в своей постели змею, постарайтесь не поддаваться панике. Помните, что ваше испуганное движение может спровоцировать змею на укус. В этом случае следует позвать на помощь или ждать, пока змея уползет. Можно попытаться неожиданным резким движением сбросить змею, если она, например, находится по верх одеяла или спального мешка;

— не трогайте руками змею, кажущуюся вам мертвой, пока не убедитесь, что она действительно мертва;

— при неожиданной встрече со змеей, если вы не опытный ловец, не пытайтесь поймать или убить ее. Помните, что змеи сами, как правило, не нападают на людей. Если вы находитесь в нескольких метрах от змеи, как можно спокойнее и быстрее обойдите ее или уступите ей дорогу.

Лучшей защитой от укуса змеей при нахождении в местностях, где они обитают, являются высокие сапоги, а также кожаные краги или плотные шерстяные носки (Л. С. Яроцкий, 1974). По данным Sawai, Nottma (1974), в Индии 41% всех укусов змеей приходится на ноги, а 25% — на верхние конечности.

Для лиц, работающих в герпетологических лабораториях или по роду своей работы часто сталкивающихся с ядовитыми змеями, разработана специальная инструкция, утвержденная Минздравом СССР в 1970 г. («Гигиенические требования при работе с ядовитыми змеями и их ядами в герпетологических лабораториях». М., 1970).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ЗМЕИНЫМИ ЯДАМИ СЕРОТЕРАПИЯ

Еще в конце прошлого века Sewall в США и Phisalix, Bertrand во Франции (цит. по Voquet, 1964) сообщали, что морские свинки, получившие несмертельные дозы змеиных ядов, впоследствии переносили введение заведомо смертельных доз. Начиная с 1896 г., Calmette во Франции приступил к работам по приготовлению первых противозмеиных сывороток и их использованию с терапевтическими целями. Для этого Calmette (1907) иммунизировал лошадей повторными введениями яда кобры, предварительно ослабленного обработкой гипохлоридом извести.

В настоящее время во многих странах мира используют различные усовершенствованные модификации разработанного Calmette метода получения противозмеиных сывороток. Подобные сыворотки изготовляют, по данным Russell (1967), в 31 институте разных стран мира, в том числе в Институте Пастера (Париж, Сайгон), Институте Хафкина (Бомбей), Институте инфекционных болезней (Токио), в Южно-Африканском

институте медицинских исследований (Иоганесбург), Институте Бутантана (Сан-Пауло), Тегеранском институте вакцин и сывороток, Копенгагенском сывороточном институте, Ташкентском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток, Государственном Контрольном институте медицинских биологических препаратов им. А. И. Тарасевича (Москва), Институте госконтроля лекарственных средств (София), а также в целом ряде научных учреждений США, ФРГ и других стран.

Изготавливаются моно- и поливалентные сыворотки, активные против яда одного или нескольких видов змей. Для получения сывороток производят иммунизацию животных возрастающими дозами яда. Как правило, подобные работы проводят на лошадях, однако для этих целей можно использовать и других животных — коз (Mohamed et al., 1966), кроликов (А. А. Погуда, 1971). Если раньше при иммунизации использовали анаяд (яд, обработанный формалином и теплом), то в настоящее время от этого способа отказались. Так, по данным А. А. Погуда (1971), сыворотки, полученные при гипериммунизации лошадей анаядом, обладали наряду с низкой антилетальной активностью незначительной антикоагулирующей, антигиалуронидазной и антигемолитической активностью либо были лишены ее. Полученные данные свидетельствуют о непригодности анаяда в качестве антигена для иммунизации продуцентов. Неполноценность сывороток была подтверждена и в реакции преципитации в геле, где сыворотки против яда гюрзы, полученные при гипериммунизации лошадей цельным ядом, давали 8—9 линий преципитации, а сыворотка, полученная при гипериммунизации продуцентов анаядом, — 4. З. Н. Каримов (1963), проводя гипериммунизацию на кроликах, установил, что через 3 месяца они нейтрализовали более 5 DL₅₀ яда гюрзы.

Mohamed et al. (1966) иммунизировали коз смесью равных доз ядов египетских змей — *Naja tripudians*, *Walternesia aegyptia*, *Cerastes vipera*, *Echis carinatus* еженедельно в течение 6 месяцев по 0,1 мг, что соответствует 0,5 DL₅₀ этой смеси для коз. После завершения иммунизации 1 мл козьей сыворотки нейтрализовал 6 DL₅₀ крысиных доз для яда кобры и *W. aegyptia*, 3 DL₅₀ — *C. vipera* и *E. carinatus*.

Более высокой активностью обладают моновалентные сыворотки. Так, по данным Mohamed et al. (1973), 1 мл моновалентной специфической сыворотки, получен-

ной иммунизацией лошадей ядами египетской кобры, нейтрализовал 64 DL₅₀ для мышей.

Интересно отметить, что сыворотка против яда тигровой змеи (*Notechis scutatus*) также эффективно нейтрализует яд морских змей, как и сыворотка против яда морской змеи *Enhydrina schistosa* (Baxter et al., 1974).

Эти данные подтверждают наличие общих антигенов в ядах змей сем. Elapidae, Hydrophidae, установленное также иммунохимическими методами Voquet et al. (1970, 1973).

Изучение антигенного родства между ядами гюрзы и эфы (А. А. Погуда, 1971) показало, что сыворотка антигюрза в меньшей степени нейтрализует яд эфы, чем сыворотка антиэфа — яд гюрзы. Эти данные свидетельствуют о целесообразности изготовления поливалентных сывороток против ядов гюрзы и эфы, поскольку зачастую трудно определить, каким видом ядовитой змеи нанесен укус.

Как видно из вышеизложенного, активность противоядных сывороток в большинстве лабораторий мира определяют на животных и выражают количество миллиграмм сухого яда или числом DL₅₀, нейтрализованным 1 мл сыворотки. Между тем известно, что активность ядов, полученных от змей одного и того же вида, не является постоянной. Это зависит от целого ряда причин (от времени года, состояния змей, от какого количества змей получен тот или иной образец яда и т. д.). Вышесказанное затрудняет, а порой делает невозможным сопоставление данных, полученных в разных лабораториях, а также правильный выбор терапевтической дозы сыворотки. Это заставило исследователей внести новые принципы в оценку активности противоядных сывороток, основанные на использовании стандартных препаратов с точно установленной активностью и сравнении с ними активности испытуемых препаратов. Стандартизация сывороток против ядов змей представляет сложную проблему ввиду многокомпонентности и различия в антигенной структуре ядов, получаемых даже от одного вида змей, но обитающих в разных географических точках.

В 1964 г. создан международный стандарт сыворотки против ядов *Naja*. Однако при применении этого стандарта выявлены трудности, связанные с антигенным различием ядов, собранных в разных географических зонах.

В настоящее время проводятся исследования по установлению международных стандартов для сывороток против ядов гадюк, однако полученные данные пока не позволяют предвидеть возможность использования их стандартов в международном масштабе, ввиду еще большего антигенного различия ядов гадюк разных географических областей по сравнению с ядами Elapidae, а также из-за недостаточной изученности этих ядов и соответствующих им противоядных сывороток (А. А. Погуда, 1971). В связи с этим участники совещания научной группы ВОЗ по отработке международных требований к противоядным сывороткам, которое состоялось в 1967 г. в Женеве, признали целесообразным создание национальными контрольными органами национальных стандартных препаратов. Обмен этими препаратами и сравнительное их изучение в международном масштабе позволит создать научную основу для дальнейшей международной стандартизации противоядных сывороток.

В СССР в качестве первого национального стандарта был выпущен стандарт сыворотки против яда гюрзы (А. А. Ушакова, 1964). Национальный стандарт второй сыворотки против яда гюрзы был изготовлен при гипериммунизации лошадей цельным ядом гюрзы (А. А. Погуда, 1971). На основании проведенных исследований было установлено, что 1 противоядная единица (АЕ) содержится в 0,322 мг сухого вещества сыворотки, а в ампуле — $210 \pm 3,5$ АЕ. Был создан также национальный стандарт сыворотки против яда эфы (А. А. Погуда, 1971). Изучение активности сухой сыворотки проводили в отношении 3 DL₅₀ яда эфы. Эта сыворотка содержала 0,816 мг сухого вещества, соответствующего 1 АЕ.

В последнее время в СССР создана также сыворотка против яда кобры (А. А. Абидов, с соавт., 1974).

Для получения сыворотки иммунизацию лошадей производили малыми дозами нативного яда кобры (0,2—0,4—0,7—1—2—4—10 мг) каждые 4—5 дней, 3 цикла. Активность полученной сыворотки 4—10 ед/мл. 1 мл сыворотки нейтрализовал до 0,2 мг сухого яда кобры. Концентрированная методом пептического переваривания сыворотка нейтрализовала 60 DL₅₀ яда для мышей и была безвредной и апиrogenной.

Следует отметить, что введение сыворотки также отражается на физиологическом состоянии организма. Так, по данным С. С. Козловой (1970), введение белым

мышам сыворотки антигюрза вызывало сосудистые нарушения и дистрофические изменения канальцевого эпителия в виде насыщения его грануляцией белка. Максимум дистрофических изменений наблюдался в течение первых 3 суток после инъекции сыворотки с последующим их затиханием. По мнению автора, появление инфильтратов, состоящих из лимфоидных, плазматических клеток и гистиоцитов, свидетельствовало о повышении иммунологической активности организма на действие чужеродного белка, каковым является сыворотка.

Восстановление морфоструктуры, химических компонентов клеток и состояния внутриклеточных органоидов почек наблюдалось лишь при применении сыворотки в течение первых 30 мин интоксикации.

Таблица 27
Влияние сухой сыворотки антигюрза на выживаемость мышей

Дозы яда, мг	Дозы сывороток, мг	Выживаемость (%)	
		опыт	контроль
1	1	Оравленных ядом гюрзы	
		20	0
		100	0
0,1	0,1	100	0
0,01	0,01	100	100
1	1	Оравленных ядом дальневосточного щитомордника	
		0	0
		100	0

Примечание. 1. Дозы даны из расчета на 1 мышь весом 30 г.
2. В контроле вводился только один яд.
3. При подкожном и внутрибрюшинном введении получены одинаковые данные.

Эти исследования показали, что благоприятное влияние сыворотки на течение интоксикации и характер патологических процессов в почках зависит от ее способности подавлять летальное, геморрагическое и некротизирующее действие яда среднеазиатской гюрзы, стимулировать клеточный иммунитет, нормализовать циркуляторные нарушения и внутриклеточный обмен, что наиболее полно выражается при раннем ее применении.

Автор указывает, что лечение пострадавших от укусов ядовитых змей должно проводиться с учетом морфофункционального состояния почек.

При разработке и изучении противоземных сывороток важное значение имеет вопрос об их сохранности.

Так, по данным А. А. Погуды (1971), при изучении антилетальной активности сывороток против яда гюрзы, полученных

Таблица 28
Влияние различных разведений жидкой сыворотки антигюрза на выживаемость мышей, оравленных 2DLM яда гюрзы

Разведения сыворотки	Выживаемость (%)		100 % смертность
	опыт	контроль	
Цельная	100		
1 : 2	40		
	100		
1 : 4	40		
	100		
1 : 8	20		
	100		
	20		

Примечание. 1. В контроле мышам вводили 2 DLM яда.
2. В числителе приведены данные, полученные при подкожном введении, в знаменателе — при внутрибрюшинном.

при иммунизации лошадей анаядом в Ташкентском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток и хранившихся в течение 2—6 лет в жидком и сухом виде в холодильнике при температуре 4—6°, обнаружено, что при хранении на протяжении 2—5 лет в жидком виде их антилетальная активность снизилась на 18—49%. Сыворотка против яда гюрзы (национальный стандарт I), хранившаяся на протяжении 6 лет в сухом виде, полностью сохранила свою антилетальную активность.

Нами было проведено изучение противоядных свойств сухой и жидкой сыворотки антигюрза, хранившейся около 10 лет в разнообразных условиях (при комнатной температуре и в холодильнике). Из табл. 27,

28 видно, что сухая и жидкая сыворотки антигюрза сохранили свои защитные свойства против яда гюрзы. При нейтрализации яда дальневосточного щитомордника сухая сыворотка также была эффективна. Менее эффективна жидкая сыворотка. Защитный эффект наблюдался только при использовании цельной сыворотки против яда щитомордника.

Таким образом, проведенные опыты показали высокую сохранность противоядных свойств сыворотки антигюрза.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Гепарин. В 1946 г. индийские исследователи (M. L. Ahuja, A. G. Brooks, N. Veerarghavan, Menon, 1946), применили гепарин как неспецифический препарат против яда гадюки Рассела. Ими было показано, что гепарин (10 мг/кг), добавленный к раствору яда, способен тормозить его токсическое действие. Это нейтрализующее влияние сохранилось и после инкубации смеси при 38° в течение получаса. Гепарин нейтрализовал действие на кролика доз яда, летальных для человека, если этот яд был введен внутримышечно с 30 мг гепарина. Наряду с этим терапевтическим действием гепарин противодействует гемокоагулирующему эффекту яда *V. russelli*. При этом 0,1 мг гепарина, смешанный с равным количеством яда, предотвращал свертывание 1 мл крови барана в течение суток.

Кролики, получившие внутримышечно летальную дозу яда гадюки и подкожно леченные гепарином, как правило, выживали.

На основании проведенных исследований Ahuja et al. полагают, что гепарин может быть использован для лечения людей, укушенных змеями, в связи с тем, что его допустимая доза для человека составляет около 200 мг, в то время как для нейтрализации укуса змеи достаточна в два раза меньшая.

Ahuja, Veerarghavan, Menon (1947) показали, что гепарин противодействует *in vitro* гемокоагулирующему эффекту яда некоторых змей из семейства гадюковых (*Bothrops alternata*, *B. jararacussu*, *B. atrox*, *B. cotiara*, *Crotalus terrificus*, *Nothechis scutatus*) в течение 24 ч.

Двадцать миллиграммов гепарина противодействуют *in vivo* 20 интравенозным DLM (для кролика) яда *Bothrops alternata*, 10 мг гепарина — 33 DLM яда *B. atrox*, 10 DLM яда *B. jararacussu* и 5 DLM яда *Both-*

rops cotiara. Однако гепарин *in vivo* неэффективен против яда *Crotalus terrificus* и *Nothechis scutatus*.

Grasset, Schwartz (1954) также отметили способность гепарина устранять гемокоагулирующее действие змеяного яда.

По данным Б. Ахмедова (1956), гепарин, добавленный к плазме крови, препятствовал гемокоагулирующему действию яда гюрзы. При этом для нейтрализации 0,1 мл яда гюрзы в разведении 1:50000 или 1:100000 необходимо было 10 мг гепарина. В этих условиях плазма крови не свертывалась в течение 10 ч.

Раствор гепарина, введенный *in vivo* до инъекции яда, предотвращал гибель животных при отравлении их 2—20 DLM яда среднеазиатской гюрзы (З. С. Баркаган, Б. В. Полушкин, 1960). В этих опытах гепарин не только купировал гемокоагулирующее действие яда, но и полностью предотвращал развитие острого нарушения дыхания. Кроме того, раствор гепарина несколько нормализовал уровень артериального давления. На положительную роль гепарина при интоксикации ядом гюрзы указывал З. Н. Каримов (1963).

Нами исследовано антитоксическое действие гепарина в опытах *in vivo* на белых мышах. Прежде всего нас интересовали дозировка препарата в связи с введенным количеством яда и способ его введения. Нами была сделана попытка решить вопрос о допустимости применения гепарина, используя не адекватные его количества, а превышающие в несколько раз дозы введенного змеяного яда. В опытах был использован сухой яд гюрзы (*Vipera lebetina*) и гепарин фирмы «Рихтер» (Венгрия), содержащий в 5 мл раствора 25000 ME или 60 мг сухого гепарина на 1 мл. Гепарин вводили одновременно с ядом или через 30 мин после инъекции яда.

