

Б.Н.Орлов, Д.Б.Гелашвили

ЗООТОКСИНОЛОГИЯ

(ЯДОВИТЫЕ ЖИВОТНЫЕ И ИХ ЯДЫ)

*Допущено
Министерством высшего и среднего
специального образования СССР
в качестве учебного пособия
для студентов высших учебных заведений,
обучающихся по специальности «Биология»*



МОСКВА „ВЫСШАЯ ШКОЛА“ 1985

Рецензенты:
кафедра зоологии позвоночных Ташкентского государственного университета им. В. И. Ленина (зав. кафедрой д-р биол. наук И. К. Кадыров);
д-р биол. наук И. А. Вальцева (1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова)

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	— артериальное давление крови
ПД	— потенциал действия
ЛКП	— потенциал концевой пластинки
МПКП	— миниатюрный потенциал концевой пластинки
ТКП	— ток концевой пластинки
ВПСП	— возбуждающий постсинаптический потенциал
ТПСП	— тормозный постсинаптический потенциал
ЦНС	— центральная нервная система
ВНС	— вегетативная нервная система
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ЭЭГ	— электроэнцефалограмма
ЭКГ	— электрокардиограмма
ВП	— вызванные потенциалы
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
МАП	— мембраноактивные полипептиды
УФ	— ультрафиолетовое излучение
ЭПР	— электронный парамагнитный резонанс
ЯМР	— ядерный магнитный резонанс
pI	— изоэлектрическая точка
K_a	— равновесная константа связывания (образования)
K_d	— равновесная константа диссоциации
M_r	— относительная молекулярная масса
м. е.	— мышинные единицы
DL_{50}	— средняя летальная доза
MLD	— минимальная летальная доза
ED_{50}	— средняя эффективная доза
TTX	— тетродотоксин
STX	— сакситоксин

Отсканировано Кипером Русланом для <http://chemister.fannet.ru>

Орлов Б. Н., Гелашвили Д. Б.
О-66 Зоотоксикология (ядовитые животные и их яды):
Учеб. пособие для студентов вузов по спец. «Биология». — М.: Высш. шк., 1985. — 280 с., ил.

В пер.: 85 к.

В книге приведены данные о строении ядовитых аппаратов, химической природе и молекулярной структуре токсинов, о механизмах их поражающего действия. Рассмотрены вопросы эволюции, экологии, зоогеографии, классификации ядовитых животных, их охраны и рационального использования. Приведены сведения о применении зоотоксинов в биологии и медицине.

О $\frac{2007020000-375}{001(01)-85}$ 100—85

ББК 28.6
59

ПЕРЕЧЕНЬ АМИНОКИСЛОТ

Аминокислота	Сокращение		
	русское	английское	однобуквенный код
Глицин	Гли	Gly	G
Аланин	Ала	Ala	A
Валин	Вал	Val	V
Лейцин	Лей	Leu	L
Изолейцин	Иле	Ile	I
Пролин	Про	Pro	P
Фенилаланин	Фен	Phe	F
Тирозин	Тир	Tyr	O
Триптофан	Трп	Trp	W
Серин	Сер	Ser	S
Треонин	Тре	Thr	T
Аспарагиновая кислота	Асп	Asp	D
Глутаминовая кислота	Глу	Glu	E
Аспарагин	Асп	Asn	N
Глутамин	Глн	Gln	Q
Цистеин	Цис	Cys	C
Метионин	Мет	Met	M
Гистидин	Гис	His	H
Лизин	Лиз	Lys	K
Аргинин	Арг	Arg	R

ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди огромного числа биологически активных веществ природного происхождения одно из центральных мест занимают животные яды, или зоотоксины, — уникальная по химической природе и физиологическому действию группа соединений. С помощью зоотоксинов достигнуты большие успехи в области молекулярной биологии и нейрофизиологии, созданы новые лекарственные и диагностические средства. Нельзя забывать и о высокой токсичности этих соединений и необходимости разработки мер профилактики и лечения отравлений зоотоксинами. Ядовитые животные и их яды находятся сегодня в сфере внимания ученых разных специальностей: зоологов, физиологов, биохимиков, фармакологов, медиков и др. В то же время учебная литература по зоотоксикологии практически отсутствует. Имеющиеся монографии либо устарели, либо носят узко специальный характер и не отвечают требованиям, предъявляемым к учебной литературе. Между тем студенты биологических, ветеринарных и медицинских специальностей, подготавливаемых в системе высшей школы, необходимо вооружить знаниями по современным вопросам зоотоксикологии, которые окажутся полезными как в практической деятельности, так и при работе в научных учреждениях. Авторы надеются, что настоящее пособие, являющееся первым в отечественной учебной литературе, в какой-то мере заполнит образовавшийся пробел.

В материалах XXVI съезда КПСС и постановлении партии и правительства «О дальнейшем развитии физико-химической биологии и биотехнологии и использовании их достижений в медицине, сельском хозяйстве и промышленности» от 24 июня 1981 г. подчеркивается важность изучения биологически активных веществ природного происхождения и их использования в народном хозяйстве. Поэтому при подготовке пособия предпочтение отдавалось наиболее фундаментальным фактам, позволяющим уже сегодня использовать зоотоксины для познания важнейших процессов жизнедеятельности человека, совершенствовать методы профилактики, диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний и разработать на основе зоотоксинов новые и высокоэффективные лекарственные средства.

Особое внимание в книге уделяется молекулярным механизмам воздействия зоотоксинов на клеточные мембраны, что позволяет проникнуть в сущность их взаимодействия с биологическими

объектами. Принимая во внимание большое практическое значение ядовитых животных и их важную роль в биоценозах, в пособии поднимается ряд вопросов, связанных с охраной этих организмов. Учитывая, что многие представители животного мира вырабатывают яды, обладающие высокой токсичностью, в книге приведены сведения об основной симптоматике отравлений и мерах оказания первой помощи при поражениях зоотоксинами.

Для облегчения восприятия и изучения материал излагается в последовательности, принятой при чтении общих курсов зоологии. Этой же цели служат рисунки и схемы, иллюстрирующие внешний вид ядовитых животных, строение ядовитых желез и химическую структуру вырабатываемых ими токсинов. Пособие снабжено предметным указателем и указателем латинских названий животных. В библиографии приведены обобщающие работы советских и иностранных ученых, знакомство с которыми может помочь при изучении конкретных глав пособия. Следует помнить, что пособие рассчитано на студентов, уже имеющих подготовку по общим биологическим дисциплинам (зоологии, биохимии, физиологии) в пределах вузовской программы. Учебное пособие не повторяет, а дополняет материал общих курсов, поэтому при работе с пособием полезно обращаться к главам соответствующих учебников. При написании книги мы опирались на опыт, накопленный в Горьковском государственном университете им. Н. И. Лобачевского при чтении общих и специальных курсов, в которых нашел отражение материал настоящего учебного пособия.

Авторы считают своим приятным долгом выразить искреннюю благодарность доцентам кафедры зоологии Горьковского университета М. А. Кузнецовой и В. А. Ушакову за большую помощь в работе над отдельными главами рукописи, Н. Ф. Васильеву за его труд по подготовке иллюстраций и всем сотрудникам кафедры физиологии и биохимии человека и животных Горьковского университета, а также лаборатории биологически активных веществ НИИ химии при Горьковском университете за помощь в подготовке рукописи к печати. Написанию книги содействовали сотрудники фундаментальной библиотеки и кинофотолаборатории Горьковского университета, которым авторы также благодарны.

Авторы искренне признательны докторам биологических наук И. А. Вальцевой и И. К. Кадырову за их труд по рецензированию данного учебного пособия и сделанные критические замечания.

Авторы

Яд может быть использован для убийства и для лечения больных, но кроме этих двух известных применений есть еще третье, представляющее особый интерес для физиолога. Для него яд становится инструментом, позволяющим разделить и проанализировать наиболее интимные явления в живых структурах. Именно с этой точки зрения я уже давно рассматриваю действие ядовитых веществ.

Клод Бернар

ВВЕДЕНИЕ

Технический и культурный прогресс, достигнутый за последние десятилетия, создал предпосылки для возникновения новых наук и обновления из биологии и медицины ряда специальных дисциплин, в том числе и зоотоксикологии.

Предметом изучения *зоотоксикологии** являются яды, вырабатываемые различными животными, их химическая природа и механизмы токсического действия на организм человека и животных. В круг задач зоотоксикологии входит также изучение особенностей биологии, экологии и физиологии ядообразующих животных, исследование ядов как химических факторов эволюции живых организмов, использования зоотоксинов в фундаментальных исследованиях в биологии и медицине, а также вопросы их практического применения. Зоотоксикология — составная часть *токсикологии* — науки, изучающей природные яды (животного, растительного и микробного происхождения). Исторически природные яды были вначале предметом *токсикологии* — науки об органических и неорганических ядах и механизмах их поражающего действия. Возраст токсикологии насчитывает немногим более 100 лет, она включает в себя токсикологию медицинскую, промышленную, пищевую, военную и др. По мере накопления фактических данных о природных ядах возникла необходимость в качественном переосмыслении этого материала. Стало очевидным, что раскрытие механизмов действия природных ядов должно базироваться на понимании биологических особенностей ядообразующих организмов. С другой стороны, прогресс в этой области невозможен без достижений биоорганической химии, успехи которой позволили установить молекулярную структуру многих зоотоксинов. Как и все новые науки, зоотоксикология является по своей сущности междисциплинарной. Возникшая на стыке таких экспериментальных и теоретических дисциплин как молекулярная биология, зоология, физиология, биохимия, патофизиология,

* От «зоо» (греч.) — животное; «токсин» — из интернациональной научной лексики, восходящий к «токсикон» (греч.) — яд и «логия» (греч.) — учение.

токсикология и фармакология, зоотоксикология развивается при-
сущим ей путем, обобщая опыт смежных с ней дисциплин и в то
же время обогащая их.

Выявление закономерностей и специфических черт в организа-
ции и развитии живой природы — задача, последовательно решаемая
биологией на протяжении всей истории ее существования. Каждый
конкретно-исторический период развития науки биологии ставил
перед учеными свои проблемы, возникающие из суммы накоплен-
ных знаний как в самой биологии, так и в смежных науках. С этой
точки зрения ядовитость, как свойство живой материи, с древней-
ших времен находится в сфере внимания ученых. Яды как оружие,
яды как целебные вещества, поиск новых ядов и эффективных
противоядий — вот далеко не полный перечень вопросов, над ко-
торыми веками работали ученые в разных странах.

Становление зоотоксикологии как самостоятельной научной
дисциплины относится к настоящему времени, но своими корнями
она уходит в глубокую древность. В мифологии и исторических
хрониках нашел свое отражение многовековой опыт общения лю-
дей с ядовитыми животными. Не случайно эмблема медицины —
чаша, обвитая змеей Эскулапа. Змеепоклонство в Древней Греции
нашло воплощение в античных скульптурах, изображавших богов
здоровья Гигиены, богини мудрости Афины.

Большой вклад в учение о ядовитых животных и их ядах сде-
лали ученые Востока и, в первую очередь, гениальный ученый и
врач-энциклопедист Авиценна (980—1037). На протяжении шести-
сот лет, вплоть до XVIII в., его замечательный труд «Канон вра-
чебной науки» считался основным пособием для врачей Европы.
Канон Авиценны — энциклопедия медицинской науки, поставив-
ший имя автора в один ряд с Гиппократом и Галеном. Впервые
Канон был издан на латинском языке в 1483 г. В шестой части
Канона, озаглавленной «Общее рассуждение о ядах», приводятся
сведения о ядовитых животных, их ядах и методах лечения от-
равлений*. Другой фундаментальный труд принадлежит последо-
вателю Авиценны — Зануддину Абу Ибрахим Джурджани, кото-
рый в 1100 г. написал сочинение «Сокровище Хорезмшаха». Одна
из книг этого многотомного труда также посвящена укусам ядо-
витых животных**.

Средневековая Европа, находившаяся под гнетом мракобесия
и инквизиции, мало что сделала для развития научной мысли.
Оживление всех сторон общественной жизни, наступившее в эпоху
Возрождения, не могло не коснуться и исследований по зооток-
сикологии. В XVI в. в Антверпене выходит книга Гревина «Deux
livres des venins» (1568). В 1767 г. итальянский ученый Фонтана

* Старков О. А. Паразиты и ядовитые животные в «Каноне врачебной науки» Абуали ибн-Сино. Душанбе, «Дониш», 1980.

** Перфильев П. П., Баркаган З. С. К истории изучения ядовитых животных. Труды Института истории естествознания и техники АН СССР (история биол. наук), т. 16, вып. 3. М. — Л., 1957.

публикует в Лукке свой труд о яде гадюк «Ricerche filosofiche
sopra il veleno della Vipera». В это же время венский врач Лауренти
представляет в качестве докторской диссертации свой труд по
герпетологии*. В XIX в. увеличивается число работ по изучению
ядовитых животных и их ядов. Русский морской врач П. Н. Сав-
ченко, совершивший в 1877 г. кругосветное путешествие на кораб-
ле «Гайдамак», собрал большой материал по отравлениям мор-
скими животными, и в 1886 г. был издан его «Атлас ядовитых рыб
с описанием их вида, действия яда на организм человека и указа-
нием противоядий». Савченко один из первых дал научное описа-
ние отравления рыбой фугу (Tetraodon). В 1888 г. австрийский
врач Терч публикует свои наблюдения о лечении ревматических
заболеваний пчелоужалениями. Во Франции плодотворно рабо-
тают Кальметт, создавший первую противозменную сыворотку,
и супруги Мари и Цезарь Физали. В 1922 г. М. Физали издает в
Париже фундаментальное двухтомное руководство по ядовитым
животным и их ядам «Animaux venimeux et venins». Не представ-
ляется возможным даже простое перечисление наиболее крупных
работ по зоотоксинам, появившимся в начале XX в.

Большой вклад в развитие зоотоксикологии внесли русские и
советские ученые. У истоков этих работ стоял ученый с мировым
именем, блестящий зоолог и паразитолог академик Евгений Ни-
канорович Павловский (1884—1965). Сразу же после Великой
Октябрьской социалистической революции Павловский вместе со
своим учителем профессором Н. А. Холодковским разработал
план пятитомного руководства по медицинской зоологии, второй
том которого был посвящен ядовитым животным. Трудности того
времени помешали осуществить задуманное полностью, но в
1918 г. Павловский за 8 месяцев написал второй том, который вы-
шел в 1927 г. под названием «Die Gifttiere and ihre Giftigkeit» и сра-
зу же завоевал всеобщее признание. В этой книге он заложил
основы учения о ядовитых животных и обосновал принципы их
классификации.

В дальнейшем Павловским был написан целый ряд книг о
ядовитых животных Советского Союза и сопредельных стран
(1931, 1932, 1950). Работы Павловского в этом направлении про-
должили его ученики и последователи. Значительный вклад в
развитие идей своего учителя в 50—60-х годах внес чл.-кор. АМН
СССР проф. Ф. Ф. Талызин, который в основном посвятил свои
исследования выяснению механизмов действия на организм ядов
змей и разработке противозменных сывороток. Талызин был так-
же прекрасным популяризатором науки о ядовитых животных
суши и моря.

Особо следует сказать о трудах ленинградского проф. С. В. Пи-
гулевского, который выпустил 2-томную монографию о ядовитых

* П. В. Терентьев (1961) указывает, что действительным автором этой
работы был студент Винтрель, продавший Лауренти свою рукопись. Тем не ме-
нее традиционно считается, что работа Лауренти — первый научный труд по
герпетологии — науке о пресмыкающихся и земноводных.

позвоночных и беспозвоночных животных (в 1966 г. — 1-й том и в 1975 г. — 2-й том). Эта книга привлекла внимание ученых разных специальностей к проблемам зоотоксинологии. Написанная на основе обширного фактического материала, эта работа и теперь представляет интерес, особенно в фаунистическом плане — описания самих ядовитых животных. Что касается сведений о химическом составе ядов, структуре токсинов и механизмов их действия, то они подверглись коренному пересмотру.

В настоящее время по подсчетам Злоткина (1979) во всем мире по различным аспектам зоотоксинологии публикуется в год около 10 000 экспериментальных и клинических работ. Это прежде всего свидетельствует об огромном интересе ученых разных стран к ядовитым животным и их ядам. Однако обобщающих сводок и монографий по затронутым вопросам выпускается крайне мало, не говоря уже об учебной литературе. Из зарубежных крупных работ в этом направлении следует отметить фундаментальную 3-томную монографию Холстеда «Poisonous and venomous marine animals of the world», которая может служить своеобразной энциклопедией по морской токсинологии, а также 3-томное коллективное руководство «Venomous animals and their venoms» (под редакцией Бюхерла и Бакли).

Зоотоксинология — обширное поле деятельности для молодых специалистов, которые могут внести свой достойный вклад в изучение природных биологически активных веществ и расширить сферу их применения на благо человека.

Глава 1 | ОБЩАЯ ЗООТОКСИНОЛОГИЯ

1.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВИТЫХ ЖИВОТНЫХ. ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ

Определения и классификация. *Ядовитость* — универсальное явление в живой природе. Среди животных организмов ядовитые формы встречаются практически во всех таксонах. Ядовиты очень многие растения. Хорошо известна высокая токсичность бактериальных ядов. Биологическая ядовитость имеет относительный характер. Павловский (1950) писал: «Ядовитость животного является свойством относительного значения: оно проявляется лишь при действии ядовитого животного на какой-либо другой организм, становящийся объектом действия яда». Таким образом, яды, вырабатываемые теми или иными организмами, служат химическими факторами, участвующими в межвидовых (или аллелохимических) взаимодействиях (Барбье, 1978). Примеры использования химических веществ для нападения или защиты встречаются на всех ступенях эволюционного развития. Уиттейкер и Фини (1971) предложили вещества, участвующие в аллелохимических взаимодействиях и приносящие пользу организму-продуценту, называть *алломонами*. К их числу относятся:

1. Отпугивающие вещества.
2. Вещества, прикрывающие бегство (чернильная жидкость у головоногих).
3. Супрессоры (антибиотики).
4. Яды.
5. Индукторы (вызывают образование галлусов, узелков и т. д.).
6. Противоядия.
7. Приманки (привлекают добычу к организму-хищнику).

Экологический подход к проблеме ядовитости — это прежде всего подход общебиологический, позволяющий связать воедино особенности биологии данного вида со спецификой химической структуры и механизма действия вырабатываемого им яда. Природа дает нам огромное разнообразие примеров химии ядов, их токсичности, способов и мест образования в теле организма-продуцента, а также приемам использования. Наряду с различиями существуют и черты общности, позволяющие сгруппировать ядовитых животных по определенным признакам. Павловский (1950) предложил всех ядовитых животных разделить на две большие группы: первично-ядовитые и вторично-ядовитые. К *первично-*

ядовитым относят животных, вырабатывающих ядовитый секрет в специальных железах или имеющих ядовитые продукты метаболизма. Как правило, ядовитость первично-ядовитых животных является видовым признаком и встречается у всех особей данного вида. Ко *вторично-ядовитым* относят животных, аккумулирующих экзогенные яды и проявляющих токсичность только при приеме их в пищу. Примером тому могут служить пластинчатожаберные моллюски, накапливающие в своем теле яд некоторых динофлагеллят; насекомые, питающиеся на ядовитых растениях; рыбы, вызывающие отравления типа сигуатера и др.

Первично-ядовитые животные различаются по способам выработки яда и его применения и делятся на активно- и пассивно-ядовитых. *Активно-ядовитые* животные, имеющие специализированный ядовитый аппарат, снабженный ранящим устройством, называются *вооруженными*. В типичном случае ядовитый аппарат таких животных имеет ядовитую железу с выводным протоком и ранящее приспособление: зубы у рептилий, жало у насекомых, колючки и шипы у рыб. В деталях строение ядовитого аппарата может варьировать, однако для всех вооруженных животных характерно наличие ранящего приспособления, позволяющего вводить ядовитый секрет в тело жертвы парентерально, т. е. минуя пищеварительный тракт. Такой способ введения яда следует признать наиболее эффективным для ядообразующего организма. Другую группу активно-ядовитых животных составляют организмы, ядовитые аппараты которых лишены ранящего приспособления — *невооруженные* ядовитые животные. Примерами могут служить кожные железы амфибий, анальные железы насекомых, Кювьеровы органы голотурий. Ядовитые секреты таких желез вызывают токсический эффект при контакте с покровами тела жертвы. Чем энергичнее идет всасывание ядов с таких покровов (особенно слизистых), тем эффективнее его действие. У *пассивно-ядовитых* животных ядовитые метаболиты вырабатываются в организме и накапливаются в различных органах и тканях (пищеварительных, половых), как, например, у рыб, хвостатых амфибий, моллюсков, насекомых. Таким образом, токсикологическая классификация ядовитых животных может быть представлена в следующем виде:



Пассивно-ядовитые и вторично-ядовитые животные представляют опасность только при попадании в пищеварительный тракт, однако существенным различием между ними является постоян-

ство ядовитых (видовой признак) для первых и ее для вторых. Приведенная классификация ядовитых животных не единственная, существуют и другие варианты (см. Пигулевский, 1975; Барбье, 1978), однако в книге мы будем придерживаться этой классификации.

Терминология. Важной проблемой для зоотоксикологии, как и для любой другой дисциплины, является вопрос терминологии. *Термины* — это язык науки, и наука не может развиваться без своего языка и четкого словаря. При описании ядовитых животных и продуцируемых ими биологически активных веществ наиболее часто приходится оперировать терминами «яд» и «токсин». Являются ли они синонимами или же несут разную смысловую нагрузку? Токсикологи к ядам относят химические соединения, отличающиеся высокой токсичностью, т. е. способные в минимальных количествах вызывать тяжелые нарушения жизнедеятельности (отравление) или гибель животного организма. Токсинами традиционно называют белковые вещества, образуемые преимущественно микроорганизмами и некоторыми животными и обладающие ядовитым действием. Одним из характерных качеств токсинов считается наличие антигенных свойств. Значительное расширение числа токсинов, выделенных из природных объектов, среди которых оказалось и много небелковых, заставляет пересмотреть критерии термина «токсин». В настоящее время термин «токсин» чаще всего относят к индивидуальному химическому веществу (независимо от его природы), выделенному из того или иного яда или тканей ядовитого животного. Тем самым разграничивается действующее начало яда и целый яд, являющийся, как правило, многокомпонентной смесью различных биологически активных веществ. Обычно термин «яд» применяют к секретам специализированных ядовитых желез животных (змей, насекомых, амфибий и пр.). В свою очередь слово «токсин» широко используется при образовании новых терминов, подчеркивающих источник происхождения данного токсина (зоотоксины, фитотоксины, тетродотоксин, аллизиатоксин, батрахотоксин) либо особенности его физиологического или фармакологического эффекта (нейротоксины, цитотоксины, кардиотоксины).

Учитывая сложившуюся в токсикологии практику употребления термина «токсин», мы будем понимать под этим названием индивидуальное химическое соединение природного происхождения, характеризующееся высокой биологической активностью (токсичностью).

1.2. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ ЗООТОКСИНОВ

Экспериментальное изучение зоотоксинов связано с двумя основными направлениями: изучением химической природы зоотоксинов и выяснением механизмов их токсического действия. Эти два направления — химическое (биохимическое) и патофизиологическое взаимосвязаны, поскольку механизм действия химического соединения в первую очередь обуславливается особенностями его структуры. Принцип «от структуры токсина к функции» должен быть руководящим при изучении зоотоксинов. Однако нередко сложность структуры того или иного токсина превышает разрешающую способность химических методов на данный период. В таких случаях сведения об особенностях фармакологического эффекта могут дать косвенную дополнительную информацию о строении

молекулы токсина либо его активного центра. Установление химической структуры зоотоксинов — одна из наиболее сложных задач химии природных соединений. Прежде чем в пробирке химика окажется индивидуальный токсин, необходимо затратить очень много времени и сил, большая часть которых уходит на очистку исходного продукта (яда или экстракта тканей), выделение из него активных фракций, получение химически гомогенных веществ с их последующей идентификацией. Прогресс в области изучения химического состава зоотоксинов и установления структуры индивидуальных токсинов стал возможен в результате привлечения к этим исследованиям хорошо оснащенных лабораторий. В СССР основной вклад в химию зоотоксинов сделан учеными Института биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР (Москва) и Институтов биохимии и биоорганической химии АН УзССР (Ташкент).

Изучение механизмов действия зоотоксинов основано на классических методах токсикологии, фармакологии, физиологии, биохимии и других наук, позволяющих количественно оценить действие токсинов как на организм в целом, так и на его отдельные функциональные системы и органы. Наиболее важные характеристики зоотоксинов можно получить при изучении их токсикометрии, фармакокинетики и фармакодинамики.

Токсикометрия. В токсикометрии зоотоксинов важнейшей их характеристикой является токсичность — свойство химического вещества в минимальном количестве вызывать патологические изменения, ведущие к нарушению основных процессов жизнедеятельности организма и приводящие к его гибели. Токсичность — один из основных количественных параметров, отражающих биологическую активность зоотоксинов. В современных токсикологии и фармакологии токсичность принято выражать в величинах, кратных *средней смертельной дозе* (DL_{50}), т. е. дозе, вызывающей гибель 50% экспериментальных животных в течение фиксированного интервала времени (обычно 12 или 24 ч). Следует заметить, что DL_{50} — частный случай *средней эффективной дозы* ED_{50} , вызывающей изучаемый эффект в 50% случаев. Последняя в различных вариантах довольно часто используется в токсикологических исследованиях, когда для выявления специфического эффекта удобнее регистрировать не смертность, а нарушение или выключение какой-либо физиологической функции. При характеристике токсичности экстрактов тканей или органов ядовитых животных часто пользуются *мышинными единицами* (м. е.) — количеством вещества, которое необходимо, чтобы убить мышью массой 20 г в течение 20 мин. Обычно активность экстракта выражают в количестве м. е., содержащихся в 1 мг продукта. Например, активность тарихотоксина из яиц калифорнийского тритона *Taricha torosa* составляет 3000 м. е./мг. Это означает, что 1 мг вещества достаточно, чтобы убить 3000 мышей массой 20 г.

Из-за высокой токсичности зоотоксины иногда включают в группу ультраядов — химических веществ, токсичность которых

выше цианистого калия и не превышает 1 мг/кг (табл. 1). Отсюда понятен тот интерес, который проявляют к зоотоксинам как к потенциальным боевым отравляющим веществам военные токсикологи империалистических государств.

Таблица 1. Сравнительная токсичность различных ядов

Яд (токсин) и источник его получения	DL_{50} мыши, мг/кг
Цианид калия	10 000
Мускарин (алкалоид мухоморов)	1 000
Зоман (боевое отравляющее вещество)	100
Нейротоксин кобры (<i>Naja oxiana</i>)	75
Нейротоксин скорпиона (<i>ANDROCTONUS AUSTRALIS</i>)	9
Тетродоксин (из рыбы ФУГУ <i>TETRAODON</i>)	8
Сакситоксин (из динофлагеллят <i>GONYAULAX SP.</i>)	8
Ватраходоксин (кожный яд амфибий <i>PHYLLOBATES SP.</i>)	2
Тайпоксин (из яда змеи <i>OXYURANUS SCUTELLATUS</i>)	2
Палитоксин (из кишечнорастворимых <i>PALYTHOA SP.</i>)	0,15

Фармакокинетика. Фармакокинетика зоотоксинов изучает закономерности всасывания, распределения, метаболизма и выведения токсинов из организма.

При оценке токсичности зоотоксинов важное значение приобретают пути их введения в организм. Существующие пути введения обычно подразделяют на *энтеральные* (через пищеварительный тракт) и *парентеральные* (минуя пищеварительный тракт). В естественных условиях пути введения зоотоксинов в организм жертвы определяются особенностями биологии организма-продуцента и химической природой токсинов. Как правило, белковые токсины (змей, насекомых, паукообразных) вводятся с помощью вооруженного ядовитого аппарата парентерально, так как многие из них разрушаются пищеварительными ферментами. Напротив, токсины небелковой природы эффективны и при энтеральном введении (токсические алкалоиды амфибий, токсины рыб, моллюсков и др.). Некоторые животные, защищаясь, разбрызгивают свои яды в виде аэрозоля, эффективность которого зависит от состояния покровов жертвы и локальной концентрации токсических веществ. В эксперименте способ введения токсинов определяется задачей исследования.

Попавший в организм яд распределяется весьма неравномерно. Существенное влияние на распределение оказывают биологические барьеры, к которым относят стенки капилляров, клеточные (плазматические мембраны), гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. При парентеральном введении (укусы, ужаления) в месте инокуляции образуется первичное депо яда, из которого происходит поступление токсинов в лимфатическую и кровеносную систему. Скорость дренирования яда во многом опреде-

ляет быстроту развития токсического эффекта. Для изучения фармакокинетики зоотоксинов широко используют их радиоактивные дериваты.

Большинство зоотоксинов подвергается в организме определенным химическим превращениям. К сожалению, биотрансформация зоотоксинов в организме реципиента — наименее разработанная область зоотоксинологии. Биотрансформация в определенной мере обуславливает биологическую резистентность некоторых животных к зоотоксинам. В последнее время в крови некоторых грызунов были обнаружены белковые факторы, инактивирующие геморрагическое действие змеяных ядов.

При выделении зоотоксинов из организма основную тяжесть на себя принимают почки — отсюда и широкая распространенность нефритов при отравлении зоотоксинами. Частично зоотоксины могут выводиться и с другими веществами, например с молоком кормящей матери. Подобные случаи описаны и их необходимо иметь в виду.

Фармакодинамика. Фармакодинамика зоотоксинов изучает наиболее типичные эффекты этих веществ, локализацию и механизмы действия. Действие зоотоксинов может носить местный и резорбтивный* характер. И в том и в другом случае зоотоксины оказывают прямое и рефлекторное влияние. Действие зоотоксинов, развивающееся в месте его первичного воздействия, называется *местным*. В зависимости от химической природы ядов местное действие может быть сильным (яды кишечнорастворимых, гадюк, гремушников, жалоносных перепончатокрылых и др.); в тяжелых случаях приводящее к некрозу (омертвлению) пораженной ткани. В других случаях, превалируют общие симптомы отравления, развивающиеся после всасывания яда из первичного депо (яды элапид, каракурта и др.). Нужно заметить, что истинно местное действие, как правило, не наблюдается, так как определенное количество токсинов всасывается и оказывает резорбтивный эффект. Скорость проявления резорбтивного эффекта зависит от путей введения токсинов и их способности проникать через биологические барьеры.

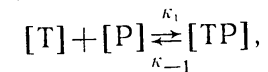
Важное значение в формировании интегральной картины отравления зоотоксинами имеет и их рефлекторное действие, связанное с влиянием на экстеро- или интерорецепторы и с соответствующим изменением функционального состояния нервных центров либо эффекторных органов.

Использование тонких инструментальных методов исследования позволяет изучать места связывания и механизмы действия зоотоксинов на организменном, органном, клеточном и молекулярном уровнях. При этих исследованиях в первую очередь выявляют биологический субстрат, на который направлено действие того или иного токсина. Иными словами — обнаружение рецепторов токсинов в сложных биосистемах. Это позволяет не только понять

* Resorbeo (лат.) — поглощать.

патогенез* отравления, но и использовать зоотоксины для выделения и характеристики этих рецепторных структур. Яркие примеры такого использования зоотоксинов — характеристика холинорецептора с помощью нейротоксинов змеяных ядов и компонентов натриевых каналов нервных мембран с использованием токсинов амфибий, рыб и скорпионов. В случае, когда эффект зоотоксинов на рецепторы аналогичен физиологическому, говорят о действии токсинов как агонистов. Это действие может быть стимулирующим или угнетающим данную физиологическую функцию. Часто зоотоксины выступают в роли антагонистов эндогенных физиологических регуляторов, вызывая нарушение деятельности системы, органа или всего организма. Высокая специфичность действия зоотоксинов определяет во многих случаях конкурентный характер их антагонизма по отношению к эндогенным веществам (медиаторам и др.).

Обратимый или необратимый характер действия токсина зависит от связи лиганд — рецептор, которая может быть прочной (ковалентной) или менее прочной (электростатической, гидрофобной и др.). Важной характеристикой зоотоксинов является избирательность (селективность) их действия, т. е. способность повреждать определенные клетки-мишени, не затрагивая другие, даже если оба вида клеток находятся в непосредственном контакте. В основе избирательности лежит сродство токсина к рецептору. Сродство токсина к данному типу рецепторов определяется структурно-пространственной организацией молекулы и ее активных функциональных группировок, обеспечивающих узнавание рецептора и связывание с его активным центром. В простейшем случае, когда одна молекула токсина [Т] соединяется с одним рецептором [Р] (при избытке токсина), образование комплекса «токсин — рецептор» [ТР] описывается уравнением



где k_1 — константа скорости образования комплекса [ТР]; k_{-1} — константа скорости диссоциации этого комплекса. Отношение констант прямой и обратной реакции: $k_1/k_{-1} = K_c$ называют константой сродства, а обратную ей величину — константой диссоциации K_d . Численно K_d равна концентрации вещества, дающего 50% эффекта, и может быть найдена по графику зависимости доза — эффект. Нетрудно видеть, что чем меньше значение K_d , тем выше сродство токсина к данному рецептору**.

Некоторые особенности фармакодинамики зоотоксинов. Высокая поражающая способность большинства ядов животного происхождения связана с присутствием в их составе токсинов, характеризующихся высокой специфичностью действия на определенные

* Pathos (греч.) — страдание, genesis (греч.) — происхождение.

** K_d — аналогична константе Михаэлиса (K_m), характеризующей диссоциацию комплекса фермент — субстрат при описании кинетики обратимых ферментативных реакций.

1.3. МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЗООТОКСИНОЛОГИИ

биосубстраты. Таковы, например, нейротоксины змей, нарушающие передачу возбуждения в нервно-мышечных синапсах; токсины амфибий (батрахотоксин), рыб (тетродотоксин), простейших (сакситоксин), блокирующие распространение нервного импульса по нервному волокну; ферменты ядов гадюк и гремучников, воздействующие на систему свертывания крови, и др. По своей химической структуре токсины природного происхождения весьма разнородны, в их числе можно встретить алифатические и гетероциклические соединения, алкалоиды, стероиды, незиматические полипептиды и ферментативные белки. Некоторые из этих соединений можно условно назвать «истинными токсинами» в том смысле, что они не встречаются в организме реципиента и являются для него ксенобиотиками, т. е. чужеродными веществами. В этом случае, по выражению Барбье (1978): «Отравление выглядит как несчастный случай, вызванный столкновением двух несовместимых типов метаболизма».

Другая группа компонентов природных ядов образована химическими веществами, встречающимися и в организме реципиента. К ним относятся ацетилхолин, гистамин, катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин), производные индола, различные ферменты и их ингибиторы. Токсический эффект этих соединений обусловлен избыточностью дозировки, значительно превышающей физиологические пределы их действующих концентраций в организме.

Важное значение в механизме действия зоотоксинов имеют аутофармакологические реакции, обусловленные гиперсекрецией эндогенных физиологических активных веществ под влиянием компонентов ядов. Например, высвобождение гистамина из тучных клеток под влиянием гистаминлибераторных пептидов ядов перепончатокрылых; массивное высвобождение нейромедиаторов при действии токсина каракурта и нейротоксинов скорпионов; брадикининлибераторное действие змеиных ядов. Аутофармакологические реакции играют большую роль в патогенезе отравления зоотоксинами.

Биологическое значение зоотоксинов для их продуцентов связано с использованием ядов как оружия защиты или нападения. Защитное действие реализуется с помощью различных механизмов: аллогенного (болевого), репеллентного (отпугивающего) и некоторых других. При нападении на жертву на первый план выступает паралитическое (обездвиживающее) действие.

При экспериментальном изучении зоотоксинов важное значение приобретает адекватный выбор объекта исследований. Как правило, изучение зоотоксинов проводят на стандартных лабораторных животных (мышьях, крысах, кроликах и др.). Это позволяет получать сопоставимые результаты исследований, проводимых в различных лабораториях. Однако следует учитывать, что имеется корреляция между особенностями действия ядов и биологией их продуцентов. Поэтому важно знать, кто является типичной жертвой или врагом данного ядовитого животного.

Традиционные задачи, стоящие перед медициной в области зоотоксинологии, связаны с профилактикой и лечением отравлений животными ядами, а также их применением для диагностики и лечения различных заболеваний. В последние годы в связи с установлением специфических механизмов действия некоторых токсинов появилась возможность их использования в экспериментальной терапии для моделирования некоторых заболеваний нервной и сердечно-сосудистой систем, системы крови и др.

В «Руководстве по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти» (ВОЗ, Женева, 1980) под кодом E905 включены отравления и токсические реакции в результате контакта с ядовитыми растениями и животными, в том числе: E905.0. Укусы ядовитых змей и ящериц. E905.1. Укусы ядовитых пауков. E905.2. Укусы * скорпионов. E905.3. Укусы * шершней, ос, пчел. E905.4. Укусы многоножек и тысяченожек (тропических). E905.5. Укусы других ядовитых членистоногих (муравьи, гусеницы *). E905.6. Поражения, вызванные морскими животными и растениями.

Клиническая картина отравлений, вызываемых различными ядовитыми животными, существенно различается в зависимости от химической природы продуцируемых ими зоотоксинов и механизмов их поражающего действия. Конкретные симптомы отравления человека и животных различными зоотоксинами и меры оказания помощи будут рассмотрены в соответствующих разделах книги. Здесь же необходимо подчеркнуть, что лечение отравлений складывается, как правило, из симптоматического и специфического (антиподного). *Симптоматическая* терапия направлена на устранение нежелательных симптомов (например, боли), оказывающих существенное влияние на течение основного патологического процесса. Поэтому во многих случаях симптоматическая терапия выступает в роли патогенетической. Наиболее эффективными антитоксинами против ядов животного происхождения являются моновалентные сыворотки. Во многих странах мира их производят в промышленных масштабах, особенно против яда змей. Кроме моновалентных сывороток выпускаются поливалентные — активные против яда нескольких змей. Сыворотки выпускаются и против белковых ядов некоторых других животных — пауков, скорпионов, рыб и др. Согласно «Записной книжке токсиколога»** в настоящее время в мире выпускаются сыворотки против яда 111 видов ядовитых животных. В нашей стране Ташкентский НИИ вакцин и сывороток выпускает моновалентные сыворотки «Антикобра», «Антигюрза», поливалентную сыворотку против яда кобры, гюр-

* Для этих животных правильнее — ужаления (или уколы).

** «Clin. Toxicol», 1978, № 3.

зы, и эфы, а также моновалентную сыворотку против яда паука каракурта. Разработана также сыворотка против яда средне-азнатского скорпиона.

При всей своей терапевтической эффективности серотерапия не лишена побочных эффектов, главным образом развития аллергических реакций, иногда вплоть до анафилактического шока. Поэтому наряду с серотерапией интенсивно разрабатываются методы специфической терапии, основанной на знании конкретных патофизиологических механизмов действия того или иного яда.

В последнее время большое внимание уделяется разработке методов активной иммунизации населения с профилактическими целями. В Японии такие работы проводятся для профилактики отравлений ядом змеи хабу *Trimeresurus flavoviridis*, в США активной иммунизации очищенным ядом пчел, ос и других насекомых подвергают людей с повышенной чувствительностью к яду этих перепончатокрылых.

Другой аспект медицинской зоотоксикологии — использование целебных свойств зоотоксинов. В связи с этим нелишним будет вспомнить слова Парацельса: «Во всем есть яд, без яда нет ничего. Только от дозы зависит, будет ли вещество ядовитым или безвредным».

При оценке практической ценности любых фармакологических агентов, в том числе и зоотоксинов, решающее значение имеет интервал между их минимальными дозами, вызывающими лечебный эффект, и дозами, под влиянием которых могут возникнуть токсические эффекты. Этот интервал, обозначаемый как широта фармакологического действия, характеризует степень безопасности использования данного вещества в лечебных целях (М. Л. Беленький, 1963). Окончательным критерием пригодности данного вещества для лечебных целей могут быть только клинические испытания. Однако в ходе предварительного экспериментального изучения можно получить количественную характеристику широты терапевтического действия препарата, выражаемую как $K = \frac{DL_{50}}{ED_{50}}$, т. е. отношении средней смертельной дозы к средней эффективной дозе (противосудорожной, анальгетической, цитостатической и т. д.). Чем выше значение «K», тем больше широта фармакологического действия, тем перспективней данное соединение для клинических испытаний.

Наиболее известны и традиционно применяются в практической медицине препараты на основе пчелиного («Апифор», «Вирапин» и др.) и змеиного («Випросал», «Випротокс» и др.) ядов как обезболивающие и противовоспалительные средства. Змеиные яды применяются для диагностики и лечения болезни свертывающей системы крови. За рубежом в этих целях выпускаются препараты из змеиных ядов «Арвин», «Анкрод», «Стипвен», «Рептилаза», «Дефибраза». К сожалению, в нашей стране производство подобных препаратов еще не налажено, хотя, как показали исследования З. С. Баркагана и его сотрудников, яды змей фауны

СССР (гюрза, щитомордник, эфа) вполне пригодны для диагностических целей.