Одновременное введение неинкубированной смеси яда гюрзы с гепарином показало, что увеличение дозы гепарина с 0,12 до 0,6 мг увеличивало процент выживаемости мышей до 77,7%. Предварительная инкубация смеси предотвращала развитие защитного действия гепарина. Введение гепарина через 30 мин после инъекции яда (1 DLM) показало, что наиболее эффективным является внутривенный способ.

В следующей серии экспериментов были использованы дозы яда, кратные DLM (1, 2, 3), и соответственно увеличенные дозы гепарина (0,5; 1,0; 5,0; 10 мг). Защитное действие гепарина наблюдалось только при

введении 1 DLM яда гюрзы. При введении больших доз яда даже высокие дозы гепарина (5 и 10 мг) не оказывали влияния на выживаемость животных.

Следует отметить, что гепарин оказывает антиоксидантное действие в отношении не только геморрагических (гадюк, гремучих змей), но и нейротропных ядов (кобра).

По нашим данным, предварительное (за 2—3 ч) введение кошкам больших доз гепарина (50 мг/кг) предотвращало угнетение первичных ответов коры при прямой аппликации яда кобры (1%) на поверхность соматосенсорной зоны. Этот эффект можно связать с защитой гепарином деполяризующих синапсов коры (Purpura, Grundfest, 1956), на которые в условиях прямой аппликации оказывает преимущественное влияние яд кобры (Б. Н. Орлов, Д. Б. Гелашвили, 1972). Механизм защиты гепарином именно деполяризующих синапсов пока не ясен. Возможно, что защитное действие гепарина, кроме специфического предохранения возбуждающих синапсов, связано с его антигиалуронидазной и антигистаминной активностью (А. А. Маркосян, 1969). Кроме того, следует учитывать возможность участия гепарина как кислого мукополисахарида в организации протективных групп холинорецепторов нервных клеток (М. Я. Михельсон, Э. В. Зеймаль, 1970), что может обусловить относительную устойчивость холинорецептивной мембраны к действию яда. Очевидно, в условиях защиты гепарином деполяризующих синапсов яд в меньшей степени угнетает возбуждающий постсинаптический потенциал апикальных дендритов, что проявляется в устойчивости отрицательного колебания первичных ответов к действию яда кобры. Другой возможный механизм защитного действия гепарина может быть связан с его хорошо выраженными комплексообразующими свойствами (А. А. Маркосян, 1969), в результате чего инактивация яда происходит путем связывания его гепарином.

Антагонизм между ядом кобры и гепарином был также продемонстрирован в опытах *in situ* на кошках (Л. И. Сергеева с соавт., 1975). Предварительное введение в кровь 500 МЕ гепарина значительно ослабляло ганглиоблокирующее действие яда кобры, оцениваемое по амплитуде сокращения третьего века. Интересно отметить, что защитное действие гепарина не устранялось предварительной инкубацией его с ядом (50 МЕ гепарина на 1 мг яда) при 37° в течение 30 мин.

В опытах на изолированных по Штраубу сердцах лягушек был также отмечен защитный эффект гепарина (Л. И. Сергеева с соавт., 1975). Предварительная обработка сердца гепарином (50 МЕ в 1 мл) ослабляла кардиотоксическое действие яда кобры ($5 \cdot 10^{-3}$ г/мл). Характерно, что в отличие от опытов контрольной серии отмывание сердца раствором Рингера восстанавливало его активность. Сходный эффект наблюдался при инкубации яда с гепарином.

Таким образом, проведенные исследования показали, что гепарин при предварительном или одновременном с ядом введении значительно ослабляет нейро- и кардиотоксическое действие яда кобры.

Гидрокортизон. В литературе имеются сведения о положительном терапевтическом эффекте применения препаратов коры надпочечников при экспериментальных отравлениях змеиными ядами (Е. Н. Павловский с соавт., 1965; Ф. Ф. Талызин с соавт., 1965; И. А. Вальцева, 1969; З. Н. Каримов, 1971; Seth et al., 1971; Mohamed et al., 1972, и др.).

По данным Mohamed et al. (1972), после 4 внутримышечных инъекций кроликам яда кобры в сублетальной дозе (0,2 мкг/г в день) в легочной ткани наблюдались отек, геморрагии и эмфизематозные изменения альвеол. Введение одновременно с ядом гидрокортизона (0,001 мг/кг в день) значительно уменьшало интенсивность патологических изменений в легких.

Защитное действие гидрокортизона наблюдалось также в опытах Seth et al. (1971). Авторы установили, что введение крысам через 1 час после инъекции яда гадюки Russell (1 DL₅₀) гидрокортизона в дозах 5—12 мг/кг значительно снижало процент гибели животных. Следует подчеркнуть, что в опытах как Mohamed et al. (1972), так и Seth et al. (1971) максимальный защитный эффект достигался при комплексном использовании гидрокортизона и специфической сыворотки.

Мы также изучали влияние кортизона и гидрокортизона на течение отравления, вызванного ядом гюрзы. Яд вводили мышам подкожно. Препараты вводили в суставную сумку задней конечности (гидрокортизон), а также подкожно, внутримышечно, внутривенно и внутривенно (кортизон) сразу же после инъекции яда или спустя некоторое время.

Результаты опытов по изучению защитного действия гидрокортизона показали, что препарат в дозе 0,5 мг

не оказал выраженного влияния на выживаемость животных. Увеличение его дозы до 1,5 мг резко повысило процент выживших мышей (76,8%).

Параллельно с исследованием действия гидрокортизона на другой группе мышей, а также морских свинок нами были проведены опыты с другим стероидным гормоном — кортизоном. В данной серии опытов был взят яд палласова щитомордника (*Ancistrodon halys Pallas*). Мы использовали кортизон производства двух фирм: «Думекс Аю» № 60041 (Копенгаген), ацетат кортизона (в 1 мл 25 мг кортизона) и «Кортизон Руссель» (Париж), ацетат для инъекции.

1 DLM яда щитомордника для мыши весом 20 г равна 0,1 мг, весом 16 г — 0,05 мг, для морских свинок весом 250—300 г — 0,2 мг. Кортизон использовали в дозах от 0,25 до 2,5 мг на одну мышь.

В результате проведенных опытов мы установили способность кортизона нейтрализовать смертельное действие яда щитомордника. Действие препаратов «Думекс АЮ» и «Кортизон Руссель» оказалось идентичным. В контроле кортизон заменяли физиологическим раствором. Мышам подкожно инъецировали смесь яда и кортизона, которую предварительно в течение часа инкубировали в термостате при 37°.

Из 146 контрольных мышей, которым ввели один яд щитомордника, выжили только 17 (11,6%), из 146 мышей, получавших яд и кортизон, — 82 (56,1%). Из 56 морских свинок, получавших яд щитомордника, — лишь 2 (3,5%), тогда как при введении с ядом 5—50 мг кортизона — 32 (57,1%).

Приведенные исследования позволяют считать гидрокортизон и кортизон эффективными препаратами, использование которых в терапии при укусах гюрзой и щитомордником может не только способствовать облегчению общего состояния пострадавшего, но и защитить его от гибели. Однако вопрос об их использовании при лечении укушенных ядовитыми змеями людей остается еще неразрешенным.

Пропилгаллат. Заслуживает внимания и применение нетоксичных ингибиторов радикально-цепных реакций для подавления ряда неблагоприятных биохимических процессов в организме.

Одним из таких ингибиторов является пропилгаллат, который был использован нами в качестве противояд-

ного средства в эксперименте. Исследования проводили с ядом среднеазнатской гюрзы. 1 DLM на мышь весом 20 г составляла 0,02 мг яда. Смесь яда с пропилгаллатом (3,75 мг на мышь) вводили подкожно. Из 254 мышей 49 получили один яд гюрзы и 205 — яд с пропилгаллатом. При введении мышам смеси наблюдалось повышение выживаемости животных до 83% при 6% в контроле (И. Б. Юркова, 1965).

При отдельном введении яда гюрзы и пропилгаллата наблюдались следующие результаты: при введении пропилгаллата через 1—6 мин после затравки животных выжили все мыши, через 7—14 мин — 50—75%, через 15 мин — все мыши погибли.

Значительный противоядный эффект может быть объяснен тормозящим влиянием этого препарата на вызванные ядом биохимические сдвиги в организме, особенно протекающие по свободно радикальному механизму.

В связи с этим рассмотрение процессов при введении в систему ингибиторов радикально цепных реакций, образующих множество разнообразных промежуточных продуктов свободно радикального характера, приобретает значительный интерес.

Антигипоксанты. Поскольку при отравлении нейротропным ядом кобры одним из ведущих симптомов является развитие гипоксического состояния организма, представляет интерес исследовать влияние антигипоксантов как профилактически, так и с целью купирования уже развившейся гипоксии.

В опытах на белых мышах было исследовано защитное действие трех антигипоксантов (гутимина, оксипутирата натрия и мексамина). Результаты представлены в табл. 29. Как показали опыты, гутимин и оксипутират натрия были эффективными как при использовании профилактически, так и после отравления ядом. Мексамин был эффективным только в период лечения и не оказал защитного действия при профилактическом применении (И. А. Вальцева с соавт., 1974).

Полученные данные указывают на перспективность изучения защитного действия антигипоксантов при отравлении ядом кобры.

Новокаин. В опытах на кроликах нами была проведена экспериментальная проверка защитного действия новокаина при отравлении животных ядами кобры и гюрзы. Опыты показали, что защитное действие ново-

Таблица 29

Влияние антигипоксантов на выживаемость мышей, отравленных ядом кобры

Препараты	Доза яда, мг/кг	Количество животных	Продолжительность жизни, мин	Выживаемость животных в течение первых суток после введения яда, %
Контроль (без введения антигипоксантов)	1,5	100	112,5±5,7	5,0± 2,2
	2,0	30	67,9±4,2	0
Профилактическое введение антигипоксантов				
Гутимин (100 мг/кг)	1,5	50	117,1±7,3	14,0± 5,0
	2,0	10	60,8±3,2	0
Оксибутират натрия (200 мг/кг)	1,5	50	153,7±9,3	10,0± 9,3
	2,0	20	109,0±7,0	0
Мексамин (30 мг/кг)	1,5	10	80,9±3,8	0
	2,0	20	76,6±3,9	0
Введение антигипоксантов на фоне действия нейротропного яда				
Гутимин (100 мг/кг)	1,5	30	107,4± 7,2	16,7± 6,9
	2,0	10	51,4± 3,2	0
Оксибутират натрия (200 мг/кг)	1,5	50	200,2±12,6*	28,0± 6,4
	2,0	20	140,5±16,0	0
Мексамин (30 мг/кг)	1,5	20	105,7± 4,9	20,0±12,8
	2,0	10	85,2±11,4	0

Примечание. * Статистически достоверные различия между данными контроля и опыта при $p < 0,05$

каина зависит от способа его введения. Внутривенное введение новокаина кроликам, отравленным подкожным введением яда кобры, удлиняло их жизнь в 1,5—2 раза. Более эффективным было введение новокаина в место инокуляции яда. В этом случае продолжительность жизни леченных животных достигала 24 ч (против 2—3 ч у опытных).

Следует подчеркнуть, что новокаин оказался неэффективным при лечении отравлений, вызванных ядом гюрзы. Это объясняется иным характером действия этого яда на организм по сравнению с ядом кобры. Яд гюрзы вызывает главным образом изменение в кровеносной системе и в значительно меньшей степени, по

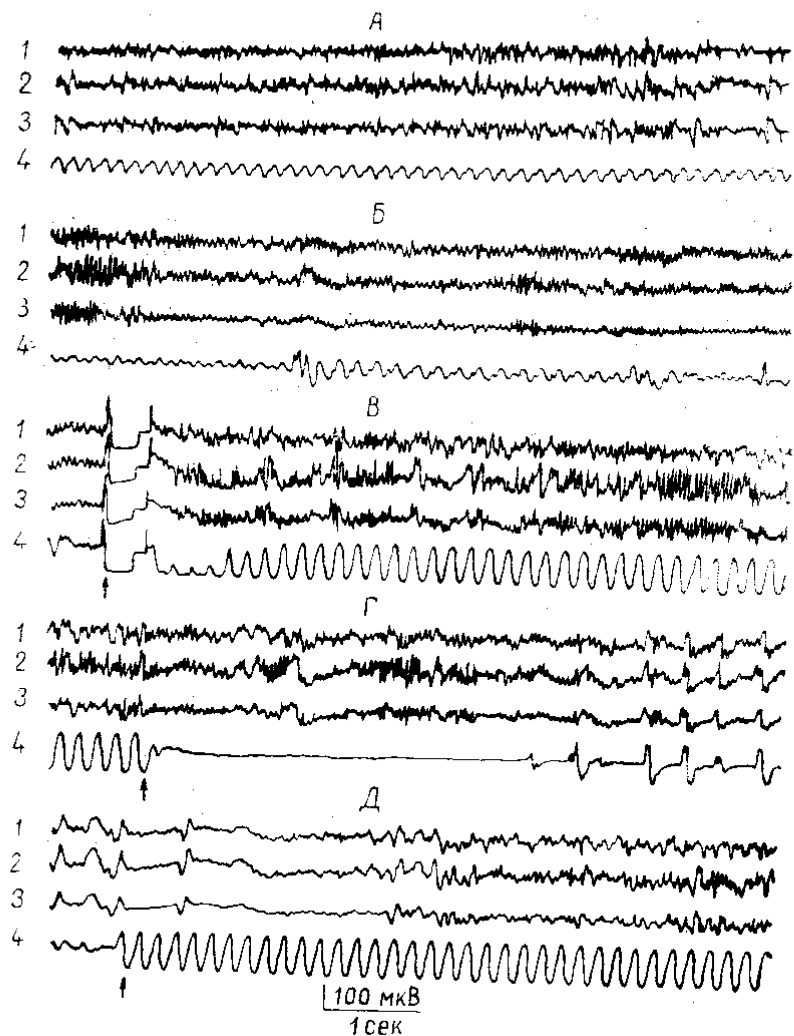
сравнению с ядом кобры, в нервной системе. Новокаин был несколько более эффективен при внутримышечном введении в место инокуляции яда гюрзы за счет снятия болевой импульсации с очага поражения.

Трипсин. Другим неспецифическим средством, довольно эффективно детоксирующим змеиный яд, является трипсин. Так, по данным Hsiung Yü—Liang et al. (1975), трипсин, введенный в место инъекции яда бунгарус предупреждал гибель животных. 100% выживаемости наблюдалось при 10-минутном интервале между введением яда и фермента. Увеличение интервала до 50 мин снижало выживаемость мышей на 50%. В опытах на собаках защитный эффект трипсина наблюдался и при его введении на расстоянии 1—2 см от места инъекции яда.

Следует отметить, что трипсин (или другие протеолитические ферменты) целесообразно использовать при отравлении ядами элапид, поскольку при поражении ядами гадюк (характеризующимися высокой протеазной активностью) он может усугубить тяжесть местной картины отравления.

Искусственное дыхание. Нарушение функций внешнего дыхания является одной из характерных черт действия яда кобры. В связи с этим в острых опытах на кроликах нами была изучена роль искусственного дыхания в продлении жизни экспериментальных животных. О функциональном состоянии центральной нервной системы судили по ЭЭГ, отводимой от сенсомоторных областей коры больших полушарий кроликов. Подкожное введение яда кобры (1,5 мг/кг) вызывало у животных появление на ЭЭГ характерных периодов изменений биоэлектрической активности мозга. На фоне второго периода изменений ЭЭГ и резкого нарушения дыхания производили быструю (в течение 3—4 мин) трахеостомию и подключали животное к аппарату искусственного дыхания (рис. 37). Эта процедура приводила к частичной нормализации спонтанной ЭЭГ.

Интересно отметить, что в этот период временное отключение искусственного дыхания стимулирует появление у животного собственных отдельных дыхательных движений. Однако эти дыхательные движения были слабыми и нерегулярными и не могли обеспечить адекватную вентиляцию легких. В результате вновь наступает угнетение биоэлектрической активности мозга. Вторичное включение искусственного дыхания временно



Р и с. 37. Восстановление биоэлектрической активности головного мозга, отравленного ядом кобры кролика, при переводе на искусственное дыхание. А—Д—1—3 — ЭЭГ сенсомоторных областей коры; 4 — запись дыхания. А — запись ЭЭГ и дыхания до введения яда, Б — через 2 ч после подкожного введения яда в дозе 1,8 мг/кг. В — включение искусственного дыхания (отмечено стрелкой), Г — выключение искусственного дыхания и появление собственных дыхательных движений, Д — повторное включение искусственного дыхания.