Другим важным аспектом является моделирование некоторых патологических состояний с помощью зоотоксинов, основанное на выявлении специфического механизма их действия. Так, с помощью яда гремучей змеи можно моделировать инфаркт миокарда; яды некоторых гадюк хорошо воспроизводят тромбогеморрагический синдром; пчелиный яд моделирует спазм коронарных сосудов сердца; яд скорпиона вызывает развитие эпилептиформных состояний и панкреатитов. Подобный подход имеет важное значение не только для моделирования патологических процессов с целью исследования их патогенеза, но и в плане экспериментальной терапии этих состояний.

1.4. ОХРАНА И РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЯДОВИТЫХ ЖИВОТНЫХ

Общее число выделенных и описанных видов животных превышает миллион, тогда как количество ныне живущих видов, по разным оценкам, составляет от 5 до 10 миллионов (Майр, 1971). Несмотря на эти астрономические цифры, именно в наше время происходит катастрофическое уменьшение числа видов в результате хозяйственной деятельности человека. И этот процесс ускоряется, может быть, даже в большей степени ядовитых животных, чем других.

Охрана ядовитых животных включает по меньшей мере два аспекта: охрану полезных для человека видов, которые являются источником ценных ядовитых веществ (змеи, пчелы и др.), опылителями растений (шмели, пчелы), хищниками или паразитами, уничтожающими вредных насекомых (жабы, муравьи, пауки, осы и др.), и охрану видов, полезность которых не установлена, но входящих в состав тех или иных биоценозов и обеспечивающих наряду с другими животными устойчивость биоценозов и их способность противостоять различным внешним воздействиям.

Причины сокращения численности ядовитых животных неодинаковы, как неодинаковы должны быть и мероприятия по их охране. Так, численность змей заметно сократилась не только из-за укоренившегося обычая уничтожать их, но в результате интенсивного отлова змей для серпентариев, где они используются для многократного получения яда. Сокращение численности ядовитых насекомых связано прежде всего с применением пестицидов и инсектицидов, уничтожающих как вредную, так и полезную фауну. В этот перечень можно включить и загрязнение морей и океанов, и уничтожение непромысловых (в том числе и ядовитых) рыб, попавших в тралы, и т. д.

Сокращение численности любого вида, а тем более его исчезновение, приводит к очень существенным и подчас необратимым изменениям в структуре биоценоза, а в конечном итоге к неблагоприятным для человека последствиям. Каждый вид, как известно,

занимает только ему присущую экологическую нишу и своим существованием создает предпосылки для появления новых экологических ниш, что и гарантирует бесконечность эволюции в пространстве и времени. Следовательно, преднамеренное или бессознательное уничтожение того или иного вида, пусть даже безусловно опасного для человека (например, каракурт, некоторые виды скорпионов), может привести к непредсказуемым последствиям.

В последние годы природоохранные мероприятия перестали быть прерогативой только научных или общественных организаций, а приобрели государственный статус. В СССР, как и во многих странах мира, наряду с введением законодательных актов, направленных на охрану животного и растительного мира, ширится сеть заказников, заповедников. В Красную книгу СССР внесен целый ряд ядовитых животных:

Список ядовитых амфибий и рептилий, внесенных в книгу редких и находящихся под угрозой исчезновения видов животных и растений СССР — Красную книгу СССР

Амфибии

1. Кавказская саламандра *Mertensilla caucasica* (Waga), 1980.
2. Сирийская чесночница *Pelobates syriacus Boettger*, 1889.
3. Кавказская крестовка (чесночница) *Pelodytes causicus Boulenger*, 1896.
4. Камышовая жаба *Bufo calamita Laurenti*, 1768.

Рептилии

1. Среднеазиатская кобра *Naja oxiana* (Eichwald), 1831.
2. Кавказская гадюка *Vipera keznakovi Nikolsky*, 1910.
3. Носатая гадюка *Vipera ammodytes transcaucasiana*, Zarevsky, 1915.
4. Малоазнатская гадюка *Vipera xanthina raddei Boettger*, 1890.

В настоящее время отлов ядовитых змей в Средней Азии и на Кавказе проводится только по лицензиям. Уничтожать змей разрешается только в населенных пунктах и двухкилометровой зоне вокруг них. В РСФСР, на территории которой обитает самый многочисленный вид — гадюка обыкновенная, пока нет нормативных актов, регламентирующих отлов ядовитых змей.

Важное значение должно уделяться разъяснительной и пропагандистской работе среди населения. Все эти мероприятия, несомненно, принесут свои плоды.

Существует и другая сторона этой проблемы. Речь идет о рациональном и эффективном использовании ядовитых животных. В первую очередь это касается тех животных, чьи яды уже сегодня представляют интерес как сырье для фармацевтической промышленности либо интенсивно используются в научно-исследовательской работе. Многолетний опыт специализированных центров по изучению и содержанию ядовитых животных и получению от

них ядов (например, знаменитый серпентарий Бутантан в Бразилии, ряд серпентариев в США, СССР, Индии и других странах) показывает, что при правильной постановке дела такие организации не только ликвидируют необходимость частых и массовых отловов ядовитых животных, но и являются экономически выгодными.

По мнению советских специалистов (А. Г. Банников, Макеев и др.), при создании оптимальных условий содержания змей в серпентариях яд от них можно получать в течение 10—15 лет. Если учесть, что сейчас змеи живут в серпентариях всего около года, то, очевидно, есть немалые резервы для совершенствования этого метода.

Потребности в животных ядах непрерывно возрастают. Сейчас в сферу внимания специалистов различного профиля вовлечены не только традиционные продуценты ядов (змеи, пчелы), но и яды скорпионов, пауков и многих морских животных. Не случайно одна из крупнейших швейцарских фармацевтических фирм Hoffmann La-Roch содержит лабораторию в Австралии для биохимического изучения обитателей Большого Кораллового Рифа.

В нашей стране большое внимание уделяется комплексному использованию морских организмов — источников высокоэффективных токсинов и лекарственных средств (И. С. Гурин, И. С. Ажгихин, 1981).

Хорошие перспективы имеет и создание скорпионариев — своеобразных «скорпионьих ферм», предназначенных для длительного содержания скорпионов и получения от них яда.

Критически оценивая перспективы рационального использования ядовитых животных и их ядов, следует иметь в виду, что современный этап их эксплуатации человеком — это, по существу, этап начальный.

Разведка мест массового обитания продуцентов зоотоксинов, их отлов в больших количествах, связанный с изучением химической природы ядов и использованием их в качестве сырья, представляет значительные трудности. Необходимо стремиться к созданию качественной перестройки, когда во главу угла будет положен принцип получения синтетических аналогов токсинов с заданными свойствами.

Глава | **ЯДОВИТЫЕ**
2 | **ПРОСТЕЙШИЕ**
(PROTOZOA)

Сильные природные токсины, вызывающие тяжелые отравления человека и животных, были обнаружены в последние 10—15 лет у свободноживущих простейших, относящихся к отряду *Dinoflagellata* (подкласс *Phytomastigina*), с биологией которых связано такое экологическое явление, как «красные приливы».

2.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕННЫХ ОРГАНИЗМОВ «КРАСНОГО ПРИЛИВА»

«Красным приливом» называют бурное размножение динофлагеллят, окрашивающих воду в ржаво-красный цвет, наблюдаемое иногда на огромных акваториях. Красное «цветение» воды известно с древнейших времен. Об этом явлении писали Гомер и Тацит, Кук и Дарвин. Систематическое изучение «красных приливов» началось более 100 лет назад и тем не менее до сих пор нет единого мнения о причинах, вызывающих массовое размножение динофлагеллят. Трудности изучения «красных приливов» связаны со стихийностью их возникновения, сложностью прогнозирования и относительно коротким периодом существования. Интересное само по себе явление имеет и важное практическое значение, связанное с гибелью большого числа рыб и других организмов, оказавшихся в зоне «цветения» воды. Не менее значительно и другое обстоятельство, обусловленное тем, что очень многие моллюски (особенно двустворчатые) становятся ядовитыми в период «красных приливов». Только в 30-е годы выяснилось, что токсичность «красных приливов» связана с динофлагеллятами, относящимися к родам *Gonyaulax*, *Gymnodinium*, *Peridinium* и др. (рис. 1; табл. 2).

За последние годы накопились данные, указывающие на связь между участвовавшими случаями загрязнения морской воды и появлением «красных приливов». С этим же можно связать «цветение» морской воды после обильных дождей, когда увеличившийся сток рек приносит в море продукты отходов промышленных предприятий и больших городов. Одним из факторов, стимулирующих «цветение» динофлагеллят, является увеличение концентрации железа в воде, что и предлагается некоторыми учеными в качестве прогностического показателя возможности возникновения

Таблица 2. Видовой состав динофлагеллят во время «красных приливов» (по Боуер и др., 1981)

Виды	Район наблюдения	Год
<i>Gonyaulax catenella</i>	Атлантическое побережье Канады	1966
<i>G. catenella</i>	Тихоокеанское побережье США	1972
<i>G. monilata</i>	Мексиканский залив	1971, 1972
<i>G. polihedra</i>	Тихоокеанское побережье США	1971
<i>G. tamarensis</i>	Атлантическое побережье США	1972, 1974
<i>G. excavata</i>	Атлантическое побережье Испании	1976
<i>Gymnodinium breve</i>	Мексиканский залив	1971, 1976
<i>Gymnodinium sp.</i>	Побережье Южной Африки	1970
<i>Gymnodinium verejicum</i>	Ла-Манш	1968
<i>Noctiluca scintillan</i>	Атлантическое побережье Испании	1971
<i>Pyrodinium bahamense</i>	Папуа Новая Гвинея	1971
<i>P. phoneus</i>	Гонконг	1972
	Бельгия	1930

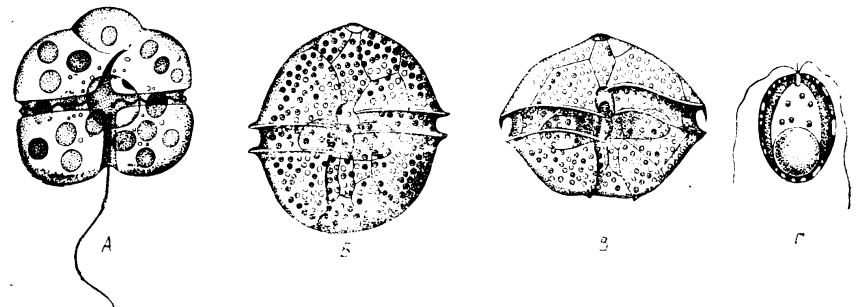


Рис. 1. Представители ядовитых динофлагеллят: А — *Gymnodinium breve* (×1800); Б — *Gonyaulax catenella* (×1800); В — *Gonyaulax tamarensis* (×1500); Г — *Prymnesium parvum* (×5000)

«красных приливов». Рост количества особей *Gonyaulax catenella* — наиболее массового вида в «красных приливах» северо-западной части Тихого океана — стимулируется детергентами, содержащими нитрилотриацетатную кислоту.

Для биологии динофлагеллят, как и других простейших, характерно образование покоящейся стадии — цисты. Таких цист на континентальном шельфе может насчитываться до нескольких тысяч в одном грамме песка. В какой-то непредсказуемый момент времени из крохотных цист появляется новое поколение динофлагеллят, что также может быть причиной «красного прилива».

Следует подчеркнуть, что чаще «цветение» морской воды происходит при сравнительно низком титре динофлагеллят и в дневное время может быть и не обнаружено. Однако ночью в результате люминесценции, присущей этим организмам, их скопления отчетливо видны в виде огоньков, вспыхивающих на гребнях волн. Ночное свечение было давно известно аборигенам Северной Аме-

рики как предупреждение о ядовитости моллюсков, питающихся планктоном. Обычно «цветение» динофлагеллят охватывает период с конца весны до осени. Именно в это время наиболее часты случаи отравления моллюсками. Для многих стран, где моллюски входят в традиционный пищевой рацион, эта проблема имеет серьезное эпидемиологическое и экономическое значение. Так, за последние 18 лет наблюдались вспышки массовых отравлений в Японии, Индонезии (о. Борнео), Испании, Италии, Франции, ФРГ, Швеции, США и Канаде (табл. 3).

Таблица 3. Видовой состав моллюсков, содержащих паралитический яд (по Боуер и др., 1981)

Виды	Район наблюдения
<i>Turbo marmorata</i> <i>Mya arenaria</i>	Папуа-Новая Гвинея Атлантическое побережье от США до Великобритании и тихоокеанское побережье от США до Японии
<i>Mytilus californianus</i> <i>Mytilus edulis</i>	Алеутские острова, о. Сокорро Космополит
<i>Mytilus galloprovincialis</i> <i>Modiolus auriculatus</i> <i>Modiolus modiolus</i>	Средиземное море Папуа-Новая Гвинея Тихоокеанское побережье Северной Америки
<i>Crassostrea echinata</i> <i>Crassostrea gigas</i> <i>Ostrea edulis</i>	Папуа-Новая Гвинея Япония, северо-западная часть Тихого океана Побережья Европы
<i>Ostrea trapezina</i> <i>Spondylus americanus</i> <i>Spondylus butleri</i> <i>Spondylus ducalis</i>	Папуа-Новая Гвинея Мексиканский залив Западные Каролинские о-ва Филиппины, Индонезия, Микронезия
<i>Lopha cristagalli</i> <i>Anadara maculosa</i> <i>Saxidomus giganteus</i> <i>Saxidomus nuttalli</i> <i>Pinctada maxima</i>	Западные Каролинские о-ва Папуа-Новая Гвинея Побережье Сев. Америки Побережье Калифорнии Папуа-Новая Гвинея

В иностранной научной литературе спорадические отравления, вызываемые моллюсками, получили специальное название — «отравления паралитическими моллюсками» (*paralytic shellfish poisoning*).

Попытки выделения и идентификации паралитического яда моллюсков увенчались успехом только в конце 50-х годов, когда Шанц и др. (1957) из моллюсков *Saxidomus giganteus* и *Mytilus californianus* выделили токсин, названный *сакситоксином*. Впоследствии сакситоксин был получен из динофлагеллят *Gonyaulax catenella* и, таким образом, была доказана причинная связь между токсичностью моллюсков и «красным приливом».

Природные источники сакситоксина. Кроме динофлагеллят первичными продуцентами сакситоксина и его аналогов являются синезеленые водоросли *Aphanizomenon flos-aquae* (С. В. Горюнова и Н. С. Демина, 1974). Среди вторично-ядовитых животных, ак-

кумулирующих сакситоксин по пищевым цепям, кроме моллюсков, следует указать крабов, обитающих на коралловых рифах. Наиболее токсичны *Zosimus acneus*, *Atergatis floridis*, *Platypodia granulosa*, *Carcinoscorpius rotundicauda* и некоторые другие.

Как правило, сакситоксин накапливается в пищеварительной системе двустворчатых моллюсков. Например, у мидий (*Mytilus*) до 95% сакситоксина содержится в гепатопанкреасе. С другой стороны, у *S. giganteus* около 70% сакситоксина задерживается в сифоне, где он может сохраняться в течение нескольких месяцев.

2.2. ЯД ДИНОФЛАГЕЛЛЯТ

Ядовитые вещества, продуцируемые динофлагеллятами, являются предметом интенсивного изучения. Кроме сакситоксина сейчас выделены и с разной степенью полноты охарактеризованы другие токсины. Здесь будут рассмотрены гоннаутоксины, гимберотоксин и некоторые другие.

2.2.1. Сакситоксин и его аналоги

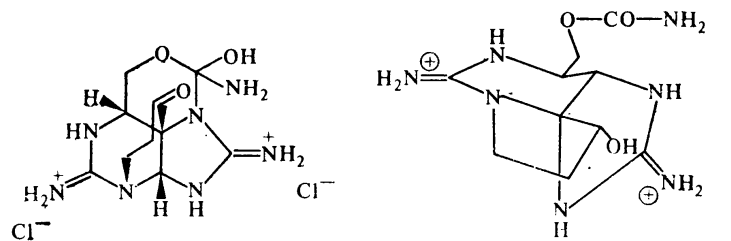
Клиника и профилактика отравлений. Первые симптомы отравления сакситоксином после приема в пищу зараженных моллюсков появляются через 30 мин и выражаются в онемении языка, губ, кончиков пальцев. Прогрессивно развивается сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, которая может привести к смертельному исходу через 1—12 ч вследствие остановки дыхания. Смертельная доза сакситоксина для взрослого человека (массой 70 кг) составляет (по разным данным) 0,3—1 мг. Специфических антидотов не имеется, поэтому лечение носит симптоматический характер: искусственное дыхание, аналептики, сердечно-сосудистые средства, рекомендуется также применение внутрь бикарбоната натрия, поскольку токсины инактивируются в щелочной среде.

Важной проблемой является профилактика отравлений сакситоксином. В качестве одной из таких мер предложено пропускать через емкости с морской водой, в которой содержатся моллюски, озон или кислород. Пропускание газов в течение 72 ч приводит к снижению токсичности тканей моллюсков на 50—70%. Норвежские ученые обнаружили, что уже через 17 дн после переноса зараженных моллюсков из района, в котором наблюдалось «цветение» воды, в чистую воду они становились практически нетоксичными.

Химическая идентификация токсинов, вырабатываемых динофлагеллятами, весьма трудоемкая процедура. Поэтому широкое распространение приобрели методы биологического тестирования токсинов в планктоне или тканях съедобных моллюсков (последнее особенно важно при экспертизе их пригодности для продажи). Чаще всего активность сакситоксина и его аналогов выражают

в мышинных единицах. При этом следует иметь в виду, что биологические методы, как правило, дают более высокое содержание сакситоксина, чем химические, что объясняется присутствием в исследуемых образцах (динофлагеллят или моллюсков) наряду с сакситоксином и его аналогов. Так, например, при биологическом тестировании в культуре клеток *G. tamarensis* было обнаружено 55—180 мкг сакситоксина на 1 г клеток, а при химическом определении — только 7—12 мкг/г.

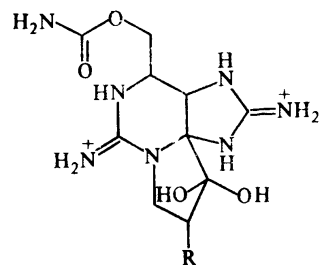
Химическое строение. Химическая природа сакситоксина была установлена в 60—70-е годы с помощью точных физико-химических методов — рентгеноструктурного анализа и ЯМР спектроскопии. Сакситоксин — водорастворимый дериват пурина, образующий соли с минеральными кислотами. Его молекулярная масса 372 (для дигидрохлорида), эмпирическая формула $C_{10}H_{27}N_7O_4 \times 2HCl$. Молекула состоит из тетрагидропуринового кольца, соединенного с двумя остатками гуанидина, играющими, как будет показано, решающую роль в токсическом действии:



сакситоксин

структура сакситоксина по данным рентгеноструктурного анализа

Кроме сакситоксина в последние годы из динофлагеллят *G. tamarensis* (*G. excavata*), *Protophyaulax catenella* были выделены токсины, очень близкие к ним по химической природе и фармакологическому действию, — *гониаутоксины* I—V и *неосакситоксин*:



гониаутоксин

Гониаутоксины II и III отличаются от сакситоксина заменой водорода в радикале (R) на α -ОН- и β -ОН-группы соответственно, а гониаутоксин V является карбамил —N— сульфосакситоксином.

В 1977 г. японские ученые синтезировали сакситоксин, который оказался идентичным природному токсину по своим физическим, химическим и физиологическим свойствам. В то же время вопрос о биосинтезе сакситоксина и его аналогов до сих пор остается открытым.

Изучение продуцирования сакситоксина культурой клеток *G. catenella* показало зависимость этого процесса от светового и температурного режимов. Замечено, что по мере роста культуры содержание сакситоксина снижается, при этом увеличение освещенности до 14 ч приводит не только к снижению скорости роста культуры, но и к уменьшению выработки сакситоксина. Добавление в среду возможных предшественников сакситоксина (гуанина, пирувата, мочевины и др.), меченных ^{14}C , показало их накопление в культуре. Однако при последующей очистке сакситоксина гельфильтрацией и тонкослойной хроматографией было выяснено, что большинство из изученных предшественников все же в биосинтезе не участвует. Таким образом, вопрос о механизмах биосинтеза этого сакситоксина и его аналогов еще нуждается в решении.

Механизм действия. Токсичность сакситоксина существенно зависит от способа введения в организм. Так, DL_{50} (в мкг/кг) при энтеральном введении мышам составляет 260; внутрибрюшном — 9; внутривенном — до 3.

Существует видовая чувствительность к сакситоксину — рыбы, моллюски и амфибии более устойчивы, чем теплокровные (например, мыши). Фармакологическое действие сакситоксина связано с его нейротропной активностью. Один из наиболее грозных симптомов отравления токсином — паралич дыхательной мускулатуры, что и послужило основой для названия «паралитический яд моллюсков». Следует подчеркнуть, что блокирующее действие сакситоксина, очевидно, развивается не только на периферическом уровне. Эксперименты, проведенные на кошках и кроликах с различными способами введения сакситоксина (внутрибрюшное и внутрижелудочковое), показали, что он может проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать прямое угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров.

Механизм действия сакситоксина был детально изучен с помощью электрофизиологических методов исследования. Эксперименты, проведенные на гигантских аксонах кальмара, показали, что он избирательно блокирует натриевые каналы возбудимых мембран. Примечательно, что токсин эффективен только при наружном применении, при перфузии изолированного аксона блокирования не наблюдается. Блокирующий эффект сакситоксина проявляется в низких концентрациях ($K_d = 1,2 \times 10^{-9}$ моль/л, рис. 2). Гуанидиновая группировка, входящая в состав его молекулы, по своим молекулярным размерам соответствует диаметру гидратированного иона Na^+ . На основании этих данных Као предположил, что гуанидиновая группировка входит в натриевый канал и застревает в нем, удерживаясь остальной частью молекулы,

размеры которой превышают диаметр канала (рис. 3). При изменении рН было установлено, что активной формой сакситоксина является катионная, однако при повышении рН более 9 он становится неэффективным.

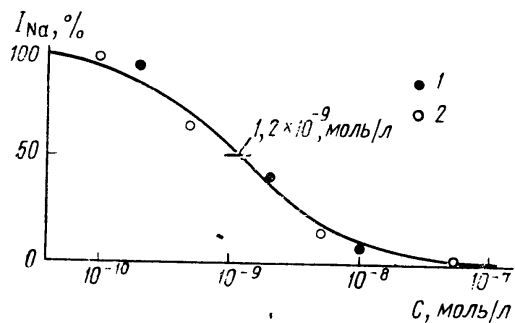


Рис. 2. Влияние сакситоксина на максимальный натриевый ток в перехвате Ранье одиночного миелинизированного нервного волокна лягушки (по Хилле, 1967):

1 — экспериментальные данные; 2 — теоретическая кривая доза — эффект

Применение сакситоксина в нейробиологии. Высокая специфичность взаимодействия этого токсина с натриевыми каналами позволила успешно использовать его в качестве «инструмента» для количественной оценки плотности каналов в мембранах. С помощью меченого ^3H сакситоксина было установлено, что в мембране блуждающего нерва кролика на 1 мкм^2 «упаковано» 110 натриевых каналов, а в аксоне омара — около 90 каналов на 1 мкм^2 . Эти данные имеют важное значение для нейрофизиологии и молекулярной биологии. Именно с помощью сакситоксина и подобных ему токсинов (тетродотоксина, ТТХ) были оценены молекулярные размеры устья натриевого канала, которые, по данным Хилле (1972), составляют $0,3 \times 0,5 \text{ нм}$. Устье образовано кольцом атомов кислорода и имеет одну карбоксильную группировку, определяющую катионную селективность поры. Используя этот токсин в качестве «маркера», группа исследователей из университета Вашингтона (США) выделила и охарактеризовала компоненты натриевого канала электровозбудимой мембраны, специфически связывающиеся с сакситоксином, т. е. рецептор сакситоксина. Солюбилизированный рецептор, выделенный из синапсом мозга крысы, с молекулярной массой $316\,000 \pm 63\,000$ в результате 750-кратной очистки ионообменной хроматографией имеет специфическую активность 1488 пмоль/мг . Дальнейшее изучение показало, что рецептор содержит одну субъединицу α ($M_r \sim 270\,000$) и 2 субъединицы β (β_1 с $M_r \sim 39\,000$ и β_2 с $M_r \sim 37\,000$).

Выяснение механизма действия сакситоксина позволило использовать его для создания новых высокоэффективных лекарственных препаратов местных анестетиков. Возможно, он найдет

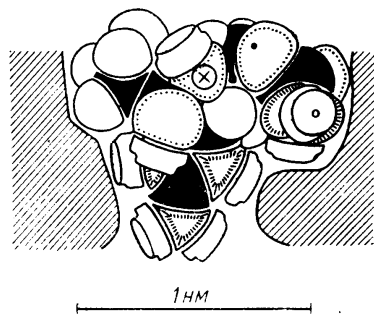


Рис. 3. Гипотетический механизм блокирования сакситоксином натриевого канала электровозбудимой мембраны (по Хилле, 1975)

применение и как противоопухолевый препарат, так как оказалось, что опухолевые клетки более чувствительны к нему, чем нормальные.

2.2.2. Гимберотоксин и другие токсины

Во время «красного прилива» кроме *Gonyaulax* патогенными свойствами обладают и другие динофлагелляты, из которых наибольшее значение имеет *Gymnodinium breve*. Токсины, вырабатываемые *G. breve* (гимберотоксины), вызывают массовую гибель рыб; предполагается, что токсины повреждают механизм избирательной проницаемости жаберного аппарата. У людей при отравлении гимберотоксином наблюдается воспаление слизистых оболочек, чихание, кашель, расстройство дыхания. Были предприняты попытки выделить и изучить токсины *G. breve*. Для этого культуру *G. breve* инкубировали в искусственной среде, содержащей глутареллиновую кислоту, что резко увеличивало скорость ее размножения. В результате к 30 сут культивирования удалось достичь концентрации клеток 80×10^6 на 1 л.

Гимберотоксин вызывает гибель лягушек, рыб, мышей, причем у последних вначале наблюдаются судороги, охватывающие мускулатуру тела, а затем развивается паралич. В дозе 20 мкг/мл нейротоксин блокирует проведение возбуждения по изолированному нерву лягушки (рис. 4). При внутривенном введении лягушке (150 мкг) он приводит к остановке сердца на фоне стойкой деполяризации сердечной мускулатуры.

Структура гимберотоксинов пока неизвестна. Для них предложена формула $\text{C}_{54}\text{H}_{90}\text{O}_{14}$ и высказано предположение, что они могут образовывать комплекс с ионами кальция.

Из динофлагеллят *Ptychodiscus brevis*, размножающихся во время «красного прилива» у берегов Флориды, выделены два липофильных токсинов, характеризующихся высокой токсичностью — $0,094 \text{ мкг/кг}$. Симптомы отравления лабораторных животных включают гиперсаливацию, риноррею, дефекацию, вялый паралич мышц, заканчивающийся смертью от остановки дыхания. Токсины обладают также цитотоксическим действием. Из динофлагеллят *Gambierdiscus toxicus* выделены сигуатоксин и маитотоксин — токсины, вызывающие сигуатеру (см. гл. 10).

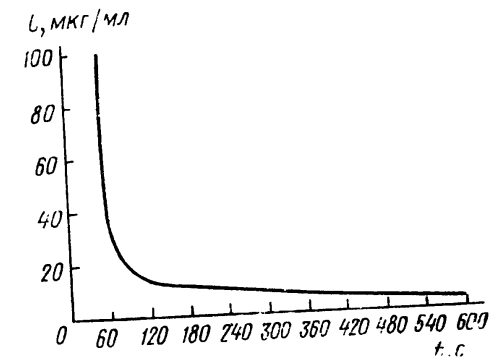


Рис. 4. Влияние нейротоксической фракции из *Gymnodinium breve* на возбудимость изолированного большеберцового нерва лягушки *Rana pipiens* (по Эбботу и Пастеру, 1972):

на оси абсцисс — время, необходимое для угнетения амплитуды ПД на 50%

3.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Губки (Spongia) — многоклеточные животные, своеобразие строения и развития которых долгое время не позволяло зоологам прийти к единому мнению о местоположении губок в системе животного мира.

В современной фауне насчитывается около 5000 видов губок. Огромное их большинство относится к морским животным; некоторые живут в пресной воде. Подавляющее число видов — обитатели теплых морей, где они распространены, начиная от литорали и кончая огромными глубинами (до 6 тыс. м). Немало видов встречается в высоких широтах вплоть до Северного Ледовитого океана.

Внешний вид губок весьма разнообразен. Одичные организмы имеют обычно цилиндрическую или бочковидную форму тела; колонии же (что характерно для большинства видов губок) могут быть самого различного строения — корковидные, шаровидные, цилиндрические, ветвящиеся или стебельчатые (рис. 5). Характерной чертой организации губок является система каналов,

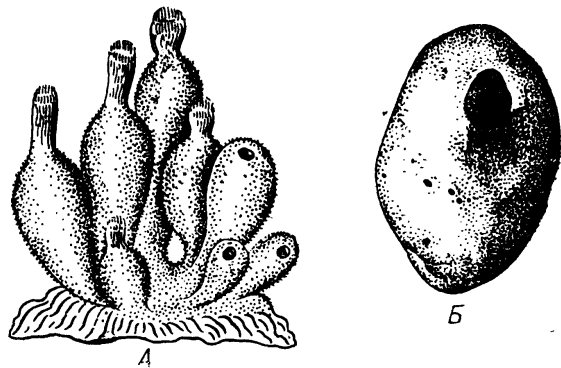


Рис. 5. Губки (по Холстеду, 1965):
А - *Sycon ciliatum*; Б - *Suberites domuncula*

пронизывающих стенку тела и обеспечивающих обмен между внешней средой и парагастральной полостью.

Губки — весьма активные биофильтраторы, некоторые из них способны пропускать через свое тело десятки и сотни литров воды в сутки, выбрасывая ее из своих устьев на расстояние в несколько десятков сантиметров. Это свойство губок играет определенную роль для их защиты от врагов, поскольку вместе с током воды выбрасываются продукты метаболизма, часто обладающие ядовитыми свойствами. Известно, что мелкие беспозвоночные, приближаясь к

губкам, теряют подвижность и становятся их добычей. Ядовитые вещества, выделяемые губками, защищают их не только от инвазии микроорганизмами, но и отпугивают многих хищников. В коралловых рифах, где губки служат пищей для многих рыб, ядовитых видов гораздо больше, чем в высоких широтах. Например, на широте штата Вашингтон (США) — 38° с. ш., ядовитыми для коралловых рыб были 9% исследованных губок. Однако уже на 19° с. ш. (Мексика) число ядовитых видов губок возросло до 75%.

3.2. ЯД ГУБОК

Химический состав и механизм действия. Биологические вещества, выделенные из губок, можно разделить на токсины, цитостатики и антибиотики (И. С. Гурип, И. С. Ажгихин, 1981). Таблица 4 дает представление о распределении биологически активных веществ в некоторых губках, обитающих у побережья Ямайки.

Таблица 4. Биологически активные вещества губок
(по Хашимото, 1979)

Виды	Антибиотики	Ихтиотоксины	Цитотоксины
<i>Haliclona erina</i>	+	+	+
<i>H. rubens</i>	+	+	+
<i>Verongia archeri</i>	+		
<i>Hemecivon sp.</i>		+	+
<i>Isotrochota birotulata</i>		+	+
<i>Verongia sp.</i>	+		+

По своей химической природе физиологически активные вещества губок относятся к изопреноидам, из которых изучено свыше 50 фурановых, гидрохиноновых и изонитрильных сесквитерпеноидов. Среди них много соединений, обладающих противомикробной активностью. Антибиотическим действием характеризуется и большая группа гетероциклических соединений, выделенных из этих организмов. Кроме того, в губках обнаружены ароматические вещества, стеринь, биогенные амины, белки, имеющие биологическую активность.

Токсины. Первые систематические исследования по токсичности губок принадлежат, очевидно, Рише (1906), который исследовал действие спиртовых экстрактов, полученных из губки *Suberites domuncula*. Выделенный из экстракта токсин был назван им *суберитином*. Внутривенное введение суберитина собакам и кроликам вызывает у них рвоту, расстройство желудочно-кишечного тракта, прострацию, нарушение координации движения и дыхания. Смертельная доза суберитина для собак составляет 10 мг/кг. При вскрытии обнаруживаются диффузные очаги геморрагии во внутренних органах. Однако суберитин не токсичен при введении через рот. Кроме того, нагревание до 80°С инактивирует его токсичность.

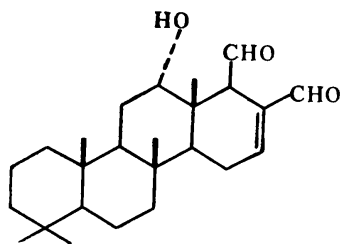
Кариелло и Цаннети в 1979 г. вновь обратились к этому объ-екту. Поместив губку *S. domuncula* под пресс, авторы получили сок, из которого после фракционного осаждения и гель-филтра-ции на сефадексах был получен белок с молекулярной массой ~28 000, гомогенный по данным электрофореза, также получив-ший название суберитин.

Нейротоксическая активность суберитина зависит от остатков триптофана в его молекуле. Специфическая модификация трипто-фановых остатков с помощью фотоаффинной метки снижала его нейротоксичность до 13% от исходного значения.

Изучение физиологической активности суберитина показало, что он обладает гемолитическим действием, вызывает паралич у крабов и способен гидролизовать АТФ.

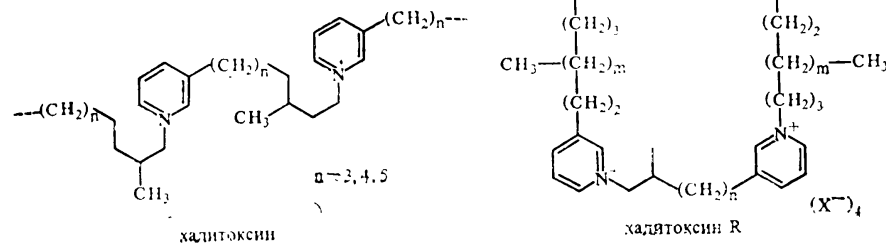
Токсическими свойствами характеризуются и некоторые дру-гие губки. Холстед указывает, что рыбы, моллюски или крыбы, помещенные в ведро с водой, где находится губка *Tedania toxica- lis*, погибали менее чем за 1 ч. Некоторых губок, например *T. ign- is* и *Fibulia nolitangere*, не рекомендуется брать в руки, так как они вызывают дерматиты. Следует также указать на сильный деполаризующий агент, выделенный из водного экстракта губки *H. rubens*, химическая природа которого пока не установлена.

Цитотоксины и цитостатики. Большой теоретический и практи-ческий интерес представляют антимикробные, цитотоксические и цитостатические вещества, выделенные из губок. Спиртовой экст-ракт из губки *S. inconstans* в концентрации 60 мкг/мл, добавлен-ный к культуре клеток HeLa, полностью тормозил рост культуры с одновременным уменьшением содержания ДНК в клетках. Фа-зово-контрастная и электронная микроскопия показали, что ци-тотоксическое действие этого экстракта сопровождается фраг-ментацией цитоплазмы и кариоплазмы, разрывами клеточных и ядерных мембран. Еще более активный цитотоксический агент *дезацетилскаларадил* был выделен из губок *Cacosporgia scalaris*:



Изучение активности на клетках линии L-1210 показало, что его ED₅₀ составляет всего 0,58 мкг/мл.

Гетероциклические соединения, продуцируемые некоторыми губками, представляют интерес как обладающие противоопухо-левым действием. *Халитоксин* и *халитоксин R*



выделенные из губок *H. rubens*, *H. viridis*, тормозят рост экспери-ментальных опухолей у мышей и существенно продлевают их жизнь. Так, введением мышам с асцитной опухолью халитоксина в дозе 50 мкг/г привело к полному ингибированию роста опухоли у 30% животных.

Уже первые данные о противоопухолевом и цитостатическом действии биологически активных веществ губок стимулировали активный поиск новых соединений. В настоящее время из губок получен широкий спектр веществ, обладающих противоопухоле-вым действием. Одним из первых был получен арабинозилцитозин, являющийся аналогом природных нуклеозидов, найденных в губке *Cryptotethya crypta*. Он эффективно подавлял развитие саркомы 180, карциномы Эрлиха и лейкемии L-1210.

Среди других биологически активных веществ губок отметим ароматические бромпроизводные, обладающие противомикробной активностью, например *аэроплизинин* из губок Карибского моря (*Verongia sp*), бромфенолы из *Dysidea herbacea*, *n*-оксифенилаце-тамид из губки *Anthosigmella varians*, обладающий цитостатиче-ским действием. Стереоизомеры аэроплизинов — эффективные мембранотропные вещества, что проявляется, в частности, в ин-гибировании активности АТФ-азы микросомальной фракции мозга.

* * *

Губки — это типичные пассивно-ядовитые животные, использу-ющие для защиты от врагов свои токсические метаболиты. Ядо-витость губок наряду с обладанием жестким скелетом, делаю-щим их малосъедобными, обеспечило сохранение до наших дней этой наиболее примитивной группы многоклеточных животных. Губки могут служить удобной моделью для изучения эволюцион-ных механизмов биогенеза физиологически активных соединений с селективными свойствами (антибиотики, цитостатики).

Для человека губки не представляют существенного эпидемио-логического значения, за исключением, может быть, тех видов, ко-торые вызывают дерматиты при непосредственном контакте. Во всяком случае это обстоятельство должны учитывать рыбаки, пловцы, аквалангисты и др.

ЯДОВИТЫЕ КИШЕЧНОПОЛОСТНЫЕ (COELENTERATA)

4.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Кишечнополостные насчитывают около 9000 видов. Это преимущественно морские организмы, лишь некоторые из них адаптировались к пресной воде. Характерной особенностью кишечнополостных является наличие стрекательных клеток (книдобластов, или нематоцитов), вырабатывающих ядовитый секрет и служащих для умерщвления добычи и защиты от врагов. Этими клетками обладают оба поколения в цикле развития кишечнополостных — полип и медуза. Если полипы в подавляющем большинстве — сидячие формы, обитающие чаще всего на сравнительно небольших глубинах и предпочитающие скальные грунты (в частности, актинии, мадрепоровые кораллы), то медузы — это свободно плавающие организмы (рис. 6).

Все кишечнополостные — хищники. Пищей им служат самые разнообразные животные, начиная от мелких планктонных рачков (мадрепоровые кораллы, гидроидные медузы) и кончая рыбами (актинии, сцифоидные медузы).

Ядовитый аппарат кишечнополостных. Книдобласты, или нематоциты, содержат очень мелкие внутриклеточные структуры сферической, овальной или ветвенообразной формы — нематоцисты. Нематоциста состоит из капсулы и заключенной в ней поллой нити, замкнутой на одной стороне, как бы вывернутой наизнанку и закрученной в спираль (рис. 7). Выстреливание нематоцисты заключается в быстром выбрасывании нитевидного отростка. У покоящейся нематоцисты та ее часть, через которую выбрасывается нить, обычно покрыта крышечкой. На наружном конце книдобласта образуется щетинковидный отросток — киноциль. Нематоцисты кишечнополостных делятся на две большие группы: спироцисты *Zoanthagia*, представляющие собой окрашивающиеся кислотными красителями тельца, снабженные особыми адгезивными нитями, и окрашивающиеся основными красителями собственно нематоцисты. Последние широко распространены у самых разных групп кишечнополостных. Собственно нематоцисты бывают различных типов, отличающихся строением их выстреливающих нитей. У нематоцист некоторых видов, например вольвент, замкнутая на верхнем конце нить свернута в плотную спираль и при выстреливании обвивается вокруг щетинок или фибрилл жертвы. Другие виды имеют нематоцисты с острыми наконечниками и, как принято считать, вонзаются в добычу, инъецируя в нее токсическое вещество. Нити этих нематоцист обычно покрыты шипами, расположенными в три спиральных ряда. При помощи этих шипов они прочно закрепляются в тканях, в которые проникли. Способность нитей,

по крайней мере некоторых типов, прободать ткани настолько велика, что они могут проникать даже в хитинизированную кутикулу беспозвоночных.