нормализует ЭЭГ (см. рис. 37). Однако через 3—4 ч, несмотря на продолжающееся использование искусственного дыхания, депрессия ЭЭГ углубляется с последующим полным угнетением биоэлектрической активности мозга.

Полученные данные указывают, что использование искусственного дыхания у животных после остановки собственного способствует значительному восстановлению биоэлектрической активности головного мозга и поддерживает ее на определенном уровне в течение нескольких часов. В связи с этим искусственное дыхание может быть успешно применено как одна из мер помощи при транспортировке пострадавших до стационара.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема змеиных ядов уже давно стала общебиологической. Особенно возрос интерес к этой проблеме в последние годы, когда из змеиных ядов были выделены вещества, которые стали использоваться как инструменты в молекулярно-биологических и других исследованиях. В июле 1975 г. в Хельсинки состоялся VI Международный фармакологический конгресс. На этом конгрессе подчеркивалось, что значительные успехи в исследовании молекулярной организации ионных каналов хеморецептивных и электровозбудимых мембран объясняется тем, что из змеиных и других ядов животного происхождения были выделены нейротоксины, избирательно блокирующие те или иные молекулярные структуры (α -бунгаротоксин, нейротоксин кобры и др.). С помощью этих веществ впервые удалось выделить ряд рецепторных белков в очищенной и связанной с мембраной формах и сделать их доступными для последующего изучения. На наш взгляд, это является одним из ярких примеров возможностей многостороннего использования ядов змей и их компонентов для анализа организации и функционирования биологических систем.

Успехи в области аналитического изучения змеиных ядов (биохимические аспекты) и выяснение природы действия некоторых биологически активных фракций на

изолированные органы не снимают с повестки дня вопроса о механизме действия цельного яда на целостный организм. Критический анализ данных литературы показывает, что во многих случаях противоречивость мнений о природе действия ядов связана с разнообразием применяемых методик, а в ряде случаев, что наиболее важно, с недооценкой биологических и физиологических особенностей в действии конкретного яда на данный вид экспериментальных животных. С другой стороны, вряд ли можно считать правомочным механический перенос данных, полученных при изучении действия отдельных фракций ядов на изолированных органах, на целостный организм, поскольку в последнем случае мы имеем дело с качественно новым уровнем организации физиологических функций, определяющим чрезвычайную сложность развивающейся интегральной картины отравления.

Независимо от природы яда (гематотропный или нейротропный) наблюдаемые изменения при действии токсических доз направлены в конечном итоге на нарушение регуляторных взаимоотношений, лежащих в основе нормального функционирования организма как единого целого. Характер этих изменений и их развитие во времени может быть весьма разнообразным и определяться большим числом факторов (доза и способ введения яда, функциональное состояние организма к моменту введения яда, вид подопытного животного и т. п.). Все это определяет быстроту возникновения и глубину тех или иных изменений, степень их выраженности, а также качественный характер самого нарушения.

Мы полагаем, что влияние нейротропных змеиных ядов (яд кобры и др.) на разные звенья центральной нервной системы не является случайным, а представляет собой результат длительного эволюционного развития. В процессе естественных взаимоотношений в природе ядовитые животные используют свои яды для защиты и нападения. Нетрудно представить, что, для того, чтобы быстро обездвижить или убить свою жертву или своего врага, необходимо прежде всего вывести из строя основную интегрирующую систему организма, какой является центральная нервная система. Поэтому в процессе эволюции яды совершенствовались в направлении наиболее эффективного поражения нервной системы и приобрели способность наносить удар по нервным центрам (дыхательный центр и др.), что приводит

ло к наибольшему дезинтегрирующему действию. В процессе естественного отбора в ядах сформировались вещества, обладающие высокой биологической активностью и специфически воздействующие на нервную ткань, а также мощные ферментные системы, облегчающие распространение активных начал ядов (в большинстве своем полипептидов) и обеспечивающих их проникновение через оболочки и клеточные мембраны. Совместные действия всех биологически активных компонентов яда приводят к дезинтеграции метаболических процессов и снижению тем самым функциональных возможностей нервных клеток. Дезинтегрирующее действие ядов вызывает истощение энергетических ресурсов клетки и общее снижение уровня метаболизма, связанного с осуществлением процесса возбуждения. Нейротоксическое действие змеиных ядов в сочетании с их способностью поражать систему крови и кровообращения вызывает процессы дезинтеграции на уровне целого организма и может привести его к гибели.

Сопоставление результатов опытов с инъекциями ядов в кровоток и введением в перфузат в условиях выключенной нервной и гуморальной регуляции показывает, что сердце теплокровных и холоднокровных животных является весьма устойчивым к отравляющему действию токсических доз. Нарушения деятельности сердца не играют решающей роли в развитии смертельного отравления и являются вторичными, зависящими от нарушения функций центральной нервной системы. При введении ядов змей в организм конечный уровень функционирования сердца зависит главным образом от того, насколько нарушено взаимодействие центральных и периферических регуляторных механизмов.

При развитии отравления нейротоксические яды прежде всего блокируют восходящие активирующие влияния, а затем уже наступает угнетение деятельности специфических систем. Нам кажется, что эти материалы надо учитывать при разработке мероприятий комплексной неспецифической терапии. Для определения глубины интоксикации может быть использован метод электроэнцефалографии, который позволяет судить о степени нарушения функционального состояния различных отделов мозга. Наряду с этими изменениями, которые характеризуются появлением определенной периодичности в активности мозга, наблюдается резкое нарушение ритмичности дыхания и величины его ампли-

туды. Эти нарушения коррелируют с изменениями биопотенциалов в коре головного мозга. Использование искусственного дыхания у животных после остановки собственного способствует восстановлению биоэлектрической активности центральной нервной системы и поддерживает ее на достаточно оптимальном уровне в течение нескольких часов. В связи с этим искусственное дыхание можно рекомендовать применять как одну из мер помощи до поступления пострадавших в стационар. Более того некоторая гипервентиляция легких может способствовать появлению собственного дыхания спустя довольно длительное время после его прекращения.

Применение метода регистрации биоэлектрических потенциалов коры головного мозга у пострадавших также может позволить, как нам кажется, правильно и своевременно использовать те или иные медикаментозные средства в зависимости от степени поражения центральной нервной системы. В настоящее время этот важнейший вопрос еще не разрешен.

В связи с успехами экспериментального и клинического изучения ядов змей терапия при змеиных укусах за последнее время стала более эффективной. В настоящее время наряду со специфической серотерапией большое значение придается использованию различных неспецифических средств. Их применение должно быть в каждом конкретном случае строго индивидуальным. Безусловно, вопрос о специфической и неспецифической терапии змеиных укусов нуждается в дальнейших исследованиях.

Не менее важным и перспективным представляется экспериментальное и клиническое изучение лечебного применения змеиных ядов и их препаратов. Дальнейшие успехи в расшифровке химического состава и механизмов действия отдельных компонентов ядов змей являются необходимым условием для разработки теоретических основ использования этих веществ с лечебными целями. Уникальные химические свойства офидиотоксинов могут позволить создать на их основе уже в ближайшем будущем новые лекарственные средства. Змеиные яды — это одна из кладовых природы, сокровища которой нужно беречь, всячески охраняя ядовитых змей от истребления.



ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Аавиксаар А. А., Устаб М. Ацетилхолинэстераза яда кобры. Кинетическая характеристика в реакциях с субстратами.— В кн.: 3-й Всесоюзный биохимический съезд. Реф. науч. сообщ. I. Рига, 1974, с. 48.

Абидов А. А., Сирияшин И. И., Лисоченко Л. Г. и др. Получение сыворотки, нейтрализующей яд среднеазиатской кобры.— В кн.: Вакцины и сыворотки. Материалы по производству. Вып. 20, М., 1973, с. 49—51.

Абуладзе Г. В., Гилянский М. А., Ильющенок Р. Ю. Роль холинэргических механизмов в генезе некоторых корковых ответов.— «Нейрофизиология», 1970, т. 2, № 4, с. 406—409.

Адрианов О. С., Полякова А. Г. Особенности связей вентробазального комплекса таламуса с теменной и соматосенсорной областями коры мозга кошки.— «Журн. высш. нерв. деят.», 1972, т. 22, в. 5, с. 1039—1045.

Алмоева Д. А. К анализу фармакологического действия новокана и продуктов его гидролиза.— «Бюлл. экспер. биол. и мед.», 1951, т. 32, № 3, с. 216—221.

Алюхин Ю. С., Антонов Л. М., Гостева С. В. Потребление кислорода мозгом при гипоксической гипоксии.— «Физиологический журнал СССР», 1974, № 9, с. 1376—1381.

Анна-Гельдыева А. Г. Изменение условнорефлекторной деятельности и хрониксии у животных под влиянием змеяного яда.— «Труды Туркменского гос. мед. ин-та», 1964, т. XII, в. I, с. 107—110.

Анохин П. К. Нейрофизиологические основы электрической активности коры головного мозга.— В кн.: Современные проблемы электрофизиологических исследований нервной системы. М., «Медицина», 1964, с. 132—163.

Артемов Н. М., Горячев Ю. В., Лебедев О. Н., Сте-

панов А. С. Влияние ядов пчелы и кобры на нейромышечный аппарат кошки.— «Научн. докл. высш. школы. Биол. науки», 1964, № 3, с. 54—61.

Атясов Н. И. Применение внутрикостной местной новокаиновой блокады при укусах змей.— «Советская медицина», 1957, № 4, с. 116.

Ахундов А. Выделение протениназы из яда среднеазиатской гюрзы и изучение некоторых ее свойств. Автореферат канд. дисс. Ташкент, 1970.

Ахундов А. Протеолитические ферменты ядов среднеазиатских змей.— В кн.: Вопросы герпетологии. Л., «Наука», 1973.

Ахундов А. Некоторые физико-химические и биологические свойства протениназы яда среднеазиатской гюрзы.— «Узб. биол. журн.», 1974, № 2, с. 75—76.

Ахундов А., Сахибов Д. Н. Специфичность протеаз яда среднеазиатской гюрзы.— В кн.: Ядовитые животные Средней Азии и их яды (Материалы Среднеазиат. конф. 1—3 октября 1968). Ташкент, 1970, с. 205.

Банников А. Г., Дроздов Н. Н. Ядовитые змеи в опасности.— «Природа», 1967, № 4, с. 81—86.

Баркаган З. С. Диагностика, клиника и лечение отравлений ядами змей и членистоногих Средней Азии. Докт. дисс., Барнаул, 1963.

Баркаган З. С. Клинико-экспериментальный анализ некоторых узловых вопросов патогенеза и терапии отравлений ядами гадюк.— В кн.: Вопросы герпетологии. Л., 1964.

Баркаган З. С. Биохимический состав и лечебные свойства змеяного яда.— «Природа», 1965, № 8, с. 46—51.

Баркаган З. С. Токсические начала змеяных ядов и патогенетические механизмы их действия.— В кн.: Вопросы герпетологии. Л., «Наука», 1973, с. 27—29.

Баркаган З. С., Мительман Л. Ш. О влиянии ядов среднеазиатских змей на свертывающую систему крови.— В кн.: Проблемы гематологии и переливания крови. Барнаул, 1966, с. 49.

Баркаган З. С., Перфильев П. П. Ядовитые змеи и их яды. Барнаул, «Алтайское книжн. изд.», 1967.

Баркаган З. С., Писанова А. А. Экспериментальные данные об изменениях свертываемости и морфологического состава крови при интоксикации ядом гюрзы.— «Тр. Тадж. ГМИ им. Авиценны», Душанбе, 1957, т. 28, с. 121.

Баркаган З. С., Полушкин Б. В. О значении гемокоагуляции в механизме интоксикации змеяным ядом.— «Патол., физиол. и экспериментальная терапия», 1960, т. 4, № 2, с. 48—54.

Баркаган З. С., Фузайлов И. О стабильности свертывающего действия яда гюрзы на кровь.— «Тр. Сталинаб. мед. ин-та», 1956, т. 18, в. 2, с. 19—24.

Баркаган З. С., Мительман Л. Ш., Ягодкин С. И. Новый антикоагулянт из яда среднеазиатской кобры.— В кн.: Вопросы гематологии и иммунопатологии. Душанбе, 1967, с. 194—196.

Баркаган З. С., Суховеева Е. Я., Шевченко В. И. Итоги и перспективы применения змеяных ядов в распознавании нарушений в свертывающей системе крови.— В кн.: Вопросы герпетологии. III Всесоюз. герпетологическая конференция. Л., 1973, с. 30—31.

Баркаган З. С., Вальцева И. А., Мительман Л. Ш., Талызин Ф. Ф., Ягодкин С. И. Антикоагулирующие и ток-

- сические свойства яда среднеазиатской кобры. — «Изв. АН СССР, сер. биол.», 1967, № 1, с. 116—124.
- Батуев А. С., Пирогов А. А. Нейрохимический анализ первичного ответа на световое раздражение у кошек под нембуталовым наркозом. — «Физиол. журн. СССР», 1970, т. 56, № 3, с. 297—302.
- Батян Н. П., Буравская Т. М., Капранов К. В. Тяжелая интоксикация вследствие применения препаратов змеяного яда. — «Врачебное дело», 1966, № 8, с. 121—122.
- Беледа Р. В. К вопросу о лечении укусов змей новоканниновой блокадой. — «Сов. медицина», 1958, № 5, с. 117.
- Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
- Белюсов Н. К., Чубур А. П. Лечение эпилепсии змеяного ядом (кобротоксином). — «Тр. Сталинабад. мед. ин-та», 1950, т. 5, с. 359—362.
- Бердыева А. Т. Влияние ядов среднеазиатских змей гюрзы и кобры на проницаемость капилляров внутренних органов. Канд. дисс., Ашхабад, 1960.
- Бердыева А. Т. Изучение проницаемости кровеносных капилляров при отравлении змеяным ядом методом кожно-трипановой пробы. — «Известия АН ТССР», сер. биол., 1962, № 5.
- Бердыева А. Т. Морфофункциональные изменения при интоксикации ядами среднеазиатских змей — гюрзы и кобры в эксперименте. Автореф. докт. дис., Ашхабад, 1971.
- Бердыева А. Т. К патогенезу интоксикации ядами среднеазиатских змей гюрзы и кобры. Ашхабад, «Ылым», 1972.
- Бердыева А. Т. Змеяные яды, их токсическое действие и меры оказания помощи при укусах змей. Ашхабад, «Ылым», 1974.
- Билецкий Д. Ф. Применение новоканниновой блокады при укусах змей. — «Врачебное дело», 1954, № 8, с. 755—756.
- Богданов О. П. Экология пресмыкающихся Средней Азии. Ташкент, «Наука», 1965.
- Богданов О. П., Ишунин Т. И., Шепилов С. А. Гибель домашних животных от ядовитых змей. — В кн.: Вопросы герпетологии и токсикологии змеяных ядов. Ташкент, «Наука», 1966, с. 37—39.
- Вальцева И. А. Об изменении биоэлектрической активности коры головного мозга при действии яда кобры. — «Докл. АН СССР», 1961, т. 141, № 1, с. 244—247.
- Вальцева И. А. О действии нейротропных и геморрагических ядов змей на некоторые функциональные системы организма. Автореф. канд. дисс. М., 1963.
- Вальцева И. А. Об изменении функций дыхательного центра при отравлении ядом среднеазиатской кобры. — В кн.: Реактивность. М., 1966, с. 204.
- Вальцева И. А. Патологические особенности действия ядов змей, обитающих на территории СССР, и некоторые вопросы экспериментальной терапии. М., 1969.
- Вальцева И. А., Липахин В. К., Иваненко Л. С. О влиянии яда среднеазиатской кобры на мионевральные синапсы дыхательной мускулатуры. — В кн.: Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических процессов. М., 1974, с. 40—42.
- Вальцева И. А., Павловский Е. Н., Талызин Ф. Ф. О действии яда змей на сердце лягушки. — «Докл. АН СССР», 1961, т. 140, № 4, с. 956—959.
- Вальцева И. А., Павловский Е. Н., Талызин Ф. Ф. О действии яда кобры на центральную нервную систему. — «Докл. АН СССР», 1962, т. 145, № 2, с. 469—472.
- Вальцева И. А., Талызин Ф. Ф., Морозов И. А. К патогенезу поражений ядом среднеазиатской кобры. — В кн.: Вопросы герпетологии. Л., 1973, с. 46—48.
- Вальцева И. А., Стрелков Р. Б., Бесстремляная Т. А. и др. Исследование действия антигипоксических средств при поражении организма нейротропным ядом кобры. — В кн.: «Функционально-структурные основы системной деятельности и механизмы пластичности мозга. Вып. 3. М., 1974, с. 280—282.
- Гинтер К. И. Применение новоканниновой блокады при укусах змей. — «Хирургия», 1953, № 12, с. 64—65.
- Давлятов Я. Д. Электрофоретическое фракционирование ядов среднеазиатских змей и сравнительное определение некоторых свойств выделенных фракций. Автореф. канд. дис., Ташкент, 1967.
- Давлятов Я. Д., Крылова Е. С. Изменение биологических свойств ядов среднеазиатских змей. — В кн.: Содержание ядовитых змей Средней Азии в неволе. Ташкент, «ФАН», 1972, с. 163—170.
- Жаворонков А. А. Некоторые данные о патогенезе и морфологии интоксикации ядом гюрзы в эксперименте. — В кн.: Сб. тр. Бюро глав. судебно-мед. экспертизы кафедры судебной медицины Душанбинск. мед. ин-та, 1958, в. 6, с. 171—174.
- Жаворонков А. А. Патоморфологическая характеристика интоксикации ядом гюрзы (*V. lebetina*) в эксперименте. — «Здравоохранение Таджикистана», 1960, № 4, с. 53.
- Завриева Н. И. Сравнительная характеристика коагулянтного действия яда гюрзы *in vivo*, *in vitro*. — «Сообщ. АН Груз. ССР», 1967, т. 48, № 2, с. 473—478.
- Захаров М. Д., Спиридонов В. К. Выделение и антихолинэргические свойства токсинов яда среднеазиатской кобры. — «Известия Сиб. отд. АН СССР», 1974, № 5, в. I, с. 77—80.
- Землянова Н. А. Биологическая оценка действия ядов гюрзы и кобры на позвоночных животных. Автореф. канд. дисс., Ташкент, 1964.
- Землянова Н. А. Влияние ядов гюрзы и кобры на обменные процессы в клетках внутренних органов белых мышей. — В кн.: Вопросы герпетол. и токсикол. Ташкент, «Наука», 1966, с. 47—54.
- Землянова Н. А. Сравнительная характеристика действия яда гюрзы и кобры на представителей разных классов позвоночных. — В кн.: Вопросы герпетологии и токсикологии змеяных ядов. Ташкент, 1966, с. 47—54.
- Зилле Л. Н., Якунин Г. А. Изменение тромбоэластографических показателей свертывания крови у кроликов при действии яда гюрзы (*Vipera lebetina* L.) в онтогенезе. — В кн.: Ядовитые животные Средней Азии и их яды (Материалы среднеазиатской конф. 1—3 октября 1968). Ташкент, 1970, с. 273—275.
- Исхаки Ю. Б. Сравнительная характеристика свертывающего действия яда гюрзы и эфы на плазму крови и метод их стерилизации. — «Тр. мед. ин-та им. Авicenны», 1956, т. 18, в. 2, с. 15—18.

Исхаки Ю. Б. Влияние яда гюрзы на послеоперационное течение при экстирпации небных миндалин. — «Вестник оториноларингологии», 1959, № 5, с. 44—47.

Исхаки Ю. Б., Жавороцков А. А. Яд змеи гюрзы. Душанбе, «Ирфан», 1968.

Калишников В. П. Физиология газообмена у ядовитых змей Средней Азии. — В кн.: Вопросы герпетологии. Т. 1, 1964.

Калинина Т. Е. Сравнительное исследование действия животных ядов на морфологию крови. — «Учен. зап. Горьк. гос. ун-та», 1954, в. 19, с. 27—39.

Каримов З. Н. Влияние яда гюрзы на организм животных и экспериментальное обоснование его применения в медицине. Автореф. канд. дисс., Ташкент, 1971.

Каримов З. Н., Савченко С. С. Действие яда гюрзы на гемолиз кролика и белой крысы. — В кн.: Герпетология. Ташкент, 1965, с. 91—95.

Каримов З. К., Маликов Х. М., Гончаров В. Е., Брушко З. К. Токсикологическая и морфологическая характеристика действия яда среднеазиатской кобры на организм животных. — «Мед. журн. Узб.», 1968, № 5, с. 47—50.

Карпенко В. П., Персианова Л. А. Песчаная эфа. — В кн.: Содержание ядовитых змей Средней Азии в неволе. Ташкент, «Фан», 1972, с. 123—162.

Касенов К. У. Влияние змеиных ядов на иммунологическую реактивность организма. Автореф. докт. дисс., Тарту, 1974.

Касенов К. У., Кунаева С. К. Влияние ядов на перевиваемые опухоли. — «Здравоохранение Казахстана», 1973, № 3, с. 50—51.

Киреева В. Ф. Влияние некоторых животных ядов на фракционный состав белков сыворотки крови крысы. — В кн.: Материалы III Поволжской конф. физиологов, биохимиков и фармакологов. Горький, 1963, с. 210—211.

Киреева В. Ф. Влияние пчелиного яда на белковый состав сыворотки крови и проницаемость кровеносных сосудов. Автореф. канд. дисс., Горький, 1968.

Козлова С. С. О цитохимических изменениях в почках экспериментальных животных в ранние сроки интоксикации ядом гюрзы. — В кн.: Ядовитые животные Средней Азии и их яды. Ташкент, 1970а, с. 285—290.

Козлова С. С. Цитохимические исследования проксимальных извитых канальцев почек белых мышей при введении противозмеиной сыворотки антигюрза. — В кн.: Ядовитые животные Средней Азии и их яды. Ташкент, 1970б, с. 291—294.

Корнева Н. В. К физиологическому анализу действия пчелиного яда и яда кобры на хеморецепторы. — «Учен. зап. Горьк. ун-та», 1968, в. 90, с. 44—47.

Корнева Н. В. Действие яда кобры на интерорецепторы тонкого кишечника и каротидного синуса. — «Учен. зап. Горьк. ун-та», 1970а, в. 101, с. 131—137.

Корнева Н. В. Физиологический анализ рефлекторного действия некоторых животных ядов. Автореф. канд. дисс., Горький, 1970б.

Корнева Н. В. О рефлекторном действии яда гюрзы. — «Учен. зап. Горьк. ун-та», 1974, в. 1975, с. 72—75.

Коц Я. А., Баркаган З. С. О лечении послеоперационных кровотечений препаратом яда гюрзы. — «Вестник оториноларингологии», 1957, № 5, с. 97—101.

Коц Я. А., Баркаган З. С. К обоснованию применения змеиных ядов в отоларингологии. — «Тр. Душанбинск. мед. ин-та им. Авиценны», 1956, т. 18, с. 13.

Крылов В. Н. Физиологический анализ кардиотропного действия некоторых животных ядов. Автореф. канд. дисс., Горький, 1974.

Крылов В. Н., Егоров В. В. Действие ядов кобры (*Naja naja oxiana*) и гюрзы (*Vipera lebetina turanica* C) на изолированное сердце кошки. — «Учен. зап. Горьк. ун-та», сер. биол., 1974, в. 175, с. 85—90.

Крылов В. Н., Орлов Б. П., Егоров В. В. Действие некоторых животных ядов на изолированное сердце кошки. — «Учен. зап. Горьк. ун-та», 1971, в. 139, с. 134—137.

Крылова Е. С. Изучение тромбопластических и геморагических активностей электрофоретических фракций яда гюрзы. — В кн.: Труды I-й конференции биохимиков Средней Азии и Казахстана, Ташкент, 1967.

Крылова Е. С. Выделение и некоторая характеристика коагулирующего фактора из яда среднеазиатской гюрзы (*Vipera lebetina*). Автореф. канд. дисс., Ташкент, 1970.

Кулигина Л. Д., Копылова Г. Н., Удельнов М. Г. О характере влияния внутрисердечной нервной системы на ритмику сердца. — «Научн. докл. высш. школы», Биол. науки, 1970, № 9, с. 35—39.

Кучкаров К. Исследование низкомолекулярных компонентов яда среднеазиатской кобры. Автореф. канд. дисс., Ташкент, 1971.

Лукомская Н. Я., Магазаник Л. Г. Блокирующее действие полипептидов змеиного яда на холинорецептивные мембраны речной миоты *Lampetra fluviatilis*. — «Эволюцион. биохим. и физиол.», 1974, № 5, с. 524—526.

Магазаник Л. Г., Выскочил Ф. Механизм действия нейротоксина змеиного яда. — «Эволюц. биохим. и физиол.», 1972, т. 8, № 5, с. 555—557.

Магазаник Л. Г., Потапова Н. Н. Особенности блокирующего действия полипептидов змеиного яда на холинэргические механизмы спинной мышцы лягушки. — «Бюлл. эксп. биол. мед.», 1975, т. 79, № 1, с. 39—41.

Магазаник Л. Г., Иванов А. Я., Лукомская Н. Я. Исследование действия полипептидов змеиного яда на холинорецепцию изолированного симпатического ганглия кролика. — «Нейрофизиология», 1974, т. 6, № 6, с. 652—654.

Магазаник Л. Г., Лукомская Н. Я., Федоров В. В., Потапова Н. Н., Сметков В. А. Влияние полипептидов змеиного яда на холинорецептивные мембраны морских беспозвоночных. — «Журн. эволюцион. биох. и физиол.», 1974, № 4, с. 411—412.

Майзелс М. Я. Гемато-энцефалический барьер и его регуляция. М., «Медицина», 1973.

Макеев В. М. Получение яда от среднеазиатской кобры. — В кн.: Ядовитые животные Средней Азии и их яды. Ташкент, 1970, с. 119—123.

Маликов М. О химическом составе ядов змей. — В кн.: Экология и биология животных Узбекистана. Ташкент, 1969, с. 3—5.

Маликов М. Взаимосвязь токсичности и ферментативной активности яда змей. Автореф. канд. дисс., Ташкент, 1971.

Мительман Л. М. Сравнительные данные о влиянии на процесс свертывания крови ядов разных змей. — В кн.: Вопросы гематологии радиобиол. и биол. действия магнитных полей. Томск, 1965, с. 299—302.

Мительман Л. М. О действии яда среднеазиатской кобры (*Naja oxiana*) на систему свертывания крови. — «Бюлл. эксперим. биол. и мед.», 1966, т. 62, № 9, с. 69—71.

Мительман Л. М. Результаты лабораторного испытания свертывающей крови препарата из яда гюрзы лебетокса. — В кн.: Герпетология Средней Азии, Ташкент, «Фан», 1968, с. 108—112.

Михельсон М. Я., Савинский Я. Р. Противосудорожное действие бензимидазола и ганглирола. — «Фармакол. и токсикол.», 1955, т. 18, в. 3, с. 28—33.

Монаков Н. З. Ядовитые змеи и насекомые Таджикистана и первая помощь при укусах. Душанбе, 1953.

Морозов В. И. Применение змеиных ядов в комплексной терапии больных эпилепсией. Автореф. канд. дисс., 1967.

Морозов В. И. Применение змеиных ядов в комплексном лечении больных эпилепсией. Л., «Наука», 1970.

Нигматов З. Холинэстераза, галауронидаза и фосфатазы ядов змей. Автореф. канд. дисс., Ташкент, 1973.

Нигматов З., Сорокин В. М. Выделение холинэстеразы из яда среднеазиатской кобры. — «Узб. биол. журн.», 1972, № 6, с. 15—17.

Нинганходжаева С. А., Сорокин В. М., Юкельсон Л. Я. Кошечья аминокислота токсинов яда среднеазиатской кобры. — «Узб. биол. журн.», 1971, № 6, с. 61—62.

Омаров Ш. М. Антикоагулирующие свойства пчелиного яда и яда кобры. — «Науч. докл. высш. шк.», сер. биол., 1969, № 1, с. 41—44.

Омаров Ш. М. Влияние пчелиного яда и яда кобры на фибриноген и фибринолитическую активность крови. — В кн.: Механизмы действия биологически активных веществ. — «Учен. зап. Горьк. ун-та», 1970, в. 101, с. 122—125.

Омаров Ш. М. К вопросу о механизме действия яда кобры на свертывающую систему крови. — В кн.: Механизмы действия биологически активных веществ. — «Учен. зап. Горьк. ун-та», 1974, т. 3, в. 175, с. 91—98.

Орлов Б. Н. Изменение суммации и времени рефлекса под влиянием животных ядов. — В кн.: Матер. III Поволжской конф. физиологов, биохимиков и фармакологов. Горький, 1963, с. 114—116.

Орлов Б. Н. Биоэлектрическая активность коры головного мозга при отравлении некоторыми животными ядами. — «Докл. АН СССР», 1964 а, т. 154, № 1, с. 233—235.

Орлов Б. Н. Действие животных ядов на процессы возбуждения и торможения при эпилептиформной реакции у крыс. — «Науч. докл. высш. шк.», биол. науки, 1964, № 2, с. 80—84.

Орлов Б. Н. О физиологических механизмах нейротоксического действия яда кобры. — В кн.: Яды змей и пчел в биологии и медицине. Горький, 1967, с. 71—78.

Орлов Б. Н. О деполаризующем действии животных ядов. — В кн.: Механизмы действия биологически активных веществ. Горький, 1970, с. 197—204.

Орлов Б. Н. К вопросу о противосудорожном действии яда кобры. — В кн.: Механизмы действия биологически активных веществ. 1972, т. 2, с. 14—19.

Орлов Б. Н. Физиологический анализ нейротропных свойств животных ядов. Автореф. докт. дисс., Саратов, 1972.

Орлов Б. Н. Избирательные нейрохимические механизмы деятельности нейрона. — В кн.: Системный анализ интегративной деятельности нейрона. М., «Наука», 1974, с. 20—31.

Орлов Б. Н. Современные аспекты экспериментального изучения змеиных ядов (обзор). — В кн.: Механизмы действия зоотоксинов. Горький, 1976, с. 5—52.

Орлов Б. Н., Аратен С. М. Влияние ионов кальция на развитие угнетающего действия яда кобры на нервный ствол. — В кн.: Механизмы действия биологически активных веществ. Горький, 1972, т. 2, с. 40—43.

Орлов Б. Н., Гелашвили Д. Б. Влияние пчелиного яда и яда кобры на первичные корковые ответы. — В кн.: Механизмы действия биологически активных веществ. Горький, 1970, т. 1, с. 146—152.

Орлов Б. Н., Гелашвили Д. Б. К вопросу о центральных механизмах нейротропного действия яда кобры. — В кн.: Механизмы действия биологически активных веществ. Горький, 1972, т. 2, с. 20—32.

Орлов Б. Н., Гелашвили Д. Б. Анализ нарушений функционального состояния различных отделов центральной нервной системы при действии яда кобры. — «Науч. докл. высш. школы», биол. науки, 1975, № 8, с. 30—35.

Орлов Б. Н., Гелашвили Д. Б. Яды змей как инструменты в биологических и медицинских исследованиях. — В кн.: Вопросы герпетологии. Л., «Наука», 1977, с. 162—163.

Орлов Б. Н., Корнева Н. В. К анализу реакций сердечно-сосудистой системы и дыхания при внутривенном введении некоторых животных ядов. — «Учен. зап. Горьк. ун-та», сер. биол., 1968, в. 90, с. 48—51.

Орлов Б. Н., Корнева Н. В. О влиянии пчелиного яда на каротидные хеморецепторы. — «Науч. докл. высш. школы», биол. науки, 1969, № 2, с. 42—45.

Орлов Б. Н., Корнева Н. В. К вопросу о механизме действия яда кобры на сердечно-сосудистую систему. — В кн.: Экспериментальная и возрастная кардиология. Ч. 2. Владимир, 1971, с. 205—207.