Нематоцисты могут выстреливать при изменении химизма окружающей среды. Реакция выстреливания носит контактно-химический характер, причем повышение чувствительности к механическому раздражению под действием хи-

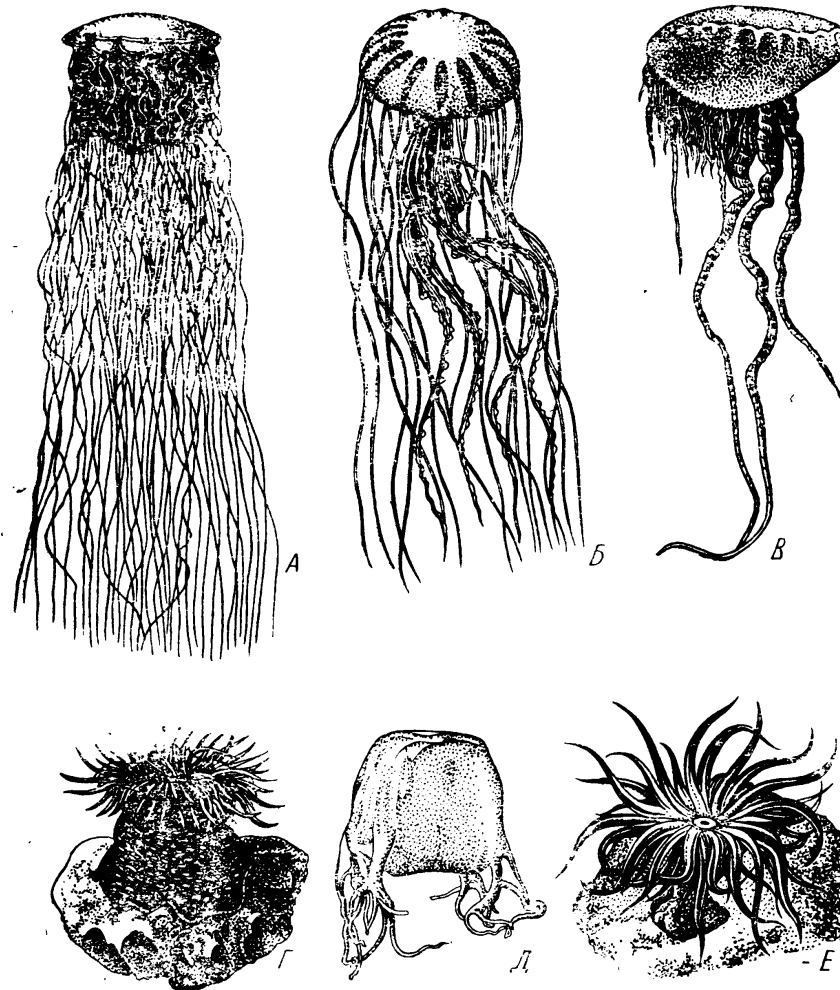


Рис. 6: Представители ядовитых кишечнополостных (по Холстеду, 1965):
А — *Cyanea capillata*; Б — *Chrysaora quinquecirrha*; В — *Physalia utriculus*; Г — *Actinia equina*; Д — *Chironex fleckeri*; Е — *Anemonia sulcata*

мического происходит почти мгновенно. Интенсивное механическое раздражение нематоцист индифферентными объектами вызывает лишь слабый ответ (примером могут служить случаи симбиоза крупных актиний с рыбками, свободно передвигающимися среди щупалец актиний и находящими здесь защиту от врагов), тогда как слабого механического раздражения естественной пищей оказывается достаточно, чтобы вызвать ее выстреливание.

Что касается механизма выстреливания нематоцист, то он еще до конца не выяснен. Предполагается, что выброс нити вызывается повышенным давле-

ния внутри капсулы в результате поступления туда воды при раздражении или сокращении связанной с ней фибриллярной сети. Нематоциты *Metridium sp.*, по-видимому, выстреливают вследствие поступления воды, выстреливание нематоцист *Physalia*, очевидно, связано с сокращением фибрилл нематоцита. Считается, что жгутик книдоциля играет роль механорецептора, возбуждающего стрекательную клетку. Однако у многих Anthozoa книдоцили отсутствуют. Видимо рецепторной областью служит вся поверхность книдобласта.

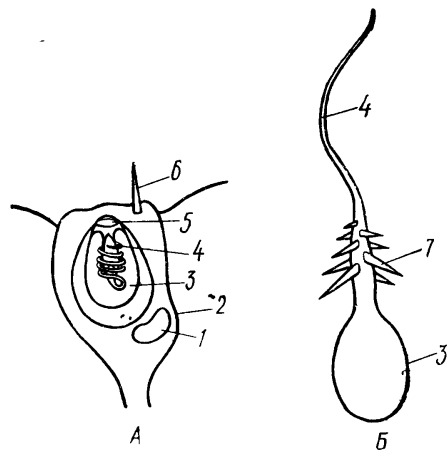


Рис. 7. Строение стрекательной клетки (книдобласта) кишечнополостных (по Холстеду, 1965):

А — в покое; Б — с выброшенной стрекательной нитью; 1 — ядро; 2 — книдобласт; 3 — ядовитая капсула; 4 — стрекательная нить; 5 — крышечка; 6 — книдоциль; 7 — шипы

Для выделения невыстреливающих нематоцист применяют несколько методов. Один из них заключается в аутолизе щупалец при 4° С в течение 24—48 ч. Образовавшийся гомогенат затем профильтровывают. Таким способом из 3,8 л гомогената аутолизированных щупалец физалии можно получить ~1 кг конечного продукта, содержащего 55 000 000 заряженных нематоцист. Другой метод заключается в замораживании щупалец жидким азотом с последующим оттаиванием и экстрагированием нематоцист 7%-ной сахарозой или фосфатным буфером при pH 6,3 на холоду. «Существуют и другие способы их выделения, однако нужно иметь в виду, что качественный состав яда изолированных нематоцист

и щупалец различается, чем, видимо, и объясняются некоторые отличия в химическом составе яда, полученного разными исследователями.

и щупалец различается, чем, видимо, и объясняются некоторые отличия в химическом составе яда, полученного разными исследователями.

4.2. ЯД ГИДРОИДНЫХ МЕДУЗ И ПОЛИПОВ (HYDROZOA)

Гидроидными медузами и полипами называют кишечнополостных, относящихся к низшему классу Coelenterata — Hydrozoa. Гидрозои делятся на два подкласса Hydroidea и Siphonophora, характерными ядовитыми представителями которых являются соответственно медуза «крестовичок» *Gonionemus* и сифонофора *Physalia*.

4.2.1. Подкласс Гидроидные (Hydroidea)

В качестве примера рассмотрим гидромедузу *Gonionemus vertens*, токсическое действие которой подробно описали Пигулевский, Мигас и др. Это небольшая медуза, колокол взрослых особей достигает 25 мм в диаметре, по краю колокола расположено около 80 щупалец. Медузы придерживаются небольших глубин и в период полового размножения близко подходят к берегу (в СССР — вблизи Владивостока).

Клиника отравления. Клиническая картина поражения «крестовичком» характеризуется резкой болью, гиперемией в местах

«ожога», на которых через 10—15 мин появляется сыпь. Характерный симптом — выраженное падение тонуса мышц конечностей, постепенно атония распространяется и на дыхательную мускулатуру. Больные часто жалуются на мучительные боли в конечностях, пояснице. По мере развития отравления у некоторых больных развивается кратковременная слепота, глухота, помрачение сознания, психомоторное возбуждение, бред и галлюцинации. Поражение ЦНС весьма характерно при отравлении ядом «крестовичка». Пострадавших беспокоят кошмарные сновидения, они часто отказываются от пищи, плаксивы, раздражительны и в то же время характерно полное безразличие, автоматическая подчиняемость, замкнутость. В тяжелых случаях возникают делириозные расстройства, продолжающиеся в течение нескольких суток. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются тахикардия и незначительное повышение АД в начале заболевания. Лечение носит симптоматический характер.

Химический состав и механизм действия. Экспериментальное изучение яда *G. vertens* показало, что он избирательно блокирует Н-холинореактивные системы нейромусcularных синапсов и парасимпатических ганглиев, симпатические ганглии оказались менее чувствительны к действию яда. Холиномиметическое действие яда может усиливаться и за счет его антихолинэстеразного действия. Яд обладает гистаминлибераторным действием, а также повышает содержание серотонина в мозге мышей. Серотонинпотенцирующее действие яда «крестовичка» во многом может объяснить психотические симптомы в клинической картине отравления.

Сильную жгучую боль вызывают также гидрокораллы сем. Milleporidae, обычные в тропических коралловых рифах. Из нематоцист *Millepora tenera* выделены белковые компоненты, обладающие летальной, гемолитической и дермонекротической активностью. DL₅₀ для мышей токсина *M. tenera* составила 40 мкг белка/кг. Один миллилитр сыворотки кроликов, предварительно иммунизированных ядом миллепоры, нейтрализует 50 некротических и 1550 гемолитических доз яда.

4.2.2. Подкласс Сифонофоры (Siphonophora)

Сифонофоры — колониальные животные, в состав которых входят как полипоидные, так и медузоидные особи. Физалия (*Physalia physalis*) — характерный представитель сифонофор — распространена в тропических и субтропических зонах Атлантического океана, другие виды обитают в Тихом и Индийском океанах. Плавательный пузырь или пневматофор физалий ярко окрашен, и дрейф физалии по ветру напоминает маневры парусной флотилии, что и послужило основанием называть их «португальский военный кораблик» (portuguese man-of-war). Стрекательные клетки расположены на длинных щупальцах-арканчиках питающихся полипов (гастрозондов), расположенных под пневматофором.

Клиника отравления. «Ожоги», вызываемые физалией, причиняют сильную боль и местное поражение кожи. В тяжелых случаях наблюдаются расстройства дыхания, сердечной деятельности, судороги, иногда летальный исход. Лечение симптоматическое.

Химический состав и механизм действия. Экспериментальная картина отравления характеризуется сильной болью на месте инокуляции яда, атаксией, постепенным развитием вялого паралича, охватывающего и дыхательную мускулатуру. Вследствие этого развивается одышка, наблюдаются непроизвольные дефекация и мочеиспускание, перед наступлением смерти могут быть судороги аноксической природы. При вскрытии обнаруживаются ишемические легкие, сердце, остановленное в систоле, очаги геморрагии в брюшной полости. В зависимости от способа приготовления яда его DL_{50} для мышей может составить 50—70 мг/кг.

В составе яда обнаружены АТФ-аза, неспецифическая аминоксипептидаза, РНК-аза, ДНК-аза, АМФ-аза и фибринолизин. В высоких концентрациях яд физалий проявляет фосфолипазную активность. Летальный эффект вызывается белковым фактором с молекулярной массой ~150 000, который при разделении дает серию белковых фракций, еще не изученных с достаточной степенью точности.

Фармакологические эффекты ядов довольно разнообразны. Яд токсичен для позвоночных и беспозвоночных животных, вызывает сокращение гладкой мускулатуры, возможно, за счет кининоподобного действия. На нервно-мышечную передачу в скелетной мускулатуре яд действует слабо, но в высоких дозах блокирует. В дозах 100—300 мкг/кг экстракт нематоцист физалии вызывает кратковременную дозозависимую гипотензивную реакцию у крыс. Кардиотоксическое действие экстракта проявляется в увеличении интервала $Q-T$, укорочении интервала $P-R$ и инверсии зубца P . Летальные дозы яда вызвали развитие атриовентрикулярного блока.

Яд физалий обладает выраженными мембранотропными свойствами. В экспериментах *in vitro* яд приводит к деструкции митохондрий, лизосом, саркоплазматического ретикулула. Инкубация изолированных тучных клеток крысы с ядом физалии (ED_{50} 5 мкг/мл) способствует высвобождению из них гистамина. Особенность гистаминлибераторного действия яда заключается в том, что этот эффект не зависит от Ca^{2+} (рис. 8) и у него отсутствует температурный оптимум. Кроме того, одновременно с ги-

стаминном высвобождается цитоплазматический маркер — лактатдегидрогеназа, что указывает на цитолитический механизм действия яда физалии. Характерным свойством яда является увеличение транспорта натрия через изолированную кожу лягушки, однако этот эффект наблюдается только при воздействии на дерму, но не на эпидермис. Гемолитические компоненты в яде не выявлены. Яд обладает слабыми антигенными свойствами, поэтому получение антисывороток с высоким титром антител представляет определенные трудности даже при использовании адъювантов.

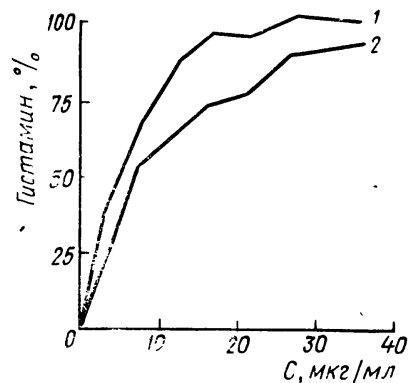


Рис. 8. Влияние яда медузы *Physalia* на высвобождение гистамина из изолированных тучных клеток крысы в отсутствие (1) и присутствии (2) ионов кальция (по Флауерсу и Хессингеру, 1981).

стаминном высвобождается цитоплазматический маркер — лактатдегидрогеназа, что указывает на цитолитический механизм действия яда физалии. Характерным свойством яда является увеличение транспорта натрия через изолированную кожу лягушки, однако этот эффект наблюдается только при воздействии на дерму, но не на эпидермис. Гемолитические компоненты в яде не выявлены. Яд обладает слабыми антигенными свойствами, поэтому получение антисывороток с высоким титром антител представляет определенные трудности даже при использовании адъювантов.

4.3. ЯД СЦИФОИДНЫХ МЕДУЗ (SCYPHOZOA)

К классу сцифомедуз относится сравнительно небольшое число видов (около 200), среди которых встречаются очень опасные. Они широко распространены в Мировом океане, встречаясь от Австралии (кубомедузы) до наших северных морей (дискомедузы). Эпидемиологическое значение имеют представители отрядов *Cubomedusae*, *Semaeostomeae* и *Rhizostomida*.

4.3.1. Отряд Кубомедузы (Cubomedusae)

Кубомедузы — обитатели прибрежных теплых вод Австралии, Индонезии (*Chironex*, *Chiropsalmus*), Африки (*Carubydea*). Наибольшую опасность представляет *Chironex fleckeri*.

Клиника отравления. На побережье Австралии зарегистрировано много клинических случаев поражения медузой *Ch. fleckeri* («морская оса»), закончившихся смертельным исходом, причем смерть наступала в течение нескольких минут. Симптомы отравления характеризуются резкой жгучей болью, на пораженной коже развивается папулезный дерматит с последующим изъязвлением и некрозом тканей. В тяжелых случаях отмечаются адинамия, спазмы скелетной и гладкой мускулатуры, нарушения дыхания и сердечной деятельности, ведущие к коллапсу и смерти. Против яда *Fleckeri* выпускается лечебная сыворотка. Кроме того, в Австралии предложен двухкомпонентный состав для местного лечения «ожогов», вызываемых кишечнополостными, а также против ядов насекомых, пауков, скатов. Средство состоит из хлорида или сульфата аммония и детергента — этоксилата 12—15-атомного спирта. Спирт удаляет жировой покров кожи и открывает доступ к инокулированному яду солей алюминия, вызывающих денатурацию белковых компонентов яда.

Химический состав и механизм действия. Тяжесть клинической картины отравления и сравнительно высокая частота поражений этой медузой привлекли внимание исследователей к яду хиронекс. Уже в начале экспериментального изучения этого яда было выяснено, что секрет нематоцист и ядовитый экстракт, полученный из щупалец, лишенных нематоцист, отличается по своим фармакологическим свойствам. Кроме уже описанных способов получения яда нематоцист для хиронекс были предложены и другие, в част-

ности электрической стимуляции щупалец, провоцирующая разряд нематоцист и выделение секрета.

Яд нематоцист. В экстракте нематоцист обнаружены белки, углеводы и производные индола. Из белковой фракции удалось выделить факторы, ответственные за летальное, гемолитическое и дерматонекротическое действие яда. Целый экстракт токсичен для креветок, рыб и млекопитающих (мыши, крысы). Экстракт, полученный от 50 000 нематоцист, убивал креветок за 5—90 с, а от 25 000 нематоцист — за 2 мин. Инъекция экстракта от 35 000 нематоцист вызывает смерть у мышей через 2 мин от острой сердечной и дыхательной недостаточности. При вскрытии обнаруживаются отежные легкие с очагами геморрагии в них. Подкожное введение яда вызывает развитие некроза кожи. Внутривенная инъекция сублетальных доз яда вызывает у крыс начальное повышение АД, длящееся 10—20 с, с последующим падением АД и вторичной длительной гипертензией. Изменения, наблюдаемые в ЭКГ при введении токсических доз яда нематоцист, указывают на нарушения в проводящей системе сердца: развитие атриовентрикулярного блока с последующей фибрилляцией желудочков.

Эксперименты на изолированных органах и тканях показали, что яд нематоцист вызывает сокращение поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры и нарушает передачу в нервно-мышечных синапсах, однако проводимость изолированного нервного ствола под действием яда не изменяется.

Яд щупалец. Экстракт, полученный из щупалец, лишенных нематоцист, несколько отличается по своим свойствам. В частности, он угнетает проведение возбуждения по изолированному нерву амфибий, вызывает начальное падение АД, не обладает дерматонекротическими свойствами. Деполяризующее действие этого экстракта на поперечно-полосатую мускулатуру гораздо слабее, чем у яда нематоцист, однако блокирующее влияние на нервно-мышечную передачу выражено сильнее. Кардиотоксическая и гемолитическая активность экстракта щупалец была сравнима с ядом нематоцист.

Характер кардиотоксического действия экстракта из щупалец *Ch. fleckeri* показан на рис. 9. В низких дозах он вызывал обратимое уменьшение коронарного кровотока, частоты и амплитуды сердечных сокращений. При увеличении дозы наступали необратимые изменения, которые наблюдались как *in vivo*, так и на изолированном сердце.

Хроматографической очисткой из экстракта щупалец был выделен белок с молекулярной массой ~ 70 000, обладающий гемолитической активностью, которая неспецифически тормозится ганглиозидами. Лизис клеточных мембран приводит к гиперкалиемии, которая может быть одной из причин развития боли. Имеются сведения о присутствии в яде гистаминлибераторов, гистамина, серотонина, кининоподобных соединений, но не обнаружены простагландины. Эти вещества также могут быть ответственны за развитие боли.

Яд хиронекс обладает антигенными свойствами, что позволило получить антисыворотки, защищающие от гомологичных ядов *Chironex*, *Chiropsalmus*, но неэффективные против гетерологичных ядов *Physalia* и *Chrysaora*.

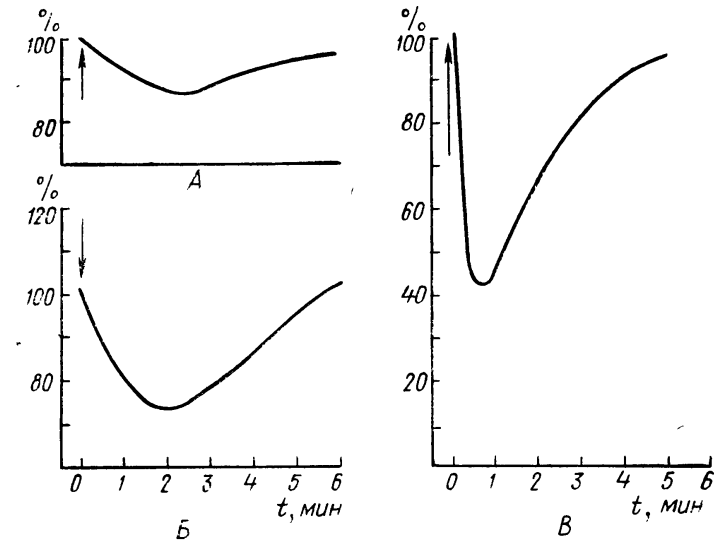


Рис. 9. Влияние токсина медузы *Stomolophus meleagris* на скорость (А), амплитуду сокращений (Б) и коронарный кровоток (В) изолированного сердца морской свинки (по Тернеру и Фриману, 1969):

исходный уровень принят за 100%; стрелкой отмечен момент введения токсина в дозе 0,03 м. е.

Очень похожая на *Chironex*, но несколько меньших размеров кубомедуза *Chiropsalmus quadrigatus* также обладает ядом с дерматонекротическими и гемолитическими свойствами. Активность яда *Chiropsalmus* ниже, чем у *Chironex*.

4.3.2. Отряд Дискомедузы (Semaestomeae)

Наиболее изученными и опасными представителями дискомедуз являются «морская крапива» *Chrysaora quinquecirrha*, цианея *Cyanea capillata* и пелагия *Pelagia noctiluca*.

Клиника отравления ядом *Chrysaora quinquecirrha*. Хризаора распространена в субтропических и тропических водах Индийского, Атлантического и Тихого океанов. Чаше встречается в теплых прогретых верхних слоях прибрежных вод. «Морская крапива» вызывает мучительные «ожоги» с возникновением папулезного и эритематозного дерматитов и явлений некроза. В тяжелых случаях развивается сердечно-сосудистая недостаточность. Лечение симптоматическое.

Химический состав и механизм действия. В яде нематоцист обнаружен широкий набор ферментов, физиологически активных

веществ: аминов и пептидов, а также белков с летальным, кардиотоксическим, гемолитическим и дерматонекротическим действием. Среди ферментов яда выделены ДНК-аза, РНК-аза, АТФ-аза, гиалуронидаза, кислая и щелочная протеазы и коллагеназа. Кроме того, в яде в высоких количествах содержатся простагландины, гистамин, серотонин, гистаминлибераторный фактор и кининоподобные вещества. Некоторые ферменты (ДНК-аза, кислая протеаза) получены в очищенном виде.

Экспериментальное изучение яда хризаоры выявило широкий спектр его биологической активности. Летальный фактор для мышей — белок с молекулярной массой $\sim 150\,000$, который, видимо, состоит из двух субъединиц, различающихся по значению изоэлектрической точки. Основным летальным компонентом имеет pI 6,3, минорный — pI 4,0. Дерматонекротический фактор отличается от летального большей термостабильностью, а также устойчивостью к карбоксипептидазе. Гемолитическое действие связано с полипептидным фактором, активным даже при сравнительно низких концентрациях яда.

Существуют различия в химическом составе яда, полученного из ловчих и мезентериальных щупалец хризаоры. Например, в ловчих щупальцах оказалось большее содержание летального и дерматонекротического фактора, а также кининоподобных веществ, чем в мезентериальных. Эти различия могут отражать функциональные особенности щупалец: обездвиживание жертвы ловчими и предварительное переваривание мезентериальными.

Высокая токсичность яда хризаоры связана с выраженными нейротоксическими и кардиотоксическими свойствами. Яд вызывает уменьшение амплитуды ПД изолированного нерва лягушки и блокирует передачу возбуждения через нервно-мышечный синапс. Причем в последнем случае выявляются различия в механизме действия целого яда и выделенного из него деполаризирующего фактора.

Целый яд снижает амплитуду МПКП, не затрагивая частоты их возникновения. Деполаризирующий фактор, напротив, вызывает резкое увеличение (с 2 до 500 с^{-1}) частоты МПКП, что указывает на пресинаптический характер его действия. Деполаризация клеточных мембран, вызываемая этим фактором, носит обратимый характер. Кроме того, фиксация мембранного потенциала на уровне -90 мВ приводит к восстановлению параметров ПД. Все это указывает на неспецифический механизм деполаризации, вызываемой ядом хризаоры.

Одним из существенных симптомов отравления ядом хризаоры является поражение сердечной мышцы. Электрофизиологические исследования, проведенные на изолированных волокнах Пуркинье сердца собаки, показали, что яд снижает амплитуду ПД и скорость проведения возбуждения в них. С другой стороны, папиллярные мышцы сердца оказались более устойчивыми к влиянию яда.

Повышение концентрации Ca^{2+} в среде препятствовало раз-

витию кардиотоксического действия яда. Эти данные могут иметь определенное терапевтическое значение, поскольку токсическое действие яда связывают либо со снижением концентрации кальция, фиксированного на мембране миокардиальных клеток, либо в понижении чувствительности мембраны к кальцию.

Мембранотропное действие яда хризаоры продемонстрировано на изолированных митохондриях, лизосомах, эндоплазматическом ретикулуме, культуре клеток и др. Под влиянием яда происходит набухание и лизис митохондрий клеток печени крысы. Электронная микроскопия выявляет отчетливое нарушение целостности мембраны митохондрий и разбухание крист. Морфологические изменения сопровождаются и угнетением окислительного фосфорилирования в митохондриях. Модификация ядом клеточных мембран приводит к возрастанию транспорта натрия через них, что показано на препаратах изолированной кожи лягушки и тонкой кишки хомячка.

Клиника отравления ядом *Cyanea capillata*. Крупная медуза, диаметр зонтика которой может достигать 2,5 м, а длина щупалец — несколько десятков метров. Распространена в холодных и теплых водах Мирового океана.

Контакт с щупальцами цианеи уже через несколько секунд приводит к возникновению жгучей боли, к которой через 10—20 мин присоединяются симптомы поражения кожи — эритема, иногда отек, удерживающиеся от 40 мин до 48 ч. Лечение симптоматическое.

Химический состав и механизм действия. Экспериментальное изучение токсической фракции, выделенной из нематоцист цианеи, показало, что это смесь белков с молекулярной массой $\sim 70\,000$. Ее токсины вызывали у мышей затруднение дыхания, судороги и смерть, которая при введении доз больших чем 1 DL_{50} наступала через 4—10 мин. При вскрытии наблюдаются застойные явления во внутренних органах и правой стенке сердца. Внутривенное введение токсина крысам в дозе $1,6\text{ мг/кг}$ приводит к резкому и необратимому падению АД. При инъекции меньших доз на ЭКГ можно наблюдать удлинение интервала $P-Q$, снижение уровня сегмента $S-T$ и амплитуды волны T , что указывает на поражение проводящей системы сердца и развитие ишемии сердечной мышцы.

На изолированных органах токсины нематоцист цианеи вызывают необратимое сокращение препаратов гладких и поперечно-полосатых мышц, а также приводят к возрастанию числа аритмически сокращающихся одиночных клеток культуры тканей крысы. Аритмогенное действие токсинов проявляется в низких концентрациях (20 нг/мл), что позволяет их использовать в качестве аритмогенных агентов для тестирования активности антиаритмических средств.

***Pelagia noctiluca*.** В 1977—1979 гг. в северной части Адриатического моря наблюдалось необычное для этих вод массовое появление *P. noctiluca*. Количество медуз было так велико, что они

затрудняют движение судов и нанесли урон рыболовству. Одновременно резко возросло число поражений этой медузой. Если в период с 1947 по 1975 г. было зарегистрировано 10 случаев, то только в 1978 г. таких случаев было уже 250 000. Больные жаловались на резкую боль в пораженном участке кожи. Было отмечено несколько шоковых состояний. Лечение носит симптоматический характер.

4.3.3. Отряд Корнеротые медузы (Rhizostomida)

Корнеротые медузы не имеют щупалец, их ротовые лопасти разветвляются, образуя многочисленные складки, сросшиеся между собой. Концы ротовых лопастей не образуют складок, а заканчиваются восемью корневидными выростами.

Rhizostoma pulmo. Обычна у нас в Черном и Азовском морях и вызывает довольно болезненные «ожоги». Из нематоцист *R. pulmo* выделен пептид, состоящий из 6 остатков аминокислот, названный *ризостомин*. У экспериментальных животных он вызывает дыхательный паралич и смерть.

Stomolophus meleagris. Токсин, выделенный из нематоцист этой медузы, обладает кардиотоксическим действием. При внут-

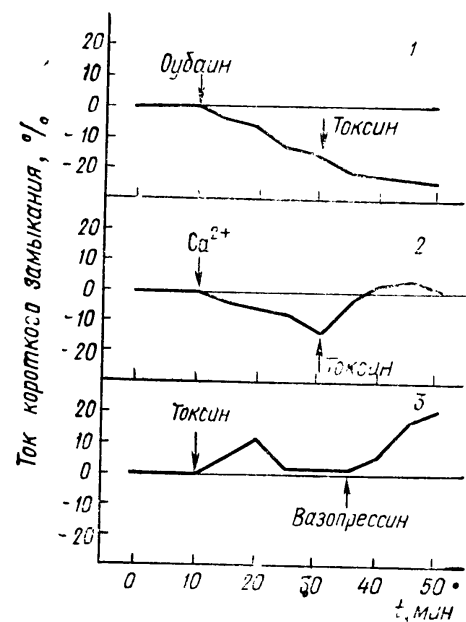


Рис. 10. Влияние токсина медузы *Chironex fleckeri* (10 мкг/мл) на транспорт натрия (ток короткого замыкания) через изолированную кожу лягушки (по Тузу и Филлипсу, 1975):

1 — на фоне оубаина (4 мкмоль/л); 2 — на фоне (14 ммоль/л); 3 — эффект вазопрессина (0,02 ед/мл)

ривенном введении крысам и кроликам токсин приводит к развитию брадикардии. Наблюдается инверсия зубцов P и T на ЭКГ, уменьшение амплитуды комплекса QRS. Поражение проводящей системы сердца влечет развитие атрио-вентрикулярного блока, желудочковой экстрасистолии и фибрилляции желудочков в терминальную фазу отравления. В крови имеет место гипонатриемия, гиперкалиемия, гемолиз. В сублетальных дозах токсин вызывает повышение уровня лактатдегидрогеназы. Нарушение электролитного баланса крови при введении токсина свидетельствует о его влиянии на процессы трансмембранного транспорта ионов. В экспериментах на изолированной коже лягушки токсин *S. meleagris* увеличивал транспорт натрия аналогично вазопрессину (рис. 10). Ингибирование активного транспорта

натрия сердечным гликозидом оубаином предотвращало стимулирующий эффект токсина, тогда как тормозящий эффект повышенных концентраций ионов Ca^{2+} был обратим при действии токсина. Дальнейшая очистка токсина *S. meleagris* позволила выделить фракции как стимулирующие, так и тормозящие транспорт натрия. Фракция, тормозящая транспорт натрия, имела $M_r \sim 50\,000$, $p/3,3$ и обладала оубаинподобным действием, а также геморрагической активностью. Токсическое действие яда *S. meleagris* связано с более высокомолекулярной фракцией $\sim 300\,000$ (DL_{50} 32 мкг/кг), вызывающей у мышей цианоз слизистых, нарушение дыхания и судороги в терминальной стадии отравления. Эта же фракция усиливала транспорт Na^+ через кожу лягушки. Таким образом, токсический эффект яда *S. meleagris* обеспечивается интегральным взаимодействием компонентов, увеличивающих перенос натрия через клеточные мембраны, и кардиотонических компонентов, блокирующих активный транспорт натрия.

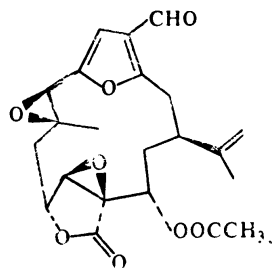
4.4. ЯД КОРАЛЛОВЫХ ПОЛИПОВ (ANTHOZOA)

Коралловые полипы не образуют медуз и поэтому существуют только в полипоидном состоянии. Имеются две большие группы коралловых полипов: восьмилучевые *Octocorallia* и шестилучевые *Hexacorallia*. Восьмилучевые кораллы обладают известковым или известково-роговым скелетом. Среди шестилучевых кораллов встречаются как бесскелетные формы, например актинии (*Actinaria*), так и полипы, обладающие мощным известковым скелетом, — мадрепоровые кораллы (*Madreporalia*). Коралловые полипы — сидячие животные, поэтому их эпидемиологическая опасность сравнительно невелика. Чаще всего «ожоги» стрекательными клетками коралловых полипов получают сборщики губок, аквалангисты, а также при заготовке мадрепоровых кораллов для хозяйственных целей.

4.4.1. Отряд Роговые кораллы (Gorgonaria)

Горгонарии обладают своеобразным скелетом, образованным из концентрических роговых пластинок, обычно пропитанных известью. Роговые кораллы широко распространены в Мировом океане, предпочитая мелководье особенно тропических и субтропических областей, хотя немногочисленные виды встречаются в водах Арктики и Антарктиды.

Спиртовые экстракты горгонарий обладают цитотоксичностью, а также антибактериальным действием. Изучение горгонарий рода *Lophogorgia*, обитающих в прибрежных водах Мексики и Калифорнии, показало, что они продуцируют токсическое вещество, названное *лофотоксином*:



Лофотоксин был выделен из горгонарий *L. alba*, *L. cuspidata*, *L. rigida* (Мексика) и калифорнийской горгонарии *L. chilensis*. Молекулярная формула лфотоксина $C_{22}H_{24}O_8$, его структура была установлена методами масс-спектропии и ЯМР.

Подкожное введение этого токсина в дозе 8 мкг/г (DL_{50}) мышам вызывает у них смерть. Симптомы отравления: атаксия, мышечный паралич и смерть от остановки дыхания. В концентрации 10^{-8} моль/л лфотоксин необратимо блокирует нервно-мышечную передачу. Биологические свойства во многом определяются его эпоксилактонной и фуранальдегидной группировками.

4.4.2. Отряд Актинии (Actinaria)

Актинии — в подавляющем большинстве одиночные морские животные, своей формой напоминающие причудливые цветы.

Клиника отравления. Стрекательные клетки актиний поражают кожу человека, вызывая зуд и жжение в месте контакта, позднее распространяющееся дальше по телу. На месте «ожога» образуется папула роговой консистенции с последующим некрозом тканей. В тяжелых случаях развиваются лихорадка, головная боль, общая слабость. Известно также, что биологи, часто имеющие дело с актиниями, иногда страдают упорной крапивницей.

Химический состав и механизм действия. Изучение химического состава яда актиний, начатое еще в начале века Рише и др. (1903), позволило выделить из актиний токсические вещества, названные *талласином* и *конгестином*, химическая структура которых не была установлена. В настоящее время эти термины не используются, так как из многих актиний выделены активные начала полипептидной природы, для целого ряда которых определена первичная структура. Например, первичная структура токсина AX_1 из актинии *Anthopleura xanthogrammica* имеет следующий вид:

Гли-Вал-Сер-Цис-Лей-Цис-Асп-Сер-Асп-Гли-Про-Сер-Вал-Арг-Гли-Асп-Тре-Лей-Сер-Гли-Тре-Лей-Трп-Лей-Тир-Про-Сер-Гли-Цис-Про-Сер-Гли-Трп-Гис-Асп-Цис-Лиз-Ала-Гис-Гли-Про-Тре-Иле-Гли-Трп-Цис-Цис-Лиз-Глн

По своему физиологическому действию полипептидные токси-

ны актиний могут быть разделены на нейротоксины и цитотоксины, последние, как правило, имеют большую молекулярную массу.

Нейротоксины. Нейротоксические полипептиды выделены и с разной степенью полноты охарактеризованы для нескольких видов актиний (табл. 5). Они представляют собой полипептидные це-

Таблица 5. Химическая характеристика некоторых нейротоксинов актиний (по Швейтцу и др., 1981)

Источник токсина и его шифр	Количество аминокислотных остатков	Молекулярная масса	Выход токсина на 1 кг массы актиний, мг
<i>Anemonia sulcata</i>			
AS ₁	46	4821	15
AS ₂	47	4948	116
AS ₃	27	2339	10
AS ₅	46	4483	7,6
<i>Anthopleura xanthogrammica</i>			
AX ₁	49	5138	60
AX ₂	51	5725	7,8
<i>Stoichactis gigantea</i>			
SG ₁	50	5395	4,0
<i>Actinodendron plumosum</i>			
AP ₁	49	5109	11

почки, состоящие из ~50 аминокислотных остатков, с молекулярной массой ~5000, имеющие 2—3 дисульфидные связи. Эти полипептиды токсичны для позвоночных и беспозвоночных животных, обладают нейротропными и кардиотропными свойствами (табл. 6).

Таблица 6. Фармакологические свойства нейротоксинов актиний (по Швейтцу и др., 1981)

Источник токсина и его шифр	DL_{50} для мышей, мкг/кг	DL_{100} для крабов, мкг/кг	K_d^* , нмоль/л	ED_{50}^{**} , нмоль/л
<i>Anemonia sulcata</i>				
AS ₁	>4000	4,4	7000	10 000
AS ₂	100	3,7	150	200
AS ₃	>18 000	6,7	>10 000	>10 000
AS ₅	19	10,4	50	15
<i>Anthopleura xanthogrammica</i>				
AX ₁	66	22	120	47
AX ₂	8	78	35	7
<i>Stoichactis gigantea</i>				
SG ₁	>2000	14	>10 000	>10 000
<i>Actinodendron plumosum</i>				
AP ₁	>6000	32	>10 000	>10 000

* K_d — связывание с синапсомы, ** ED_{50} — стимуляция поглощения $^{22}Na^+$ клетками нейробластомы.

Нейротоксины актиний вызывают замедление инактивации Na^+ -каналов электрогенной мембраны, приводящее к увеличению длительности ПД в нервных и мышечных волокнах, появле-

ритмо-ритмические разряды ПД, увеличению высвобождения медиатора из пресинаптических терминалей, изменению силы и частоты сердечных сокращений. Первая фаза действия нейротоксина на синаптическую передачу заключается в усилении выброса медиатора на одиночное раздражение нерва, приводящее к увеличению амплитуды ВПСР и усилению постсинаптической реакции. Вторая фаза связана с развитием стойкой деполяризации возбудимой мембраны и блокированием проведения возбуждения.

В наномолярных концентрациях нейротоксины актиний вызывают положительный инотропный эффект на изолированном сердце теплокровных, причем в отличие от сердечных гликозидов стимулирующее действие нейротоксинов не связано с ингибированием Na^+ , K^+ -АТФ-азы. Один из самых мощных кардиостимулирующих полипептидов антоплеурин-А (из *A. xanthogrammica*) действует эффективнее сердечных гликозидов или глюкагона, причем его положительный инотропный эффект не сопровождается учащением ритма сердцебиения и повышением АД. В токсических концентрациях нейротоксины вызывают нарушение сердечной деятельности — аритмию, фибрилляцию и остановку сердца в систоле. Модификация нейротоксинами клеточных мембран отражается и на внутриклеточных регуляторных процессах. Так, в частности, токсин II из *A. sulcata* вызывает 40-кратное увеличение содержания цГМФ в мозжечке мышей, при этом содержание цАМФ увеличивается в меньшей степени. Следует подчеркнуть, что сходным механизмом действия обладают и полипептидные нейротоксины скорпионов, которые также замедляют инактивацию Na^+ -каналов.

Модификация аминокислотных остатков в токсине II из *A. sulcata* позволила выявить их функциональную гетерогенность. Так, Арг-14 обуславливает нейротоксические свойства и связывание молекулы токсина с рецептором; Асп-7, Асп-9, Глн-47 важны для проявления токсических свойств, но, видимо, не участвуют в связывании токсина.

Цитотоксины. Цитотоксические полипептиды актиний можно отнести к группе мембраноактивных полипептидов (МАП), встречающихся в ядах других животных (перепончатокрылые, змеи). Механизм действия МАП актиний может быть описан по крайней мере трехступенчатым процессом:

свободный токсин \rightleftharpoons связанный токсин \rightleftharpoons дефект мембраны \rightarrow
 \rightarrow лизис клетки.

МАП актиний, очевидно, способны проникать через неполярные центры липидного бислоя внутрь мембраны, при этом рецептором для цитотоксинов большинства актиний может служить сфингомиелин, увеличение концентрации которого в среде инактивирует цитолитическое действие МАП (табл. 7). Холестеринчувствительный цитотоксин обнаружен только у *Metridium senile*.

Рассмотренные нейротоксические и цитотоксические свойства токсинов актиний отнюдь не исчерпывают многообразных сторон их физиологического действия. Кроме токсических полипептидов

Таблица 7. Характеристика цитотоксинов актиний (по Бернхаймеру и Авигаду, 1982)

Источник токсина	Молекулярная масса	Торможение		Гемолитическая активность, ед.
		сфингомиелином	холестерином	
<i>Actinia equina</i>	20 000	+	0	—
<i>Stoichactis helianthus</i>	16 000	+	0	70 000
<i>Condylactis gigantea</i>	18 300	+	0	9 400
<i>Epiactis prolifera</i> (эпиактин В)	19 500	+	0	326 000
<i>Tealia lofotensis</i>	10 000	+	0	$\geq 5 000$
<i>Anthopleura xanthogrammica</i>	10 000	+	0	250
<i>Metridium senile</i>	80 000	0	+	1 580

у актиний обнаружены фосфолипаза А (*Aiptaisia*), ингибиторы протеаз (*Anemonia sulcata*), полипептиды, обладающие антигистаминным действием (*Tealia felina*), антикоагулянты (*Rhodactis howesi*).