Орлов Б. Н., Крылов В. Н. К вопросу о нарушениях в деятельности сердца теплокровных животных при отравлении ядом кобры. — В кн.: Механизмы действия биологически активных веществ. Горький, 1972, с. 167—174.

Орлов Б. Н., Мандель В. Л. Действие яда кобры на эпилептиформную реакцию у крыс. — В кн.: Материалы III Поволжской конференции физиологов, биохимиков и фармакологов. Горький, 1963, с. 116—117.

Орлов Б. Н., Асафова Н. Н., Гелашвили Д. Б. Исследование центральных противосудорожных свойств ядов пчелы и кобры на модели никотиновых и ареколиновых гиперкинезов. — В кн.: Механизмы действия биологически активных веществ. Горький, 1974, т. 3, с. 103—106.

Орлов Б. Н., Гелашвили Д. Б., Быков В. С. Влияние пчелиного яда и яда кобры на проведение возбуждения в целом

первом стволе. — «Учен. зап. Горьк. ун-та», сер. биол., 1968, в. 84, с. 100—103.

Орлов Б. Н., Черепнов В. Л., Нищик А. М. Действие яда кобры на структуру нерва лягушки. — «Учен. зап. Горьк. ун-та», сер. биол., 1972, в. 140, с. 52—55.

Павловский Е. Н. Ядовитые животные Средней Азии. Сталинобад, 1950.

Павловский Е. Н., Пчелкина А. А., Талызин Ф. Ф., Талызин Ф. Ф. Длительность сохранения токсических свойств яда индийской кобры. — «Докл. АН СССР», 1963, т. 150, № 2, с. 428—429.

Павловский Е. Н., Талызин Ф. Ф., Вальцева И. А., Малахов О. А., Сейфулина К. П. Сравнительная характеристика действия ядов змей бунгаруса (*Bungarus fasciatus*) и кобры (*Naja nigricollis* v. *coeca* Gmel.) на изолированное сердце лягушки. — «Докл. АН СССР», 1965, т. 162, № 1, с. 225—226.

Певзнер Э. А. К вопросу об осложнениях при лечении змеиным ядом. — В кн.: Актуальные вопросы медицины. Киев, «Здоровье», 1966, с. 110—112.

Перфильев П. П. К вопросу об изучении ядовитых животных. — «Труды ВМА», Л., 1958, т. 81, с. 1.

Пигулевский С. В. Ядовитые змеи и первая помощь при их укусах. Л., 1961.

Пигулевский С. В. Ядовитые животные. Л., «Медицина», 1975.

Писанова А. А. Экспериментальные данные о влиянии малых доз яда гюрзы на морфологический состав крови. — «Тр. Таджик. ГМИ им. Авиценны», Душанбе, 1956, в. 18, с. 25.

Погуда А. А. Сыворотки против ядов змей гюрзы, эфы, кобры и методы их стандартизации. Автореф. канд. дисс., М., 1971.

Погуда А. А. Стабильность растворов ядов змей — гюрзы, эфы, кобры при хранении. — «Науч. докл. высш. шк.», биол. науки, 1972, № 3, с. 52—55.

Режабек О. Я. Гистология периферической нервной системы при субокципитальном введении яда кобры. — «Труды Туркменского гос. мед. ин-та», 1950, т. 4, с. 417—423.

Ризаева Ф. Н., Кадыров Э. К., Захидова Ф. Ш. и др. О влиянии яда песчаной эфы на морфофункциональное состояние органов экспериментальных животных. — В кн.: Вопросы герпетологии. Л., «Наука», 1973, с. 155—156.

Рахимов С. И. Об ошибках при лечении змеиных укусов. — «Здравоохран. Таджикистана», 1964, № 3, с. 28—30.

Раявэ О. Л. К фармакологии вивертокса. — «Фармакология и токсикология», 1961, т. 24, № 6, с. 713—719.

Ромашина Л. В., Возная П. М., Гроссе Р., Рахимов М. М., Лузиков В. П. О механизме инaktivации дыхательной цепи фосфолипазой А яда кобры. — «Биохимия», 1972, т. 37, № 6, с. 1204—1209.

Сахибов Д. Н., Туракулов Я. Х. Биологически активные компоненты змеиных ядов. — В кн.: Ядовитые животные Средней Азии и их яды. Ташкент, 1970, с. 191—198.

Сахибов Д. Н., Юкельсон Л. Я. Фосфатидаза А и гиапуронидаза ядов среднеазиатских змей. — В кн.: Герпетология Средней Азии. Ташкент, «Фан», 1968, с. 74—77.

Сахибов Д. Н., Сорокин В. М., Юкельсон Л. Я. Химия и биохимия змеиных ядов. Ташкент, «Фан», 1972.

Сахибов Д. Н., Юкельсон Л. Я., Саттеев Р., Гегельманс А. И. Влияние фракций яда среднеазиатской кобры на окислительное фосфорилирование в митохондриях печени крысы. — «Биохимия», 1974, т. 39, № 2, с. 310—313.

Сергеева Л. П. Физиологический анализ ганглиотического действия некоторых животных ядов. Автореф. канд. дисс., Горький, 1968.

Сергеева Л. П., Хомутов А. Е., Михайлова И. Л. О торможении гепарином ганглиоблокирующего и кардиотоксического действия яда среднеазиатской кобры. — «Науч. докл. высш. школы», биол. науки, 1975, № 8, с. 36—40.

Сорокин В. Н. Нейротоксин яда кобры. — В кн.: Ядовитые животные Средней Азии и их яды. Ташкент, 1970, с. 217—219.

Сорокин В. М., Нигматов З., Юкельсон Л. Я. Фракционирование яда среднеазиатской кобры на сульфотилсефатексе и изучение биологической активности полученных фракций. — «Биохимия», 1972, т. 37, № 1, с. 112—116.

Султанов М. Н. Материалы к изучению укусов ядовитых змей по Нахичеванской АССР. Автореф. канд. дисс., Баку, 1958.

Султанов М. Н. Укусы ядовитых животных. М., «Госмедиздат», 1963.

Султанов М. Н. Лечебное значение змеиного и пчелиного яда. Баку, 1966.

Султанов М. Н. Лечебные свойства змеиного, пчелиного ядов и других продуктов жизнедеятельности пчел. Ашхабад, 1972.

Султанов М. Н. Лечебные свойства малых доз змеиного яда и современное состояние этого вопроса. — В кн.: Вопросы герпетологии. Л., «Наука», 1973, с. 172—173.

Сухих А. П. Аминокислотная последовательность двух нейротоксинов из яда среднеазиатской кобры. Автореф. канд. дисс., Москва, 1975.

Талызин Ф. Ф. Ядовитые животные суши и моря. М., «Знание», 1970.

Талызин Ф. Ф., Вальцева И. А. О поражающем действии яда среднеазиатской кобры на дыхательный центр. — В кн.: Ядовитые животные Средней Азии и их яды. Ташкент, 1970, с. 270—272.

Талызин Ф. Ф., Матвеев К. И., Булатова Т. П. Характеристика действия яда песчаной эфы (*Echis carinatus*) на экспериментальных животных. — В кн.: Вопросы краевой, общей и экспериментальной паразитологии мед. зоологии, 1953, т. 8, с. 207.

Талызин Ф. Ф., Матвеев К. И., Калинин Т. К. и др. Опыт получения сыворотки антигюрза (против яда змей). — В кн.: Вопросы краевой, общей и экспериментальной паразитологии мед. зоологии, 1953, т. 8, с. 199.

Талызин Ф. Ф., Павловский Е. Н., Вальцева И. А., Пчелкина А. А., Юркова И. Б. Об использовании пропиагилата, гепарина и гидрокортизона при отравлении животных ядом гюрзы (*Vipera lebetina* L.). — «Тр. 1-го Моск. мед. ин-та», 1965, № 41, с. 14—17.

Туракулов Я. Х., Морозова В. Ф. Ферментативные активности ядов среднеазиатских змей. — «Докл. АН УзССР», 1964, № 9, с. 52—55.

Туракулов Я. Х., Сахибов Д. Н. Биохимический механизм токсического действия змеиных ядов. — «Науч. тр. Ташкент. ун-та», 1968, в. 334, с. 63—75.

- Туракулов Я. Х., Сахибов Д. Н., Сорокин В. М., Юкельсон Л. Я. Разделение яда среднеазиатской кобры фильтрацией в геле сефадекса и определение биологической активности полученных фракций. — «Биохимия», 1969, т. 34, № 6, с. 1119—1122.
- Туракулов Я. Х., Сорокин В. М., Нишанходжаева С. А., Юкельсон Л. Я. Токсины яда среднеазиатской кобры. — «Биохимия», 1971, т. 36, № 66, с. 1282—1286.
- Чечулин А. С., Шапиро А. М., Вальцева И. А., Талызин Ф. Ф. Некоторые данные о действии яда среднеазиатской кобры на кровь. — «Науч. докл. высш. шк.», биол. науки, 1972, № 7, с. 58—59.
- Чижи И. В. Лечение змеиных укусов. — «Здравоохран. Белоруссии», 1961, № 6, с. 52—54.
- Эйтельберг М. Р. Применение яда гадюки для лечения хронических инфекционных артритов. — «Врачебное дело», 1958, № 3, с. 307—308.
- Юкельсон Л. Я. Выделение фосфолипазы А и очистки некоторых других ферментов из яда среднеазиатской кобры. Автореф. канд. дисс., Ташкент, 1969.
- Юкельсон Л. Я., Садыков Э. С., Сорокин В. М. Прямой гемолитический фактор яда среднеазиатской кобры. — «Узб. биол. журн.», 1973, № 4, с. 12—15.
- Юкельсон Л. Я., Садыков Э. С., Сорокин В. М. Выделение и характеристика прямого гемолитического фактора яда среднеазиатской кобры. — «Биохимия», 1974, т. 39, № 4, с. 816—821.
- Юркова И. Б. Обезвреживающее действие ингибиторов свободнорадикальных реакций на яды змей. — «Тр. 1-го Моск. мед. ин-та», 1965, т. 41, с. 33—35.
- Юсип В. А. Действие яда змей Туркмении на нервную систему и нервномышечный аппарат. — «Тр. Туркмен. мед. ин-та», Ашхабад, 1951, с. 423—432.
- Юсип В. А. Ядовитые животные Туркменистана и меры оказания первой помощи пострадавшим от их укусов. Ашхабад, 1952.
- Якимчук Н. В. Электрокардиографическое исследование сердечной деятельности при отравлении ядами кобры и гюрзы. — «Тр. Туркмен. мед. ин-та», 1960, т. 10, с. 133—143.
- Abraham P. T., Annamma Mathew. Neurotoxic snake-bite leading to respiratory arrest. — «J. Christ. Med. Assoc. India», 1973, vol. 48, N 2, p. 74—75.
- Aharonov Aharon, Gurari Dalia, Fuchs S. Immunochemical characterization of *Naja naja siamensis* toxin and of a chemically modified toxin. — «Eur. J. Biochem.», 1974, vol. 45, N 1, p. 297—303.
- Ahuja M. L., Gurkipal S. Snake Bite in India. — «Ind. J. Med. Res.», 1954, vol. 42, N 4, p. 661—686.
- Aloof-Hirsch S., de Vries A., Bergek A. The direct lytic factor of cobra venoms - purification and chemical characterization. — «Biochem. Biophys. Acta», 1968, vol. 154, p. 53—60.
- Angeletti R. Nerve growth factor (NGF) from snake venom and mouse submaxillary gland: interaction with serum proteins. — «Brain Res.», 1969, vol. 12, p. 234—237.
- Angeletti R., Hogue. Nerve growth factor from cobra venom. — «Prog. Nat. Acad. Sci. USA», 1970, vol. 65, N 3, p. 668—674.
- Arnberg H., Eaker D., Fryklund L., Karlson E. Amino acid sequence of oxiana I. — free main neurotoxin of the venom of *Naja naja oxiana*. — «Biochem. Biophys. Acta», 1974, vol. 359, N 2, 222—232.
- Augustinsson K. B. Comparison between acetylcholinesterase of *Helix* blood and cobra venom I, II — «Acta chem. scand.», 1951, vol. 5, N 695, p. 712—723.
- Bancher W., Rolim R. R., Schwindt F. R. Estudos sobre a fixação eletiva e quantitativa do veneno de *Crotalus durissus terrificus* nos tecidos nervoso, renal, hepático e muscular de *Alusmusculus* Linnaeus, 1758. — «Med. Inst. Butantan», 1973, vol. 37, 139—148.
- Banerjee R. N., Sahni A. L., Chacko K. A. Neostigmine in the treatment of Elapidae bite. In: 4th international symposium on animal, plant and microbial toxins. Tokyo, 1974, p. 35.
- Baxter E. N., Gallichio Neather A. Cross-neutralization by tiger snake (*Notechis scutatus*) antivenene and sea snake (*Enhydrina schistosa*) antivenene against several sea snake venoms. — «Toxicon», 1974, vol. 12, N 3, p. 273—278.
- Bergstein J. M., Michael A. F., Jr. Failure of cobra venom factor to prevent the generalized Schwartzman reaction and loss of renal cortical fibrinolytic activity. — «Amer. J. Pathol.», 1974, vol. 74, N 1, p. 19—28.
- Bhanganada K., Perry J. F. Cardiovascular effects of cobra venom. — «J. Am. Ass.», 1963, vol. 183, N 4, p. 257—259.
- Bhargava V. K., Horton R. W., Meldrum B. S. Long-lasting convulsant effect on the cerebral cortex of *Naja naja* venom. — «Brit. J. Pharm.», 1970, vol. 39, N 2, p. 455—461.
- Bicher H. I., Roth M., Gitter S. Neurotoxic Activity of *Vipera*. — «Med. Pharmacol. exp.», 1966, vol. 14, p. 349—359.
- Bicher H. I., Klibansky C., Shloah J., Gitter S., Vries A. Isolation of three different neurotoxins from Indian cobra (*Naja naja*, venom and the relation on their action to phospholipase A. — «Biochem. Pharmacol.», 1966, vol. 14, p. 1779—1784.
- Boffa M. C., Boffa C. A., Francois J. Effects du venin de *Vipera aspis* sur les facteurs plasmatiques de l'hémostasie. — «C. r. Acad. Sci.», 1970, 270, N 9, p. 1284—1287.
- Bonerjel R. N., Sahni A. L., Chacko K. A. Neostigmine in the treatment of Elapidae bite. — In: «4th Int. Symp. on Animal, Plant and Microbial Toxins». Tokyo, 1974, p. 35.
- Bonilla C. A. Kattlesnake venom protein toxins. Their use in the development of a new experimental model to investigate acute myocardial infarction. — In: «Adv. Automat. Anal. Techn. Int. Congr.», New York, 1972, 9. Tarrytown, N. Y. 1973, p. 93—103.
- Bonta J. L., de Vries-Kraft K., de Vos C. J., Bhargava N. Preventive effect of local heparin administration on microvascular pulmonary hemorrhages induced by cobra venom in mice. — «Eur. J. Pharm.», 1970, vol. 13, N 1, p. 97—102.
- Boquet P. Venins de serpents. 1. Partie. Physiopathologie de l'envénement et propriétés biologiques des venins. — «Toxicon», 1964, vol. 2, p. 5—41.
- Boquet P., Izard J., Ronsseray A. Immunologie. Essai de classification des protéines toxiques extraites des venins de serpents. — «C. R. hebd. Seanc. Acad. Sci.», Paris, 1970, vol. 271, p. 1456.
- Boquet P., Poillux G., Dumarew C., Izard I., Ronsseray A. C. An attempt to classify the toxic proteins of

Elapidae and Hydrophilidae venoms. — «Toxicon», 1973, vol. 11, p. 333—340.

Botes D. P. The amino acid sequence of two toxins from *Naia melanoleuca* venom. — «J. biol. chem.», 1972, vol. 247, p. 2866.

Botes D. P., Strydom D. J., Anderson C. G., Christensen P. H. Snake venom toxins. — «J. biol. chem.», 1971, vol. 246, p. 3132.

Bourillet F. Actions neuromusculaires comparées de la cro-tamine et de la véraltrine. — «Ann. pharm. franc.», 1970, 28, N 9—10, 535—544.