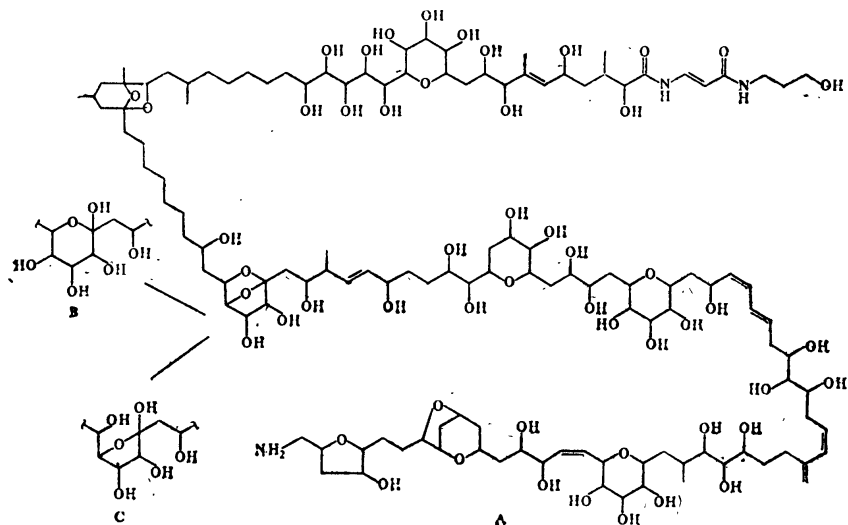
4.4.3. Отряд Корковые кораллы (Zoantharia)

Зоантарии — своеобразная группа кораллов, напоминающих своим внешним видом мелких актиний. Они ведут как одиночный, так и колониальный образ жизни. Не имея собственного скелета, организмы способны укреплять свою кутикулу всевозможными мелкими чужеродными предметами: песчинками, иглами губок, раковинами фораменифер и т. д. Зоантарии ведут донный образ жизни, часто обрастая колонии других беспозвоночных (губок, мшанок, медрепоровых кораллов). В тканях мелководных зоантарий могут поселяться зеленые симбиотические водоросли *Zooxanthellae*.

Химические свойства и механизм действия. Токсические свойства зоантарий *Palythoa* были издавна известны аборигенам о. Таити и Гавайских островов, которые использовали их для приготовления отравленного оружия. Места обитания этих кораллов держались в секрете. Тем не менее группе Шойера из Гавайского института морской биологии удалось выделить из зоантарий *Palythoa toxica* высокотоксическое соединение, названное палитоксин. Японские исследователи, независимо изучая токсичность рыб *Alutera scripta*, обнаружили в ее кишечнике зоантарию *P. tuberculosa*, из которых было выделено токсическое вещество палитоатоксин, как оказалось впоследствии, идентичный палитоксину. Палитоксин содержится также в зоантариях Карибского моря *P. caribacorum*, *P. mammillosa*.

Токсичность палитоксина чрезвычайно высока, DL_{50} для мышей при внутривенном введении составляет всего 0,53 мкг/кг; она варьирует не только от колонии к колонии, но и у разных особей одной колонии. Оказалось, что токсичным являются богатые

зрелыми яйцами женские особи зоантарий, причем максимум токсичности падает на период с мая по сентябрь. Однако в последнее время появилось сообщение, что палитоксин продуцируется вирусом, находящимся в симбиозе с зоантариями. Палитоксин — модифицированная жирная кислота с концевой аминогруппой, его молекулярная формула $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$, молекулярная масса 2700:



Структура А предложена для палитоксина, выделенного из зоантарий о. Гаити, структуры В и С — из зоантарий Гавайских островов.

Наиболее чувствительны к палитоксину кролики ($DL_{50}/0,025$ мкг/кг), затем собаки, обезьяны, крысы, морские свинки и мыши. При введении внутрь токсичность палитоксина заметно падает; внутривенное введение кошкам в дозе 0,2 мкг/кг вызывает начальное резкое повышение АД с последующей необратимой гипертензией. Искусственное дыхание не спасает животных. Токсин вызывает сильный спазм коронарных сосудов сердца, который частично предупреждается введением в сердце папаверина. Его сублетальные дозы увеличивают уровень кортизола в крови, который, видимо, защищает животных при последующих попаданиях палитоксина, поскольку предварительное введение кортикостероидов снижает его токсический эффект.

Он оказывает гемолизирующее действие на эритроциты, однако действие развивается с большим латентным периодом 1—2 ч. Гемолитическая активность достигает оптимума в интервале температур 25—42°С и при рН 7—8. Кроме того, цитолитическое действие палитоксина проявляется и в высвобождении гистамина из тучных клеток.

Палитоксин — один из самых сильных деполаризующих агентов. Он вызывает сокращение гладкой мускулатуры в концентрации 10^{-10} г/мл (рис. 11). В безкальциевой среде его действие блокируется, сходный эффект вызывает и применение блокатора кальциевых каналов Д-600. Защитное действие кортикостероидов и кальцийзависимый эффект палитоксина создает основу для выработки рациональных мер помощи при отравлении этим токсином.

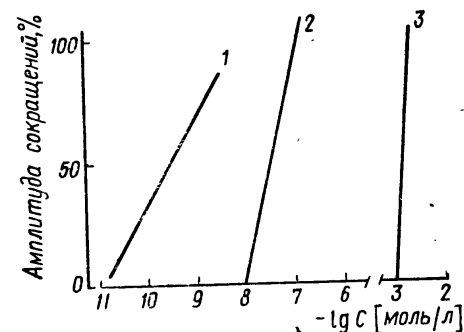


Рис. 11. Влияние палитоксина (1) из коралловых полипов *Palythoa tuberculosa*, пуредрина (2) и калия (3) на сокращение изолированной полоски артерии кролика (по Ито и соавт., 1977): по оси абсцисс отложены $-\lg C$ [моль/л]

4.4.4. Отряд Мадрепоровые кораллы (*Madreporaria*)

Мадрепоровые кораллы характеризуются мощным наружным известковым скелетом и хорошо известны как основные рифообразующие организмы. Контакты с некоторыми из них, например *Acropora*, *Goniopora*, могут вызывать довольно ощутимые «ожоги».

Химический состав и механизм действия. Из *Goniopora sp.* выделен полипептидный токсин, состоящий из 105 аминокислотных остатков с молекулярной массой $\sim 12\,000$. Из 1 кг кораллов удалось получить 30 мг токсина, токсичность которого для мышей (DL_{50}) составила 0,3 мкг/г. У отравленных животных развивается ригидность произвольных мышц, расстройство дыхания. Смерть наступает в интервале от 5 мин до 10 ч. В экстракте *Goniopora* кроме нейротоксина содержится и гемолитический компонент с молекулярной массой $\sim 30\,000$.

Нейротоксин *Goniopora* усиливает сокращение гладких мышц в ответ на электрическую стимуляцию, а также вызывает положительный инотропный эффект на изолированных папиллярных мышцах сердца морской свинки. Токсин не влияет на электрические характеристики постсинаптических структур, но увеличивает длительность ПД в миокарде и гигантском аксоне краба. В концентрации 25—50 нмоль/л он усиливает расслабление изолированного нервно-мышечного препарата кишки морской свинки и увеличивает амплитуду в них ТПСР при интрамуральном раздражении. Этот эффект наблюдается в условиях блокады холинергических систем атропином и адренергических систем гуанетидином и, вероятно, может быть связан с пуринергическими системами. Это предположение подтверждается также усилением высвобождения 3H -аденозина из препарата под действием токсина гониопоры. Очевидно, токсин оказывает прямое действие на нехолинергиче-

ские и неадренергические нейроны (возможно, пуринергические), усиливая высвобождение из них медиатора (АТФ или родственных нуклеотидов). Возбуждающее действие токсина гониопоры может быть связано и с увеличением Na^+ -проводимости, поскольку ТТХ блокирует его эффекты.

* *
*

У кишечнополостных впервые встречаются яды белковой природы, среди которых имеются как токсические неэнзиматические полипептиды, так и ферменты с различной субстратной специфичностью. Наличие белковых ядов у кишечнополостных хорошо коррелирует с особенностями строения ядовитого аппарата (стрекательные клетки), обеспечивающего парэнтеральное введение токсинов в организм жертвы. Среди токсинов имеются как цито-, так и нейротоксины, причем последние характеризуются высокой специфичностью взаимодействия с ионными каналами, например у актиний. Отравления, вызываемые кишечнополостными, — серьезная медицинская проблема в некоторых регионах, и поэтому изучение их яда имеет важное теоретическое и практическое значение.

Глава 5 | ЯДОВИТЫЕ ЧЕРВИ (VERMES)

5.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

У червей*, как и у других беспозвоночных животных, в процессе эволюции выработались средства химической защиты от врагов, а также специальные структуры, обеспечивающие активное введение ядовитых веществ в тело жертвы. Спектр этих химических веществ достаточно широк. Так, при раздражении плоские черви *Cycloporus popillosus* и *Stylostomum ellipse* с помощью специальных клеток эпидермиса выделяют очень кислый секрет с рН 1. *Бонеллин* и ангидробонеллин — пигменты, родственные хлорофиллу и регулирующие половой диморфизм у эхиурид *Bonellia sp.*, в разведении 1:4000 токсичны для простейших, дафний, нематод. Возможно, что это явление носит приспособительный характер и способно защитить самку от проникновения паразитов. У пиявок хорошо известен сильный белковый антикоагулянт *гирудин*. Производные бромфенолов, выделенные из полихет *Thelepus setosus*, обладают антибиотической активностью. У некоторых червей и морских членистоногих обнаружены *гомарин* (N-метилпиколиновая кислота) и *тригонеллин* (N-метилникотиновая кислота), обладающие кардиотропным и нейротропным действием. Наконец, у немертин найдены нейротоксины и цитотоксины полипептидной природы, избирательно действующие на клеточные мембраны.

Физиологически активные вещества, вырабатываемые различными червями, интенсивно изучаются. Здесь будут рассмотрены наиболее изученные токсины, выделенные в основном из немертин и некоторых представителей кольчатых червей.

5.2. ЯД НЕМЕРТИН (NEMERTINI)

Немертины — черви, обитающие преимущественно в морях, лишь редкие виды живут в опресненных водах. Основная масса этих организмов — бентические животные, встречаются, начиная с верхних горизонтов литорали и кончая глубинами в несколько сот метров. Немертины — хищники, питающиеся аннелидами, ракообразными, моллюсками и даже рыбой.

* Термин «черви» не имеет классификационного значения и используется в целях удобства изложения материала.

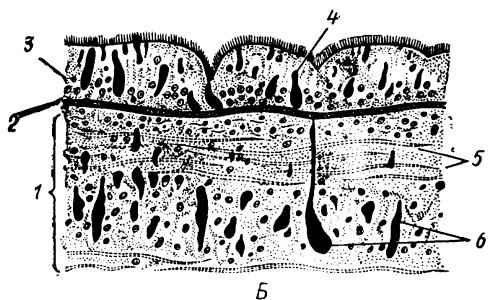
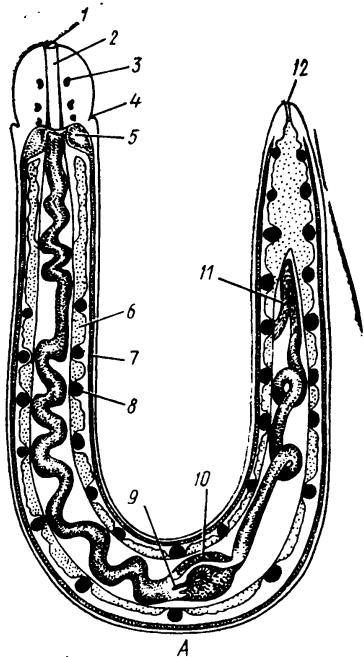


Рис. 12. Схема строения вооруженной немертины *Prostoma rubrum* (А) (по Кему, 1971):

1 — отверстие хобота; 2 — влагалище хобота; 3 — глаз; 4 — перетяжка; 5 — мозговой ганглий; 6 — кишечник; 7 — боковой нервной ствол; 8 — гонады; 9 — стилет; 10 — луковица стилета; 11 — мышца-ретрактор; 12 — анус

Схема строения невооруженной немертины *Lineus gesserensis* (Б) (по А. В. Иванову и соавт., 1958):

1 — кутис; 2 — базальная мембрана; 3 — эпидермис; 4 — кожные железы; 5 — продольный мускульный слой кутиса; 6 — железы кутиса

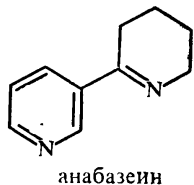
Токсин обладает никотинподобным действием и вызывает у крабов судороги с последующим параличом и смертью. При его прямом действии на нервы ходильной ноги краба наблюдается возникновение спонтанных потенциалов действия. Для обездви-

Жидкий аппарат. Органами нападения и защиты их служит хобот; эпителий которого способен к выделению ядовитого секрета. Особенностью так называемых вооруженных немертин (*Aporla*) является наличие одного или нескольких стилетов, находящихся в средней части хобота. У основания стилета открывается извергательный канал, связанный с железистым эпителием. Передняя часть хобота способна выворачиваться наружу подобно пальцу перчатки, при этом стилет оказывается на конце выброшенного хобота. Выворачивание хобота происходит в результате сокращения мышц влагалища. Обратное втягивание хобота обеспечивается специальным мускулом — ретрактором (рис. 12, а).

Что касается невооруженных немертин (*Eporla*), то их ядовитость связана с выделением слизи, которая продуцируется кожными железами (рис. 12, б).

5.2.1. Вооруженные немертины (*Aporla*)

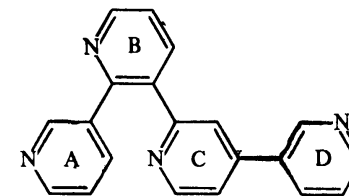
Наиболее изученным токсином вооруженных немертин является **анабазеин** — 2-(3-пиридил) - 3,4,5,6-тетрагидропиридин, выделенный Кемом и др. (1971) из гоппонемертины *Paranemertes peregrina*. Структура анабазеина была определена с помощью ЯМР- и масс-спектрометрии, а впоследствии подтверждена синтезом:



вания относительно крупной полихеты *Amphitrita ornata* (масса 8—10 г) достаточно ввести 50—100 мкг природного или синтетического анабазеина.

Количественное определение анабазеина основано на цветной реакции с *n*-диметиламинбензальдегидом. Используя этот метод, было установлено, что 30% всего анабазеина содержится в хоботе, причем 90% — в передней части. В поверхностных тканях токсина в 15 раз меньше, чем во внутренних органах. В хоботе содержится примерно 70-кратный запас анабазеина, необходимый для обездвиживания полихет на участке обитания немертины. По-видимому, он играет двойную роль: токсин, содержащийся в хоботе, предназначен для активной охоты, тогда как анабазеин эпидермиса служит для защиты.

Из другой гоппонемертины *Amphiporus angulatus* выделены еще два пиридиновых деривата: 2,3'-бипиридил и 3,2'-;3',2''-;4'',3'''-тетрапиридил, названный **немертилленом**:



2,3'-Бипиридил обладает никотинподобным действием на ракообразных, но не влияет на млекопитающих. Токсичность немертиллена значительно ниже, хотя его содержание в немертинах наибольшее. Так, выход токсинов из свежих немертин составил: немертиллена — 540 мкг/г; 2,3'-бипиридила — 120, метилбипиридина — 60 и анабазеина — 14 мкг/г.

5.2.2. Невооруженные немертины (*Eporla*)

Из слизистого секрета гетеронемертин *Cerebratulus lacteus* выделено две группы токсических полипептидов: цитолитические (группа А) и нейротоксические (группа В). **Цитотоксин А-III** — полипептид с молекулярной массой ~10 000, обладающий 3 или 4 дисульфидными связями. Во вторичной структуре А-III, определенной методом кругового дихроизма, обнаружено (в %) 40 α-структур, 10 β-цепей и 50 неупорядоченных структур.

В концентрациях 1—10 мкг/мл А-III вызывает лизис эритроцитов млекопитающих, чувствительность которых убывает в следующем порядке: коза, человек, крыса. Интересно, что чувствительность эритроцитов к А-III пропорциональна соотношению в их

5.3. ЯД КОЛЬЧАТЫХ ЧЕРВЕЙ (ANNELIDA)

Наиболее изучены в токсикологическом плане морские аннелиды, относящиеся к классу Polichaeta (полихеты). Полихеты — типичные морские формы, очень многие приспособились к жизни в сильно опресненной воде (устья рек) или в пресной (Байкал, большие озера Северной Америки). Встречаясь во всех частях Мирового океана, полихеты особенно обильны в мелководье, немногочисленны в абиссали, ряд форм приспособился к пелагическому и планктонному существованию. Хищные, ведущие придонный образ жизни полихеты встречаются по преимуществу среди камней, ракушечника и водорослей. Многие виды живут во временных или постоянных трубках, в том числе и грунте. Они питаются мелкими пелагическими организмами, а также растительными остатками, заключенными в иле. Нередки случаи комменсализма — в губках, иглокожих, моллюсках.

Ядовитый аппарат. У большинства свободно живущих хищных полихет, к которым относятся ядовитые виды, глотка превращается в мускулистую выдвигающуюся или выворачивающуюся наподобие хобота цилиндрическую трубку (рис. 13, а). Она представляет собой продолжение буккального отдела. На границе между глоткой и буккальным отделом лежат хитиновые челюсти. Они крючкообразно изогнуты остриями внутрь и внутренний край зазубрен. В передний отдел пищевода, следующего за глоткой, открывается пара продолговатых слюнных желез, наружная поверхность которых сильно складчатая. Они и продуцируют ядовитый секрет.

Однако ядовитость полихет может быть связана и с параподиями (рис. 13, б). В этом случае их щетинки полые и легко обламываются. Яд может постоянно заполнять полость щетинки или выделяться в моменте погружения в ткани. В данном случае несомненно проявляется защитное значение яда.

Клиника отравлений. Отравления, вызванные полихетами, чаще всего носят профессиональный характер (например, у рыбаков) и характеризуются как местными (острая боль, гиперемия, отек), так и общими (головная боль, рвота, асфиксия) симптомами.

Химический состав и механизм действия. Токсические вещества морских аннелид впервые изучил Нитта (1922), который выделил из полихеты *Lumbriconereis heteropoda* кристаллический токсин, названный *нереистоксином*. В 1960 г. профессор Хашимото и его

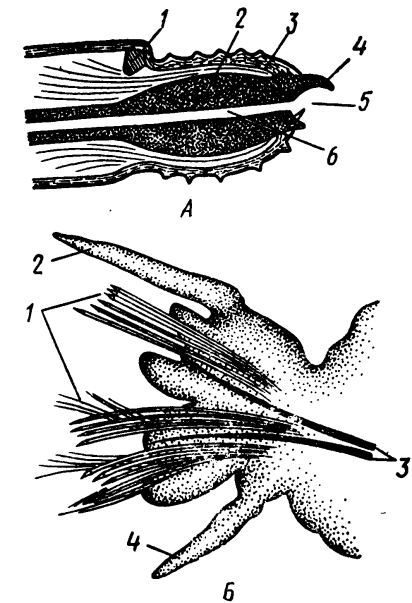


Рис. 13. Передний отдел многощетинкового червя с выдвинутой глоткой (А) (по Иванову и соавт., 1958):

1 — мозг; 2 — мускулистая стенка глотки; 3 — стенка буккального отдела; 4 — челюсть; 5 — отверстие полости глотки; 6 — глотка

Параподия атокной формы *Nereis pelagica* (Б) (по Иванову и соавт., 1958):

1 — щетинки; 2 — спинной усик; 3 — опорные щетинки; 4 — брюшной усик

мембранах сфингомиелина и фосфатидилхолина. Повышение концентрации фосфолипидов ингибирует цитолитическое действие А-III. Эффективность связывания с биомембранами для цитотоксинов группы А достигает 1200 молекул/мкм².

В сублитических концентрациях цитотоксин *Cerebratulus* тормозит потенциалзависимые каналы для K⁺, Na⁺ и Ca²⁺ в гигантском аксоне кальмара и сердце собаки. В низких дозах 0,25—1 мкг/мл А-III вызывает деполяризацию изолированных папиллярных мышц сердца собаки. Деполяризующее действие токсона снижается при увеличении концентрации внеклеточного Ca²⁺, однако блокаторы Na⁺ каналов — ТТХ и сакситоксин — в этих условиях не эффективны. При увеличении концентрации токсона А-III ≥ 2 мкг/мл наблюдаются необратимые структурные изменения миокардиальных клеток.

Нейротоксины группы В — небольшие полипептиды с молекулярной массой около 6000. Изучено четыре полипептида В-I — В-IV. Выход токсинов В-I — В-IV из 2040 г свежих немертин (160 особей) соответственно составил 7,0; 6,0; 3,9 и 101,0 мг. Наиболее токсичен В-II; его паралитическая и летальная активность для рака *Procambarus* равна соответственно 35 200 ед./мг и 22 700 ед./мг. Для токсона В-IV, содержание которого в секрете немертин максимально, эти значения следующие: 13 400 ед./мг и 1650 ед./мг.