Bovet D., Longo V. The action on nicotine-induced tremors of substance effective in parkinsonism. — «J. Pharmacol.», 1951, vol. 102 (1), p. 22—30.

Braganca B. M. Snake venom. — «Nucl. India», 1971, vol. 9, N 7, p. 2—3.

Braganca B. M., Sambray G. M. Multiple Forms of Cobra venom Phospholipase A. — «Nature» (Engl.), 1967, vol. 216, N 5121, p. 1210—1211.

Brazil O. V., Excell B. J. Action of crotoxin and crotac-tin from the venom of *Crotalus durissus* on the frog neuromuscular junction. — «J. Physiol.» (Lond.), 1971, vol. 212, p. 34—35.

Bremer F., Stoupe N. Discussion du mecanisme de la facilitation reticulaire des potentiels evokes cortic eaux. — «J. de Physiol.», 1959, vol. 51, p. 420—421.

Brockes J., Hall Z. W. Acetylcholine Receptors in Normal and Denervated Rat Diaphragm Muscle. 1. Purification and Interaction with (1^{25}) - α -Bungarotoxin. — «Biochemistry», 1975, vol. 14, N 10, p. 2093—2099.

Brown I. H. Toxicology and pharmacology venoms from poi-sonous snakes. Springfield 3, 1973, Thomas, 184.

Bruthaupt H., Rübbsamen K., Habermann E. Bio-chemistry and pharmacology of the crotoxin complex. Biochemical analysis of crotapotin and the basic *Crotalus* phospholipase A. — «Eur. J. Biochem.», 1974, vol. 49, N 2, p. 333—345.

Bucolova-Orlova T. G., Burstein E. A., Yukel-son L. Ya. Fluorescence of neurotoxins from Middle-Asian cobra venom. — «Biochem. et Biophys. Acta.», 1974, vol. 342, N 2, p. 275—280.

Casale F. F., Patel S. M. Elapid snake bite. A report of two cases. — «Brit. J. Anaesth.», 1974, vol. 46, N 2, p. 162.

Chang C. C. Immunochemical studies on fluorescein-thiocar-bamyl and reduced S-carboxymethylated cobratoxin. — «J. Biochem.», Tokyo, 1970, vol. 67, p. 343.

Chang C. C., Chen T. F., Lee C. Y. Studies of the presyn-aptic effect of β -bungarotoxin on neuromuscular transmission. — «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1973, vol. 184, p. 333—336.

Chang C. C., Chang S. T., Lee C. Y., Wei J. W. Role of cardiotoxin and phospholipase A in the blockade of nerve conduc-tion and depolarization of skeletal muscle induced by cobra venom. — «Brit. J. Pharmacol.», 1972, vol. 44, N 4, p. 752—764.

Chang C. C., Huang M. C. Comparison of the presynaptic actions of botulinum toxin and β -bungarotoxin on neuromuscular transmission. — «Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm.», 1947, vol. 282, p. 129—142.

Chang C. C., Lee C. Y. Isolation of neurotoxin from the venom of *Bungarus multicinctus* and their modes of neuromuscular

blocking action. — «Arch. int. Pharmacodyn. Ther.», 1963, vol. 144, p. 241—257.

Chang C. C., Lee C. Y. Electrophysiological study of neuro-muscular blocking action of cobra neurotoxin. — «Brit. J. Pharmacol. Chemother.», 1966, vol. 28, p. 172—181.

Chang C. C., Yang C. C., Nakai K., Hayshi K. Sta-tus of free aminoacid and carboxygroups in cobrotoxin. — «Biochem. Biophys. Acta», 1971, vol. 251, p. 334—344.

Chang C. C., Yang C. C., Hamaguchi K., Nakai K., Hayshi K. Studies on the status of tyrosyl residues in cobra-toxin. — «Biochem. Biophys. Acta», 1971, vol. 236, p. 164.

Chang C. C., Yang C. C., Kurobe M., Nakai K., Hayshi K. The identification of the special glutamic acid residue essential for activity of cobratoxin. — «Biochem. Biophys. Res. Comm.», 1971, vol. 43, p. 429.

Changeux J.-P., Kaksai M., Lee C. Y. Use of snake ve-nom toxin to characterize the cholinergic receptor protein. — «Proc. Nat. Acad. Sci. USA», 1970, vol. 67, p. 1241—1274.

Cheymol I., Bourillet F., Roch-Arveiller M. Ve-nin de cobra (*Naja naja*) et paralysants neuromusculaires. — «Med. et Pharmacol.», 1966, vol. 14, p. 54—64.

Cheymol I., Bourillet F., Roch-Arveiller M. Acta-ons neuromuscular comparee des venins de trois *Naja*. — «Arch. inter. Pharm. et ther.», 1967, vol. 1, N 170, p. 193.

Cheymol I., Bourillet F., Roch-Arveiller M. Action neuromusculaire comparee dy venin de *Naja nigricollis* et de la-Neuro-toxin qui en est Extraite. — «Arch. inter. Pharmacodyn.», 1971, vol. 192, p. 26—36.

Cheymol I., Bourillet F., Roch-Arveiller M. Venins et toxiques de serpents effects neuromusculaires. — «Actual. Pharme-col. Ser.», 1972, Paris, vol. 25, p. 179—240.

Cheymol I., Bourillet F., Roch-Arveiller M., Thach T. Effects neuromusculaires des venins des deux variétés de *Crotalus durissus terrificus*. — «Arch. inter pharmacodyn. et therap.», 1939, vol. 179, N 1, p. 40—55.

Chou T. C., Lee C. Y. Effect of whole and fractionated cobra venom on sympathetic ganglionic transmission. — «Eur. J. of Pharm.», 1969, vol. 8, p. 326—330.

Cohen M., Sumyk G. B. Cardiovascular and respiratory effects of cobra venom and a venom fraction. — «Toxicon», 1966, vol. 3, N 4, p. 291—295.

Condrea E. Membrane-active polipeptides from snake venom: cardiotoxins and haemocytotoxins. — «Experientia», 1974, vol. 30, N 2, p. 121—129.

Condrea E., Barzilay M., de Vries A. Study of haemolysis in the lethal effect of *Naja naja* venom in the mouse and guinea pig. — «Toxicon», 1969, vol. 7, p. 95—98.

Condrea E., Barsilay M., de Vries A. Action of cobra venom lytic factor on sialic acid-depleted erythrocytes and ghosts. — «Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm.», 1971, vol. 268, N 4, p. 458—461.

Condrea E., de Vries A., Mager J. Hemolysis and splitting of human erythrocyte phospholipids by snake venoms. — «Biochim. Biophys. Acta», 1964, vol. 84, p. 60—73.

Condrea E., Mammou L., Allof S., de Vries A. Susceptibility of erythrocytes of various animal species to the hemo-

lytic and phospholipid apletting action of snake venom. — «Biochim. Biophys. Acta», 1964, vol. 84, p. 365—375.

Condrea E., Rosenberg P. Demonstration of phospholipid splitting as the factor responsible for increased permeability and block of axonal conduction induced by snake venom. 2. Study on squid axons. — «Biochim. Biophys. Acta», 1968, vol. 150, N 2, p. 271—284.

Cooper D., Reich E. Neurotoxin from venom of the cobra *N. n. siamensis*. Purification and radioactive labeling. — «J. Biol. Chem.», 1972, vol. 247, N 10, p. 3008—3013.

Dakey, Lüscher. Actions of some coagulant snake venoms on blood platelets. — «Nature», 1965, vol. 207, N 4998, p. 730—732.

Dameriau B., Lege L., Oldigs H.-D., Vogt W. Histamine release, formation of prostaglandin-like activity (SRS-c) and mast cell degranulation by the direct lytic factor and phospholipase A of cobra venom. — «N.-S. Arch. Pharmacol.», 1975, vol. 287, p. 141—156.

Dedisheim P., Lewis J. A. Fibrinolytic and coagulant activities of certain snake venom and proteases. — «Proc. Soc. exp. Biol.», 1956, vol. 93, p. 10.

Denson K. W. E., Russell F. E., Almargo D., Bishop R. C. Characterization of the coagulant activity of some snake venoms. — «Toxicon», 1972, vol. 10, N 6, p. 557—562.

Dodds W. J., Pickering R. F. The effect of cobra venom factor on hemostasis in guinea pigs. — «Blood», 1972, vol. 40, N 3, p. 400—411.

Dryden W. F., Harvey A. L., Marshall Jan G. Pharmacological studies on the bungarotoxins: an analysis of the site of action of nicotinic agonists. — «Eur. J. Pharmacol.», 1974, vol. 26, N 2, p. 262—267.

Eaker D. Structural nature of pre-synaptic neurotoxins from Australian elapid snake. — In: 4th Inter. Symp. on animal, plant, microbial toxins., Tokyo, 1974, p. 45—50.

Eaker D. L., Porath I. The amino acid sequence of a neurotoxin from *Naja nigricolis* venom. — «Japan J. Microbiol.», 1967, vol. 11, N 4, p. 353—355.

Earl J. E., Excell B. J. The effects of toxic components of *Naja nivea* (Cope cobra) venom on neuromuscular transmission and muscle membrane permeability. — «Comp. Biochem. and Physiol. A.», 1972, vol. 41, N 3, p. 597—615.

Eteravic V. A., Hebert M. O., Hanley M. R. The lethality and spectroscopic properties of toxins from *Bungarus multicinctus* venom. — «Toxicon», 1975, vol. 13, N 1, p. 37—48.

Follane K., Sampol J., Muratore R. Etude chez le chien de l'effet defibrinant de la FT1150. — «C. r. Soc. biol.», 1972, vol. 166, N 10, p. 1341—1345.

Forbes C. D., Turpie A. G., McNicol G. P. Enhancement of the activity of optimum concentrations of urokinase by the venom of *Echis carinata*. — «Nature», 1966, vol. 211, N 5052, p. 989—990.

Fouad K., Ibrahim Alou-el-Naga. Effect of cobra venom on leucocytes. — «Amer. J. Physiol.», 1958, vol. 193, N 1, p. 86—88.

Fraenkel-Conrat H., Singer B. Fractionation and composition of Crotoxin. — «Arch. Biochem.», 1956, vol. 60, p. 64—73.

Francois I. I. Snake venom toxins. The amino acid sequen-

ces of three toxins from *Naja haja annulifera* (Egyptian cobra venom). — «H. S. Z. Physiol. Chem.», 1975, Bd. 356, S. 53—72.

Fryklund L. Sequence homology in snake venom proteins. — «Acta Univ. Upsal. Abstn. Uppsala Diss. Fac. Sci.», 1973, p. 233.

Fryklund L., Eaker D. Complete amino acid sequence of a nonneurotoxic hemolytic protein from the venom of *Haemachatus haemachates* (african Ringhals cobra). — «Biochemistry», 1973, vol. 12, p. 661—667.

Fryklund L., Eaker D., Karlsson E. Amino acid sequence of the two principal neurotoxins of *Enhydrina schistosa* venom. — «Biochemistry», 1972, vol. 11, N 24, p. 4633—4640.

Fukuyama T., Sanai Y. Local necrosis induced by cobra *Naja naja atra* venom. — «Jap. J. Med. Sci. Biol.», 1972, vol. 25, N 3, p. 211—214.

Gauthier C., Parma M., Zancetti A. Effect of electrocortical arousal upon development and configuration of specific evoked potentials. — «EEG Clin. Neurophysiol.», 1956, vol. 8, p. 237—243.

Gerlich N. Die Bestimmung der zentralnervösen Wirkung des Bienengiftes und des Giftes des *Lachesis jararaca*. — «Arch. exp. Path. Pharmacol.», 1950, vol. 211, p. 97—101.

Gitter S., De Vries A., Kochwa S. Recent studies on the venom of *Vipera xantina palestinae*. — «Israel. Med. J.», 1959, vol. 18, N 1—2, p. 10—21.

Gitter S., Kochwa S., Danon D., De Vries A. Disk-sphere transformation and inhibition of rouleaux formation and of sedimentation of human red blood cells induced by *Vipera xantina palestinae* venom. — «Arch. Inter. Pharmacodyn. et Ther.», 1959, vol. 118, N 3—4, p. 350.

Glenn J. L., Straight R., Snyder C. C. Yield of venom obtained from *Crotalus atrox* by electrical stimulation. — «Toxicon», 1972, vol. 10, N 6, p. 575—579.

Gode G. R., Tandon G. C. Role of artificial ventilation in experimental cobra envenomation in the dog. — «Brit. J. Anaesth.», 1968, vol. 40, N 11, p. 850—852.

Grishin E. V., Sukhikh A. P., Adamovich T. B., Ovchinnikov Ju. A., Jukelson L. Ja. The isolation and sequence determination of a cytotoxin from the venom of the Middleasian cobra *Naja naja oxiana*. — «FEBS Lett.», 1974, vol. 48, N 2, p. 179—183.

Grishin E. V., Sukhikh A. P., Lukyanchuk N. N., Slobodyan L. N., Lipkin V. M., Ovchinnikov Yu. A., Sorokin V. M. Amino acid sequence of neurotoxin 2 from *Naja naja oxiana* venom. — «FEBS Lett.», 1973, vol. 36, N 1, p. 77—78.

Grishin E. V., Sukhikh A. P., Slobodyan L. N., Ovchinnikov Yu. A., Sorokin V. M. Amino acid sequence of neurotoxin 1 from *Naja naja oxiana* venom. — «FEBS Lett.», 1974, vol. 45, N 1, p. 118—120.

Gul G., Khara J. S., Smith A. D. Hemolysis of washed human red cells various snake venoms in the presence of albumin and Ca^{++} . — «Toxicon», 1974, vol. 12, N 3, p. 311—315.

Habermann E. Hemmung der oxydativen Phosphorylierung durch tierische Gifte. — «Naturwissensch.», 1954, Bd. 41, N 18, S. 429—430.

Habermann E. Über die Wirkung tierischer Gifte auf Erythrocyten. — «Z. ges. exptl. Med.», 1958, Bd. 129, N 5, S. 436—464.

Habermann E. Biochemie, pharmakologie und toxicologie von Hymenopteregiften. — «Rev. Physiol. Biochem. Exp. Pharmacol.», 1968, vol. 60, S. 220—325.

Habermann E., Rübtsamen K. Biochemical and pharmacological analysis of the so-called crotoxin. — In: *Toxins Anim. and Plant Origin*, vol. 1, New York, 1971, p. 333—341.

Habermann E., Walch P., Breithaupt H. Biochemistry and Pharmacology of the crotoxin complex. 2. — «Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.», 1972, vol. 273, N 4, 313—330.

Hadidian Z. The action of venom and proteolytic enzymes on the nonspecific inhibitor of hyaluronidase. — «J. Gen. Physiol.», 1952, vol. 36, p. 361.

Hahn H. P., Honnegger C. G. Animal neurotoxins in neurobiological research. — «Experientia», 1974, vol. 30, N 1, p. 2—7.

Harris J. B., Johnson M. A., Karlsson E. Pathological responses of rat skeletal muscle to a single subcutaneous injection of a toxin isolated from the venom of the Australian tiger snake, *Notechis scutatus scutatus*. — «Clin. and Exp. Pharmacol. and Physiol.», 1975, vol. 2, N 5, p. 383—404.

Hauort J., Majre M., Sussmann A., Bargetz J. P. The major lethal neurotoxin of the venom of *Naja naja philippinensis*. — «Int. J. Peptide and Protein Res.», 1974, vol. 6, N 4, p. 201—222.

Hendon R. A., Fraenkel-Conrat H. L. Biological roles of the two components of crotoxin. — «Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)», 1971, vol. 68, p. 1560—1563.

Homma M., Tu A. T. Morphology of local tissue damage in experimental snake envenomation. — «Brit. J. Exp. Path.», 1971, vol. 52, N 5, p. 538—542.

Horsten J., Hendon R. A., Fraenkel-Conrat H. The active components of crotoxin. — «Biochem. and Biophys. Res. Comm.», 1972, vol. 46, N 3, p. 1042—1047.

Hsiung Vü-liang, Tsou Juchin, Hou Yiti, Liu Tz'uchüan, Chou Hsingliang, Li Ching-yen. Experimental studies on curing elapid bite with trypsin. — «Ужуро кроч», *Sci sinica* 1975, vol. 18, N 3, p. 396—405.

Huang I. S., Ling K. H. Tritiation of cobrotoxin. — «Toxicol.», 1974, vol. 12, N 4, p. 435—437.

Huang I. S., Liu S. S., Ling K. H., Chang C. C., Yang C. C. Iodination of cobrotoxin. — «Toxicol.», 1973, vol. 11, N 1, p. 39—45.

Irwin R., Oliver K., Mohamed A. H., Haast W. E. Toxicity of Elapidae venoms and an observation in relation to geographical location. — «Toxicol.», 1970, vol. 8, N 1, p. 51—54.

Iwaguchi T., Takechi M., Haushi K. Cytocidal activity of cytotoxin from Indian cobra venom and its derivatives against experimental tumors. — In: *4th Inter. Symp. Animal, Plant, Microbial Toxins*, Tokyo, 1974, p. 73—74.

Izard J., Boquet M., Ronsseray A. M., Boquet P. Isolement d'une protéine toxique du venin de *Naja nigricollis*: la toxine γ . — «C. R. Acad. Sci. Paris», 1969, vol. 269, N 1, p. 96.

Izumiya H., Aoyagi H., Node K., Yonezawa H., Takahashi N., Waki M., Kato T., Yang C. C. Synthesis of cobrotoxin. — «Jap. J. Med. Sci. Biol.», 1972, vol. 25, N 3, p. 215—217.

Jacobi C., Lankisch P.-G., Schoner Karin, Vogt W. Changes in Na⁺ and K⁺ permeability of red cells induced by the direct lytic factor of cobra venom and phospholipase A. — «Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.», 1972, vol. 274, N 1, p. 81—90.

Jimenez-Porras J. M. Pharmacology of peptides and proteins in snake venoms. — «Ann. Rev. Pharmacol.», 1968, vol. 8, p. 299—318.

Jimenez-Porras J. M. Biochemistry of snake venoms. — «Clin. Toxicol.», 1970, vol. 3, p. 389—431.

Kabara I. I., Fischer G. Methodology for the isolation of low molecular weight toxins from snake venoms. — «Toxicol.», 1972, vol. 10, p. 227—238.

Kamenskaya M. A., Thesleff S. The neuromuscular blocking action of an isolated toxin from the elapid (*Oxyuranus scutellatus*). — «Acta physiol. scand.», 1974, vol. 90, N 4, p. 716—724.

Karlsson E. Chemistry of some potent animal toxins. — «Experientia», 1973, vol. 29, N 11, p. 1319—1327.

Karlsson E., Eaker D. Chemical modifications of the postsynaptic *Naja naja* neurotoxins. — «J. Formosan med. Ass.», 1972, vol. 71, p. 358—371.

Karlsson E., Eaker D., Ponterius G. Modification of amino groups of *Naja naja* neurotoxins and preparation of radioactive derivatives. — «Biochim. Biophys. Acta», 1972a, vol. 257, p. 235—248.

Karlsson E., Eaker D. L., Porath J. Purification of a neurotoxin from venom of *Naja nigricollis*. — «Biochim. Biophys. Acta», 1966, vol. 127, p. 505.

Karlsson E., Eaker D., Ryden L. Purification of a presynaptic neurotoxin from the venom of the Australian tiger snake *Notechis scutatus scutatus*. — «Toxicol.», 1972, vol. 10, N 4, p. 405—413.

Kelly R. B., Brown F. R. Biochemical and physiological properties of a purified snake venom neurotoxin which acts presynaptically. — «J. Neurobiol.», 1974, vol. 5, p. 135—150.

Keung W. M., Yip T. T., Kong Y. C. The chemistry and biological effects of cardiotoxin from the Chinese cobra (*N. naja* Linn.) on hormonal responses in isolated cell systems. — «Toxicol.», 1975, vol. 13, N 4, p. 239—251.

Klibansky Ch., Ozcan E., Joshya H., Dyaldetti M., Bessler H., Vries A. Intravascular hemolysis in dogs induced by *Echis coloratus* venom. — «Toxicol.», 1966, vol. 3, N 3, p. 213—221.

Klobusitzky D. Coagulant and anticoagulant agents in snake venoms. — «Amer. J. Med. Sci.», 1961, vol. 242, N 4, p. 107—123.

Kornalik F. Uliv hadich jedu na srazeni krve in vitro. — «Acta Univ. carolinak. med.», 1963, vol. 9, N 2, p. 149—188.

Krupnik J., Bicher H. J., Gitter S. Central neurotoxic effects of the venom of *Naja naja* and *Vipera palestina*. — «Toxicol.», 1968, vol. 6, N 1, p. 11—16.

Kumar V., Rejent T. A., Elliot W. B. Anticholinesterase activity of elapid venoms. — «Toxicol.», 1973, vol. 11, N 2, p. 131—138.

Lal H., Sumyk G., Chefner I. Effect of cobra venom and venom fractions on barbital-induced hypnosis in mice. — «Arch. int. Pharmacodyn.», 1966, vol. 9, N 2, p. 452—460.

Lankisch P. G., Damerau B., Vogt W. Osmotic and non-osmotic components of the haemolysis induced by the direct

- lytic factor of cobra venom. — «N.-S. Arch. Pharmacol.», 1974, vol. 282, N 3, p. 255—260.
- Lankisch P. G., Schoner K., Sconer W., Kunze H., Bohn E., Vogt W. Inhibition of Na⁺ and K⁺-activated ATPase by the direct lytic factor of cobra venom (*Naja naja*). — «Biochem. Biophys. Acta», 1972, vol. 266, N 1, p. 133—134.
- Larsen P. R., Wolff I. The toxic proteins of cobra venoms. — «Biochem. Pharmacol.», 1968, vol. 17, p. 503—510.
- Laure C. J. Die Primärstruktur des Crotamins. — «Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.», 1975, Bd. 356, S. 213—215.
- Lee C. Y. Elapid neurotoxins and their mode of action. — «Clin. Toxicol.», 1970, vol. 3, N 3, p. 457—472.
- Lee C. Y. Mode of action of cobra venom and its purified toxins. — In: Neuropoisons: Their pathophysiological actions. Ed. L. L. Simpson. Plenum Press, New York, London, 1971, vol. 1, p. 21.
- Lee C. Y. Chemistry and pharmacology of polypeptide toxins in snake venoms. — «Ann. Rev. of Pharmacol.», 1972, vol. 12, p. 265—286.
- Lee C. Y., Chang C. C., Kamijo K. Cholinesterase inactivation by snake venoms. — «Biochem. J.», 1956, vol. 62, p. 582.
- Lee C. Y., Chen J. M. Species differences in reversibility of neuromuscular block by elapid and sea snake neurotoxins. — In: 4th Int. Symp. on Animal, Plant, Microbiol. Toxins, Tokyo, 1974, p. 85—86.
- Lee C. Y., Liao C., Lin S.-Y. Identification of the cholinesterase inactivating factor in cobra venom with cardiotoxin. A preliminary report. — «Jap. J. Med. Sci. Biol.», 1972, vol. 25, N 3, p. 220—221.
- Lee C. Y., Chang C. C., Chiu T. H., Chiu P. I. S., Tseng T. S., Lee S. Y. Pharmacological properties of cardiotoxic properties of cardiotoxin isolated from Formosa cobra venom. — «Arch. Pharmacol. exper. Patholog.», 1968, vol. 259, № 4, p. 360—374.
- Lester H. A. Postsynaptic action of cobra toxin at the myoneuronal junction. — «Nature», 1970, vol. 227, p. 727—728.
- Lester H. A. Blockade of acetylcholine receptors by cobra toxin: electrophysiological studies. — «Mol. Pharmacol.», 1972a, vol. 8, N 6, p. 623—631.
- Lester H. A. Vulnerability of desensitized of curare-treated acetylcholine receptors to irreversible blockade by cobra toxin. — «Mol. Pharmacol.», 1972, b, vol. 8, N 6, p. 632—644.
- Li C. L. Intracellular potentials and their responses to strychnine. — «J. Neurophysiol.», 1959, vol. 22, p. 463.
- Libelius R. Binding of H³-labeled cobra neurotoxin to cholinergic receptors in fast and slow mammalian muscles. — «J. Neur. Transmission», 1974, vol. 35, p. 137—149.
- Lin Shiau S. Y., Huang M. C., Lee C. Y. A study on cardiotoxin contracture. — «J. Formosan Med. Ass.», 1973, vol. 72, p. 558.
- Livrea G. A comparative study of in vitro hemolysis by *Vipera ammodytes* poison conducted on 73 vertebrate species. — «Biol. latina», 1958, vol. 11, N 1, p. 141—147.
- Lo T.-B., Chang W. C. Studies on phospholipase A from Formosan cobra (*Naja naja atra*) venom. — In: 4th Int. Symp. on Animal, Plant, Microbiol. Toxins, Tokyo, 1974, p. 89.
- Louw A. I. Snake venom toxins. — «Biochem. Biophys. Res. Commun.», 1974, vol. 58, N 4, p. 1022—1029.
- Lusz T. W., Rosenberg P. Convulsant activity of *Naja naja* venom and its phospholipase A component. — «Toxicon», 1974, vol. 12, N 9, p. 253—265.
- Mackay N., Ferguson J., McNicol. Effect of three cobra venoms on blood coagulation, platelet aggregation and fibrinolysis. — «J. Clin. Pathol.», 1969, vol. 22, N 3, p. 301—311.
- Maeda N., Tamiya N., Chen J. M., Lee C. Y. The isolation, properties and amino acid sequence of *Laticauda semifasciata*. — In: 4th Inter. Symp. on Animal, Plant, Microbiol. Toxins, Tokyo, 1974, p. 93.
- Magni F., Moruzzi G., Rossi G. F., Zanchetti A. EEG arousal following inactivation of the lower brainstem by selective injection of barbiturate into the vertebral circulation. — «Arch. Ital. Biol.», 1959, vol. 97, p. 33.
- Markwardt F., Barthel W., Clusa E., Hoffmann A. Über die Freisetzung biogener Amine aus Blutplättchen durch tierische Gifte. — «Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol.», 1966, vol. 252, N 45, S. 297—304.
- Martin R., Rosenberg P. Fine structural alterations associated with venom action on squid giant nerve fibers. — «J. Cell. Biol.», 1968, vol. 36, N 2, p. 341—353.
- McCullouch N. C., Gennaro J. F. Treatment of venomous snake bite in the USA. — «Clin. Toxicol.», 1970, vol. 3, N 1, p. 483—499.
- Mebis D. Comparative study of enzyme activities in snake venoms. — «Int. J. Biochem.», 1970, vol. 1, N 3, p. 335—342.
- Mebis D. Chemistry of animal venoms, poisons and toxins. — «Experientia», 1973, vol. 29, N 11, p. 1328—1334.
- Meldrum B. S. The actions of snake venoms on nerves and muscle. The pharmacology of Phospholipase A and of polypeptide toxins. — «Pharmacol. Rev.», 1965, vol. 17, N 4, p. 393—495.
- Meldrum B. S., Thompson R. H. S. The action of snake venoms on the membrane permeability of brain, muscle and red blood cells. — «Guy's Hospit. Repts.», 1962, vol. 111, N 1, p. 87—97.
- Mohamed A. H., Hanna M. M. The in vivo anticoagulant effect of *Naja flava* venom. — «Toxicon», 1973, vol. 11, N 5, p. 419—422.
- Mohamed A. H., Bakr J. A., Kamel A. Egyptian polyvalent antsnake bite serum technic of preparation. — «Toxicon», 1966, vol. 4, N 1, p. 69—72.
- Mohamed A. H., Darwish M. A., Hani-Ayobe M. Immunological study on *Naja nigricollis* antivenin. — «Toxicon», 1973, vol. 11, N 1, p. 35—38.
- Mohamed A. H., Khaled L. Z., Abdel-Rehin M. S. Effect of different Egyptian venoms on the oxygen consumption of isolated tissue slices. — «Toxicon», 1969, vol. 7, N 4, p. 251—254.
- Mohamed A. H., Nawar N. N. Y., Hanna M. M. Some effects of *Naja nigricollis* envenomation on developing fetal tissue. — «Toxicon», 1974a, vol. 12, N 5, p. 477—480.
- Mohamed A. H., Nawar N. N. Y., Mohamed F. A. Influence of hydrocortisone on the microscopic changes produced by *Naja nigricollis* venom in kidney, liver and spleen. — «Toxicon», 1974b, vol. 12, N 1, p. 45—48.
- Moore W., Hoy N. J. Irreversible binding of a kreit neurotoxin to membrane proteins from cel electroplax and hoy brain. — «Biochem. Biophys. Res. Commun.», 1972, vol. 46, N 6, p. 2093—2099.

Morales F., Root H. D., Perry G. G. F. Protection against *Naja naja* in dogs by hydrocortisone. — «Proc. Soc. exp. Biol. Med.», 1961, vol. 108, N 2, p. 522—524.

Moroz C., de Vries A., Sela M. Isolation and characterization of a neurotoxin from *Vipera palestinae* venom. — «Biochim. Biophys. Acta», 1966, vol. 124, p. 136.

Moroz C., Grotto L., Goldblum N., de Vries A. Enhancement of immunogenicity of snake venom neurotoxins. — In: Animal Toxins (Russell F. E., Saunders P. R., Eds.), Oxford: Pergamon Press, 1967, p. 299.

Nakai K., Sasaki T., Hayashi K. Amino acid sequence of toxin A from the venom of the Indian cobra (*Naja naja*). — «Biochem. Biophys. Res. Com.», 1971, vol. 44, N 4, p. 893—897.

Nakai K., Takechi M., Kurobe M., Onta M., Haysch K., Sasaki T. Amino acid sequences of toxin A and toxin 2 basic proteins from the venom of the Indian cobra *Naja naja*. — «Jap. J. Med. Sci. Biol.», 1972, vol. 25, N 3, p. 217—220.

Narachasi, Tobias. Properties of axon membrane as affected by cobra venom digitonin and proteases. — «Am. J. Physiol.», 1964, vol. 207, N 6, p. 1441—1446.

Narinderpal Singh, Vanamaly Menon. Assessing the role of anti-viper serum in the management of Viper bites. — «Med. J. Malaysia», 1973, vol. 28, N 1, p. 47—49.

Neumann W., Habermann E. Zur papiererelektrophoretischen Fraktionierung tierischer Gifte. — «Naturwiss.», 1952, Bd. 39, S. 286—287.

Nicola de P., Cappelletti. Processi di coagulazione e i veleni degli ofidi. — «Edizioni Haematologica Pavia», 1959, vol. 17, p. 173.

Oldigs H. D., Lege Lotte, Lankisch P. Y. Vergleichende Hämolyseversuche an Meerschweinchen und Rattenerythrocyten in vitro mit Phospholipase A und direct-lytischen-Factor aus Cobra Gift. — «N.-S. Arch. Pharmak.», 1971, Bd. 268, N 1, S. 15.

Onta M., Hayashi K. Chemical modification of tyrosine residue in toxin B2 from the venom of the Indian cobra *Naja naja*. — «Biochem. Biophys. Res. Comm.», 1974, vol. 56, N 4, p. 981—987.

Osman O. H., Ismail M., Hamadein H. A. Neuro-muscular blocking activity of snake (*Naja melanoleuca*) venom. — «Toxicon», 1974, vol. 12, N 5, p. 501—508.

Pabst H., Day N. K., Grewur H., Joad R. A. Prevention of experimental allergic encephalomyelitis with cobra venom factor. — «Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 1971, vol. 136, N 2, p. 555—560.

Peacock Andrew C. Formation of thromboplastic activity with Russell's viper venom. — «J. Lab. Clin. Med.», 1961, vol. 57, N 5, p. 703—710.

Pearce F. L. Absence of nerve growth factor in the venoms of bees, scorpions, spiders and toads. — «Toxicon», 1973, vol. 11, N 3, p. 309—310.

Peng M. T. Effect of Formosan snake venoms on the depolarizing action of acetylcholine and motor end-plate. — «J. Formosa med. Ass.», 1960, vol. 59, p. 1073—1082.

Peng M. T., Walker M. J. A. Effect of a sea snake (*Enhydriana schistosa*) venom on the ganglionic nicotinic actions of acetylcholine. — «J. Pharm. and Pharmacol.», 1974, vol. 26, N 6, p. 441—447.

Phillips L. L., Weiss H. J., Christy N. P. Effects of

puft adder venom on the coagulation mechanism in vitro. — «Tromb. et diath. Haemorrh.», 1973, vol. 30, N 3, p. 499—508.

Pollon D. A., Lux H. D. Conductance changes during inhibitory postsynaptic potentials in normal and strychnine-treated cortical neurons. — «J. Neurophysiol.», 1966, vol. 29, p. 369.

Ponari O., Civardi E. Effects of *Bothrops jararaca* venom on fibrin formation in vitro. — «Arzneimittel-Forsch.», 1973, vol. 23, p. 94—98.

Poole J. C., Robinson D. Y., Marfariane R. G. The action of Russell's viper venom and lecithin on the coagulation of plasma. — «Quart. Exp. Physiol.», 1955, vol. 40, N 3, p. 276.

Purpura D. P. Organization of excitatory and inhibitory synaptic electrogenesis in the cerebral cortex. — In: Reticular formation of the brain, Boston, 1958, p. 435—458.

Raby C., Frane B., Mugneret P. Coagulopathie de consommation aigue apres morsure de Crotalidae. Resultats spectaculaires de l'heparinothérapie controlee. — «Nouv. press. med.», 1973, vol. 2, N 44, p. 2949—2951.

Radomski J. L., Mialle J. B., Deichmann W. B., Fisher J. A. Hematologic effects of *Crotalus adamanteus* (rattlesnake) venom. — «Arch. Toxicol.», 1959, vol. 17, N 6, p. 365—372.

Ramachandra A. R., Kaul H. L., Gode G. R. An experimental study of the actions of neurotoxin a component of cobra venom in dogs. — «Indian J. Anaesth.», 1974, vol. 22, N 1, p. 43—47.

Ramsey H. W., Taylor W. J., Boruchow I. B., Snyder G. K. Mechanism of shock produced by an elapid snake (*Micrurus f. fulvius*) venom in dogs. — «Amer. J. Physiology», 1972, vol. 222, N 3, p. 782—786.

Raudonath H. W., Holler B. Über die herzwirksame Komponente des Kobragiftes («Cordiotoxin»). — «Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol.», 1958, vol. 233, N 5, p. 431—437.

Reid H. A. et al. Snakebite in Malaya. — In: Venomous and Poisonous Animals and Noxious Plants Pacific Reg. Oxford—London—New-York—Paris, 1963, p. 355.

Rizza C. R., Chan K. E., Henderson M. P. Separation of factor VIII (Antihaemophilic factor) activity from fibrinogen by means of snake venom. — «Nature», 1965, vol. 207, N 4992, p. 90—91.

Rodrigues O. G., Seannone H. R., Parra N. D., Conzales N. F., Preziosi V. De. Enzymatic activities and other characteristics of *Crotalus durissus cumanensis* venom. — «Toxicon», 1974, vol. 12, N 3, p. 297—302.

Rosenfeld G., Kelen E. M. A., Nudel F. Hemolytic activity of animal venoms. — «Met. Inst. Butantan», 1960—1962, vol. 30, p. 117—132.

Rübsamen K., Breithaupt H., Habermann E. Biochemistry and pharmacology of the crotoxin complex. — «N.-S. Arch. Pharmakol.», 1971, vol. 270, N 3, p. 274—288.

Russell F. E. Pharmacology of animal venom. — «Clin. Pharmacol. and Therapeutics.», 1967, vol. 8, N 6, p. 849—873.

Russell F. E. Clinical aspects of snake venom poisoning in North America. — «Toxicon», 1969, vol. 7, p. 33—37.

Russell F. E. Prevention and treatment of venomous animal injuries. — «Experientia», 1974, vol. 30, N 1, p. 8—12.

Russell F., Puffer H. W. Pharmacology of snake venoms. — «Clin. Toxicol.», 1970, vol. 3, N 3, p. 433—444.

- Russell F. E., Buess F. W., Strassberg J. Cardiovascular response to *Crotalus* venom. — «Toxicon», 1962, vol. 1, p. 5—18.
- Russell F. E., Timmerman W. F., Meadows P. E. Clinical use of antivenin prepared from goat serum. — «Toxicon», 1970, vol. 8, N 1, p. 63—65.
- Salach I. I., Turini P., Seng R., Hauber I., Singer T. P. Phospholipase A of snake venoms. — «J. Biol. Chem.», 1971, vol. 246, N 2, p. 331—339.
- Salafranca Enrique S. Irradiated cobra (*Naja naja philippinensis*) venom. — «Int. J. Appl. Radiat. and Isotop.», 1973, vol. 24, N 1, p. 60.
- Sarkar N. K. Action mechanism of cobra venom, cardiotoxin and allied substances on muscle contraction. — «Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 1951, vol. 78, p. 469—771.
- Sato S., Tamiya N. The primary structure of erabutoxin. — In: 19th Seminar on Protein Structure, Tokyo, 1968, p. 13.
- Sawai Y., Honma M. Snake bites in India. — In: 4th Int. Symp. on Animal, Plant, Microbial Toxins, Tokyo, 1974, p. 122—123.
- Schiffmann S., Theodor I., Rapaport S. I. Separation from Russell's viper venom of one fraction reacting with factor X and another reacting with factor V. — «Biochemistry», 1969, vol. 8, N 4, p. 1397—1405.
- Schindler H. Tierische Diffe in der Heilkunde. — «Med. Monatssch.», 1964, vol. 18, N 10, p. 442—448.
- Schroeter K., Dameray B., Vogt W. Differences in binding of the direct lytic factor of cobra venom (*Naja naja*) to intact red cells ghosts. — «N.-S. Arch. Pharm.», 1973, N 2, p. 201—207.
- Schroeter R., Lankisch P. G., Lege L., Vogt W. Possible role of glutathione reductase E1-1.6.4.2. for the action of direct lytic factor from cobra venom on erythrocytes of various species. — «N.-S. Arch. Pharmacol.», 1972, vol. 274, p. R103.
- Seth S. D. S., Arora R. B., Guturia J. S. Beneficial effect of hydrocortisone and hydrocortisone-antivene combination in the treatment of Russell's viper envenomation. — «Indian J. Exp. Biol.», 1971, vol. 9, N 2, p. 183—186.
- Shiau Lin S. Y., Huang M. C., Tseng W. C., Lee C. Y. Comparative studies on the biological activities of cardiotoxin, melittin and prymnesin. — «N.-S. Arch. Pharmacol.», 1975, vol. 287, N 4, p. 349—358.
- Shiloach J., Klisansky C., de Vries A. Phospholipase isoensimes from *Naja naja* venom. — «Toxicon», 1973, vol. 11, N 6, p. 481—490.
- Singer S. J., Nicolson G. L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. — «Science», 1972, vol. 175, N 4023, p. 720—731.
- Slotta K. H. Chemistry and biochemistry of snake venoms. — «Fortschr. Chem. Org. Naturst.», 1965, vol. 12, p. 406—465.
- Slotta K. H., Vick J. A. Identification of the direct lytic factor from cobra venom as cardiotoxin. — «Toxicon», 1969, vol. 6, N 3, p. 167—173.
- Smith A. D., Gul S., Thompson R. H. S. The effect of fatty acids and of albumin on the action of a purified phospholipase A₂ from cobra venom of synthetic lecithins. — «Biochim. Biophys. Acta», 1972, vol. 289, N 1, p. 147—157.
- Stefanis C., Jasper H. Strychnine reversal of inhibitory potentials in pyramidal tract neurons. — «Int. J. Neuropharmacol.», 1965, vol. 4, p. 125.
- Stringer J. M., Kainer R. A., Tu A. Ultrastructural studies of myonecrosis induced by cobra venom in mice. — «Toxicol. and Appl. Pharmacol.», 1971, vol. 18, N 2, p. 442—450.
- Strydom D. I. Snake venom toxins. Structure-function relationships and phylogenetics. — «Comp. Biochem. and Physiol.», 1973, vol. 44B, N 1, p. 269—281.
- Sumyk G., Lal H., Hawrylewicz E. J. Whole-animal autoradiographic localization of radio-iodine labeled cobra venom in mice. — «Feder. Proc.», 1963, vol. 22, p. 668.
- Takechi M., Hayashi K. Localization of the 4 di sulfide bridges in cytotoxin 2 from the venom of the Indian cobra *Naja naja*. — «Biochem. Biophys. Res. Commun.», 1972, vol. 49, N 2, p. 584—590.
- Takechi M., Hayashi K., Sasaki T. The amino acid sequence of cytotoxin 2 from the venom of the Indian cobra (*Naja naja*). — «Mol. Pharmacol.», 1972, vol. 8, N 4, p. 446—451.
- Tamiya N., Puffer H. Lethality of sea snake venoms. — «Toxicon», 1974, vol. 12, p. 85—87.
- Teichman J. Kobratoxin und seine Anwendung in der Medizin. — «Wiener med. Wochenschr.», 1956, Bd. 106, N 16, S. 364—367.
- Tiru-Chelvam Reginald. Demonstration of sites of snake-venom localisation by immunofluorescence techniques. — «J. Pathol.», 1972, vol. 107, N 4, p. 303—305.
- Tseng L. F., Chiu T. H., Lee C. Y. Absorption and distribution of I¹³¹ labeled cobra venom and its purified toxins. — «Toxicol. and Appl. Pharmacol.», 1968, vol. 12, N 3, p. 526—535.
- Tu A. T., Chua A. Acid and alkaline phosphomonoesterase activities in snake venoms. — «Compar. Biochem. and Physiol.», 1966, vol. 17, N 1, p. 297—307.
- Tu A. T., Ganthavorn S. Immunological properties and neutralization of sea-snake venoms from Southeast Asia. — «Am. J. trop. Med. Hyg.», 1969, vol. 18, p. 151.
- Tu A. T., Passey R. B. Effects of snake venoms on mammalian cells in tissue culture. — «Toxicon», 1969, vol. 6, p. 277—280.
- Vick J. A., Lipp J. Effect of cobra and rattlesnake venoms on the central nervous system of the primate. — «Toxicon», 1970, vol. 8, N 1, p. 33—39.
- Vick J. A., Ciuchta H. P., Polley E. H. Effect of snake venom and endotoxin on cortical electrical activity. — «Nature», 1964, vol. 203, p. 1387—1388.
- Vries de A. Pathogenesis of snake venom intoxication. 3. Hemolysis. — «Proc. Stoff meet. Beilinson Hospital», 1961, N 10.
- Wahlström A. Purification and characterization of phospholipase A from the venom of *Naja nigricollis*. — «Toxicon», 1971, vol. 9, N 1, p. 45.
- Weiss H. J., Phillips L. L., Hopewell W. S., Phillips G., Christy N. P., Nitti J. F. Heparin therapy in patient bitten by saw-scaled viper (*Echis carinatus*), a snake whose venom activates prothrombin. — «Amer. J. Med.», 1973, vol. 54, N 5, p. 653—662.
- Wernicke J. F., Oberjat T., Howard B. D. β -neurotoxin reduces neurotransmitter storage in brain synapses. — «J. Neurochem.», 1974, vol. 22, N 5, p. 781—788.

Wernicke J. F., Vanker A. D., Howard B. D. The mechanism of action of β -bungarotoxin. — «J. Neurochem.», 1975, vol. 25, N 4, p. 483—496.

Yang C. C. The disulfide bonds of cobrotoxin and their relationship to lethality. — «Biochim. Biophys. Acta», 1967, vol. 133, N 2, p. 346—355.

Yang C. C. Biochemical studies on the toxic nature of snake venom cobrotoxin from Formosan cobra venom. — «Toxins Anim. and Plant Origin. Vol.», New York e. a., 1971, p. 205—236.

Yang C. C. Chemistry and evolution of toxins in snake venoms. — «Toxicon», 1974a, vol. 12, p. 1—43.

Yang C. C., Chang C. C., Liou J. F. Cationic groups and biological activity of cobrotoxin. — In: 4th Inter. Symp. Animal, Plant, Microbial. Toxins. Tokyo, 1974b, p. 153.

Yang C. C., Yang H. J., Huang J. The amino acid sequence of cobrotoxin. — «Biochim. Biophys. Acta», 1969, vol. 188, N 1, p. 65—77.

Yu Nai-Teng, Jo B. H., O'Shea D. C. Laser raman scattering of cobramine B a basic protein from cobra venom. — «Arch. Bioch. Biophys.», 1973, vol. 156, N 1, p. 71—74.

Zaki O. A., Khogari A., Petkovic D., Ibrahim S. A. The effects of whole cobra venom (*Naja naja*) and its fractions on the heart. — «Toxicon», 1967, vol. 5, N 2, p. 91—95.

Zlotkin E., Menashe M., Miranda F., Lissitzky S. Toxic proteins in cobra venom specifically active on arthropods. — In: 4th Int. Symp. on Animal, Plant, Microbial. Toxins; Tokyo, 1974, p. 158.

Zlotkin E., Rochat H., Kupryan C., Miranda F., Lissitzky S. Purification and properties of the insect toxin from the venom of the scorpion *Androctonus australis* Hector. — «Biochimie» (Paris), 1971, vol. 53, p. 1073—1078.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	57
ВВЕДЕНИЕ	
Глава I. ОБЩИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	
ЗМЕИНЫХ ЯДОВ	11
Характеристика картины отравления змеиными ядами	11
Структурные изменения в органах и тканях при действии ядов змей	19
Токсичность и некоторые фармакологические свойства ядов змей	33
Глава II. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ХИМИИ И БИО-	
ХИМИИ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ	53
Получение яда и его физико-химические свойства	53
Основные этапы изучения химического состава и структуры токсических полипептидов змеиных ядов	56
Некоторые вопросы терминологии и классификации токсических полипептидов	58
Химия постсинаптических нейротоксинов	60
Химия пресинаптических нейротоксинов	79
Химия мембранно-активных полипептидов и их взаимодействие с биомембранами	72
Токсические полипептиды ядов гремучих змей и гадюк	78
Некоторые вопросы эволюции токсических полипептидов змеиных ядов	80
Ферменты змеиных ядов	81

Глава III. ВЛИЯНИЕ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ НА ВАЖНЕЙШИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА	
Действие ядов на систему крови	89
Действие ядов на сердечно-сосудистую систему	100
Действие ядов на периферическую и центральную нервную систему	117
Глава IV. ПРИМЕНЕНИЕ ЗМЕИНЫХ ЯДОВ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ	175
Использование змеиных ядов и их препаратов в лечебной практике	175
Змеиные яды как инструменты в биологических и медицинских исследованиях	183
Глава V. ПОМОЩЬ ПРИ УКУСАХ ЯДОВИТЫХ ЗМЕЙ	193
Вопрос о классификации медицинской помощи пострадавшим	193
Помощь до поступления в стационар	195
Медицинская помощь пострадавшим в стационаре	200
Профилактика змеиных укусов	205
Экспериментальная терапия при отравлении змеиными ядами	206
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	222
ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА	226

Доктор биологических наук, профессор **Борис Николаевич Орлов**,
доктор биологических наук **Инга Алексеевна Вальцева**

ЯДЫ ЗМЕЙ

(токсикологические, биохимические и патофизиологические аспекты)

Издательство «Медицина» УзССР, 700129, Ташкент, Навои, 30

Редактор **Ф. М. Белялова**
Художник **Г. Г. Жирнов**
Художественный редактор **Г. П. Бедарев**
Технический редактор **Л. А. Жихарская**
Корректор **С. Корзо**

ИБ № 178

Р 20966. Сдано в набор 19/IV-1977 г. Подписано в печать 30/VIII-1977 г. Формат бум. 84×108¹/₃₂. Бумага № 1. Печ. л. 7,875. Усл. печ. л. 13,23. Уч.-изд. л. 14,44. Издательский № 60—77. Тираж 2000. Цена 2 руб. 50 коп.

Типография № 3, цех № 1 Госкомитета Совета Министров УзССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Ташкент, Раднальбий пр., 10. Заказ № 689.