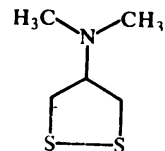
Первичная структура токсинов В-II и В-IV установлена: интересно, что они совпадают по 38 позициям из 55. Молекула токсинов имеет 4 дисульфидные связи. Методами Рамановой спектроскопии и кругового дихроизма показано, что в молекуле В-IV содержится (в %) 30 α-спиралей, 30 β-цепей и 40 неупорядоченных структур:

Ала-Сер-Ала-Тре-Трп-Гли-Ала-Тир-/-.../-Ала-Цис-Глу-Асп-Асп-Цис-Арг-Лиз-Лиз-Тир-Асп-Лей-Цис-Иле-Арг-Цис-Глн-Гли-Лиз-Трп-Ала-Гли-Лиз-Арг-Гли-Лиз-Цис-Лиз-Ала-Цис-Иле-Иле-Глн-Лиз-Асп-Гли-Лиз-Лиз-Цис-Асп-Гис-Ала-Цис-Глу-Лиз

первичная структура токсона В-IV

Характерным фармакологическим эффектом токсинов группы В является удлинение фазы реполяризации потенциала действия в нейронах ракообразных. Используя метод модификации отдельных аминокислотных остатков в молекуле, были предприняты попытки выяснить структурно-функциональные взаимосвязи в токсине В-IV. В результате было установлено, что в активный центр токсона В-IV включены остатки Тир-9 и ТРП-30. Применение меченых ¹²⁵I дериватов В-IV позволило установить, что токсин специфически связывается с везикулами, приготовленными из аксона омара с K_d = 80—100 нмоль/л.

сотрудники установили структуру нерестиоксина, а затем токсин был получен в результате синтеза:

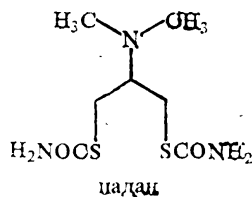


Фармакологическое изучение показало, что токсин сильный инсектицид, поражающий, в основном, нервную систему насекомых. Для позвоночных животных он сравнительно малотоксичен. Так, для мышей DL_{50} (в мг/кг) при внутривенном введении составила 30, при подкожном введении — 1000 и при приеме внутрь — 118. Рыбы (караси и карпозубые) без вреда для себя съедают полихет, однако добавление нерестиоксина в воду может вызвать смерть. Отмечено, что при подщелачивании воды его токсичность возрастает, но падает почти до нуля при pH ниже 5,6.

Для беспозвоночных животных токсичность нерестиоксина ниже, чем коммерческих инсектицидов (ДДТ и др.). Однако по парализующему действию этот токсин даже превосходит некоторые из них. Он не обладает антихолинэстеразным действием и этим отличается от известных фосфорорганических инсектицидов.

Электрофизиологическими методами установлено, что нерестиоксин конкурирует с экзогенным ацетилхолином за связывание с холинорецептором и угнетает амплитуду ПКП и МПКП в нервно-мышечном соединении. Полагают, что угнетающее действие нерестиоксина на ЦНС беспозвоночных животных также связано с блокированием холинергической передачи.

На основе нерестиоксина был синтезирован его аналог 1,3-бис(карбамолитио) - 2 - N - N - диметиламинопропангидрохлорид (падан, или *картан*), являющийся сильным инсектицидом и в отличие от нерестиоксина характеризующийся повышенной устойчивостью:



Это соединение широко используется в Японии для борьбы с вредителями риса, чая, хурмы и других сельскохозяйственных культур. Достаточно сказать, что в 1972 г. производство падана в Японии достигло 1500 т.

Для млекопитающих падан малотоксичен. Изучение его хронической токсичности при скормливании мышам в течение 3 месяцев показало, что в дозе $0,5 DL_{50}$ у животных не наблюдалось существ-

венных отклонений от нормы, за исключением небольшого снижения массы тела. Минимальная токсическая доза падана для мышей при пероральном ежедневном введении в течение трех месяцев составила 100 мг/кг.

Создание падана — хороший пример использования природных токсинов для целенаправленного синтеза на их основе новых высокоэффективных соединений.

Полихеты вырабатывают также и белковые яды. В качестве примера укажем кольцеца *Clicera convoluta*.

Предварительное изучение фармакологической активности экстракта цельных желез (150 желез в 1 мл буфера) показало, что он вызывает остановку сердца дафний. Экстракт обладает протеолитической активностью, оцениваемой по гидролизу синтетического субстрата ВАЕЕ, которая тормозилась полипептидными ингибиторами протеаз. Коллагеназная активность экстракта, оцениваемая по расщеплению природного коллагена, была сравнима с активностью коллагеназы из *Clostridium histolyticum*. Молекулярная масса токсических фракций, выделенных колоночной хроматографией, оказалась равной 110 000—120 000, тогда как фракции, обладающие протеолитической активностью, имели молекулярную массу 60 000—70 000. Кроме того, экстракт ядовитых желез *G. convoluta* обладает нейротропной активностью и способен вызывать длительное увеличение частоты МПКП в нервно-мышечном препарате лягушки, краба и электрических пластинках ската. Пресинаптическое действие экстракта проявилось только в присутствии Ca^{2+} в среде, но легко снималось отмыванием. Активирующее действие экстракта *G. convoluta* объясняют повышением под его влиянием концентрации Ca^{2+} в аксоплазме.

* *
*

Оценивая степень изученности биологически активных веществ червей, следует признать, что она далека от завершения и в настоящее время по существу только начинает разворачиваться широкий фронт работ по изучению токсинов этой группы беспозвоночных животных.

6.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Токсинологическая характеристика типа моллюсков, или мягкотелых (Mollusca), имеет большое практическое значение, так как многие из них добываются с пищевыми или промышленными целями.

Среди моллюсков можно встретить типичные формы ядовитых животных от активно-ядовитых (конусы, головоногие), до пассивно-ядовитых (некоторые брюхоногие и большинство двустворчатых). В настоящей главе будут рассмотрены моллюски, относящиеся к классу брюхоногих (Gastropoda) и головоногих (Cephalopoda), среди которых описаны наиболее ядовитые виды. Что касается двустворчатых моллюсков (Bivalvia), то их токсинологическая характеристика была дана в гл. 2, поскольку они относятся к типичным вторично-ядовитым животным, аккумулирующим экзогенные яды.

6.2. ЯД БРЮХОНОГИХ МОЛЛЮСКОВ (GASTROPODA)

Среди брюхоногих встречаются как активно-ядовитые, характерными представителями которых являются конусы (*Conus*), так и пассивно-ядовитые формы (*Buccinidae*, *Turbinidae*, *Aplysiidae* и др.). У последних яд может локализоваться в различных частях тела, но главным образом во внутренних органах. Кроме того, ядовитой может быть слизь, выделяемая покровами тела.

6.2.1. Активно-ядовитые брюхоногие моллюски

Эту группу рассмотрим на примере моллюсков рода *Conus*, имеющих своеобразную раковину почти правильной конической формы (рис. 14). Они широко распространены в тропической и субтропической зонах Мирового океана (преимущественно в Индийском и Тихом океанах). Пищей им служат различные беспозвоночные — полихеты, моллюски, а некоторые виды, например *C. geographus*, питаются рыбами. Конусы — хищники и характери-

зуются наличием ядовитого аппарата, детали строения которого варьируют от вида к виду.

Ядовитый аппарат. Включает ядовитый пузырек, ядовитый проток, радулу, снабженную зубами, и хоботок (рис. 15). Подвижный мускулистый хоботок, представляющий собой передний конец головы, вооружен одним из передних

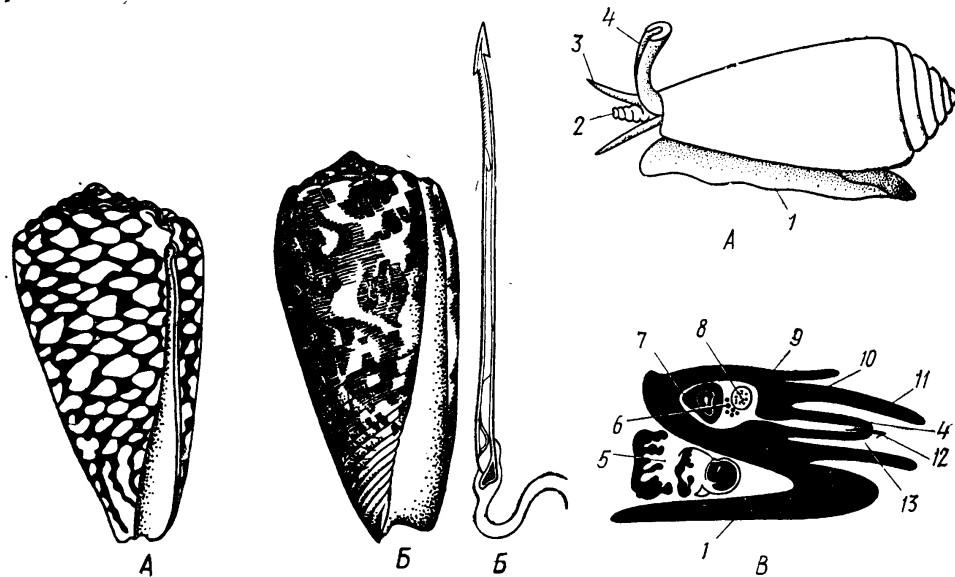


Рис. 14. Представители брюхоногих моллюсков:

A — *Conus marmoreus*; B — *Conus striatus*

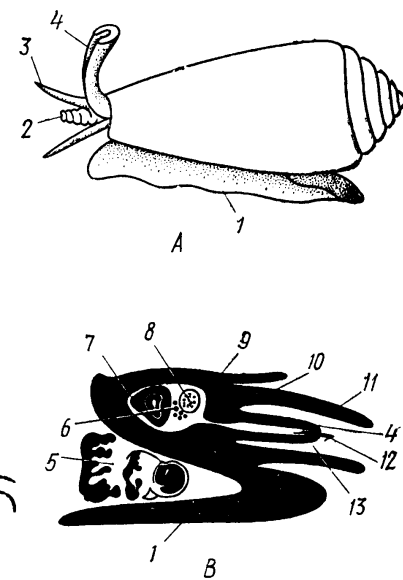


Рис. 15. Схема строения брюхоногого моллюска и его ядовитого аппарата (по Холстеду, 1965):

A — общий вид; B — ядовитый зуб; B — сагиттальный разрез тела; 1 — нога; 2 — хоботок; 3 — щупальца; 4 — сифон; 5 — висцеральная полость; 6 — проток ядовитой железы; 7 — ядовитая железа; 8 — футляр радулы; 9 — мантия; 10 — глотка; 11 — роstrum; 12 — зуб; 13 — буккальная полость

зубов радулы и служит для поражения добычи. Остальные зубы расположены в два ряда по бокам радулы. Зубы имеют форму гарпуна и снабжены каналом, по которому стекает яд, поступающий из ядовитого протока. Образование яда происходит именно в ядовитом протоке, имеющем секретирующий эпителий, тогда как ядовитый пузырек служит для нагнетания яда в канал зуба. Если торчащий из хоботка зуб застрянет в покровах жертвы, ему на смену приходит другой — уже заполненный ядом. Ядовитые зубы конусов, напоминая своим строением ядовитые зубы змей, являются хорошим примером конвергентного развития.

Клиника отравления. Конусы нередко имеют очень красивую расцветку раковины, что и привлекает к ним внимание человека. Холстед отмечает, что поражение конусом может произойти по крайней мере в двух случаях. Один из них связан с профессиональной деятельностью ловцов, которые складывают моллюсков в сетчатый мешок и могут получить укол при неосторожной транспортировке мешка, обычно привязанного к поясу. Другой относится к неопытным коллекционерам, которые, желая очистить раковину моллюска, начинают ее скоблить, тем самым провоцируют

конуса на укол и нередко расплачиваются за это тяжелым отравлением.

Характерные симптомы отравления ядом включают сильную боль в месте укола, сопровождающуюся чувством онемения в окружающих тканях. Онемение довольно быстро распространяется по телу, охватывая мышцы рта и конечностей. По мере всасывания яда наступают общие симптомы отравления: тошнота, одышка, расстройство зрительных и слуховых ощущений, нарушение координации движений, головокружение, загрудинные боли, саливация, лакримация. В тяжелых случаях развивается паралич дыхательной мускулатуры, приводящей к гибели. Лечение симптоматическое.

Химический состав и механизм действия. *Conus striatus*. Экспериментальное отравление мышей ядом *C. striatus* вызывает парезы, диспноэ, тонические спазмы скелетной мускулатуры и прогрессирующую дыхательную недостаточность с последующей остановкой сердца. Токсичность яда для мышей (DL_{50}) составляет 2,3 мг/кг. Яд обладает выраженными нейротропными свойствами. Под действием яда развивается блок нервно-мышечной передачи в препарате изолированной диафрагмы крысы. Кроме того, яд вызывает угнетение амплитуды ПД нервных и мышечных клеток, причем этот эффект развивается на фоне деполяризации клеточных мембран.

Особое внимание привлекают кардиотропные свойства яда. В концентрации 10 мкг/мл он вызывает положительный инотропный эффект на изолированных предсердиях и желудочках сердца морской свинки длительностью свыше 3 ч. Стимулирующее действие яда на деятельность сердца угнетается двухвалентными ионами (Mn^{2+} , Ln^{2+}), а также блокаторами кальциевых (верапамил) и натриевых (ТТХ) каналов. Электрофизиологическими методами установлено, что стимулирующий эффект яда на деятельность сердца связан с увеличением амплитуды и длительности ПД сердечной мышцы. Эти данные показывают, что яд способен оказывать прямое влияние на быстрые (натриевые) и медленные (кальциевые) каналы миокардиальных клеток. Кроме того, следует учитывать и высвобождение катехоламинов под действием яда, что также оказывает стимулирующее влияние на деятельность сердца. Кардиотонический компонент яда *C. striatus* представляет собой гликопротеин с молекулярной массой $\sim 25\,000$, названный *стриатоксином*. Его средняя эффективная доза (ED_{50}), вызывающая увеличение амплитуды сердечных сокращений, равна 0,3 мкг белка/мл. Блокирование натриевых каналов ТТХ, как и в случае действия целого яда, угнетает кардиотонический эффект токсина. Стриатоксин обладает заметной ихтиотоксичностью — его MLD для рыб *Rhodeus* составляет 1 мкг/мл. Поскольку *C. striatus* охотится на рыб, вероятно, что стриатоксин является основным компонентом яда, обездвиживающим добычу.

Conus magus. Яд этого моллюска в концентрации 2 мкг/мл также вызывает длительное увеличение амплитуды сокращений изо-

лированного сердца морской свинки. Однако в отличие от яда *C. striatus* действие яда *C. magus* проявляется в отсутствии двухвалентных катионов. Яд *C. magus* вызывает сокращение изолированных препаратов гладких и поперечно-полосатых мышц, которое при увеличении концентрации переходит в стойкую контрактуру.

Активное начало яда — термолабильный белок с молекулярной массой $\sim 10\,000$. По-видимому, яд вызывает увеличение проницаемости мембран для ионов натрия, о чем, в частности, свидетельствует и возрастание короткозамкнутого тока изолированной кожи лягушки.

Conus geographus. Яд *C. geographus* по своим свойствам довольно сильно отличается от ядов других конусов. В концентрации 25 мкг/мл он хотя и вызывает блокаду сокращений изолированной диафрагмы крысы на прямое раздражение, но не влияет на гладкую и сердечную мускулатуру млекопитающих. Скелетные мышцы амфибий и гладкая мускулатура брюхоногих также устойчивы к действию этого яда. Даже в высоких концентрациях (1 мг/мл) яд *C. geographus* не изменяет амплитуду ПД седалищного нерва амфибий в течение 90 мин. Для сравнения укажем, что яд *C. magus* в концентрации 0,1 мг/мл уже в течение 1 ч полностью блокирует проведение возбуждения по седалищному нерву лягушки. Токсичность экстрактов ядовитого протока *C. geographus* существенно зависит от способов обработки и выделения (замораживание, лиофилизация, хроматографирование) и может колебаться от 5 до 50 мкг/20 г массы мыши. Крысы более устойчивы к действию яда. Активное начало яда — полипептиды с молекулярной массой $\sim 1500\text{--}2000$, чувствительные к обработке протеолитическими ферментами и названные конотоксинами I и II.

Конотоксины вызывают у мышей вялый паралич и смерть от остановки дыхания. DL_{50} конотоксина I для мышей составляет 12 мкг/кг. Смесь конотоксинов в концентрации ≥ 2 мкг/мл вызывает уменьшение амплитуды ПКП и МПКП, что указывает на постсинаптический характер их действия. Конотоксины эффективнее, чем α -тубокурарин, тормозят связывание такого специфического лиганда, как ^{125}I - α -бунгаротоксин с холинорецептором.

Conus californicus. Яд калифорнийского конуса содержит высокомолекулярный белковый компонент, вызывающий гибель позвоночных животных, и низкомолекулярный компонент, обладающий холиномиметическими свойствами. Химический анализ показал, что холиномиметический компонент может быть алкалоидом, молекула которого несет положительный заряд. Токсичность целого экстракта ядовитого протока *C. californicus* для мышей составляет 2,4 мг/кг, тогда как хроматографически очищенная белковая фракция имеет DL_{50} 0,5 мг/кг. Холиномиметический компонент яда вызывает торможение сокращений сердца моллюска *Mercenaria mercenaria* и гиперполяризацию нейронов ЦНС аплизии *Aplysia californica* за счет увеличения медленной калиевой проводимости. Холиномиметическое действие яда *C. californicus*

блокируется антагонистами ацетилхолина. Однако роль этого компонента, а также его структура пока не выяснены.

Conus achatinus. Из ядовитых протоков этого вида конусов, обитающих у побережья Новой Гвинеи, выделен сильный деполяризующий агент с молекулярной массой $\sim 10\,000$. Добавление токсина (0,5 м. е./мл) к раствору, омывающему препарат изолированной диафрагмы крысы, вызывает ее деполяризацию, оцениваемую по изменению мембранного потенциала (рис. 16). Использо-

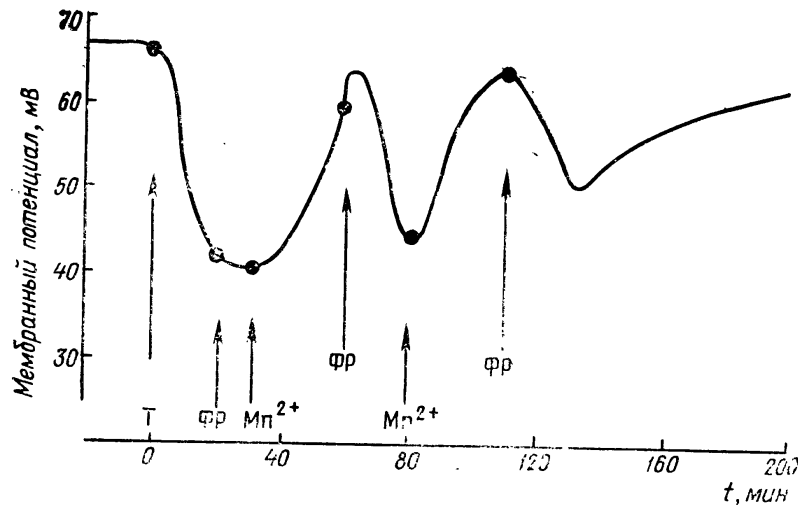


Рис. 16. Влияние токсина *Conus achatinus* (0,5 м. е./мл) на мембранный потенциал диафрагмы крысы (по Тернеру и Фриману, 1974): стрелками отмечены добавление токсина (Т), отмывание физиологическим раствором (ФР) и добавление $MnCl_2$ (4 ммоль/л)

вание гипонатриевых растворов или применение местного анестетика прокаина, блокирующего натриевые каналы, делает деполяризацию, вызываемую ядом, обратимой. Ионы Mn^{2+} и донатор сульфгидрильных групп дитиотретиол также уменьшают деполяризующее действие яда *C. achatinus*. Эти данные показывают, что яд вызывает конформационные изменения белков мышечных мембран, в результате чего увеличивается проницаемость мембран для ионов натрия и кальция.

Conus eburneus. Фармакологическое изучение яда этого моллюска, обитающего у побережья о. Окинава, показало, что он вызывает сильное и длительное сокращение изолированной аорты кролика. Этот эффект ингибируется блокатором кальциевых каналов верапамилом. Из яда *C. eburneus* выделен индивидуальный токсин — эбурнетоксин с молекулярной массой $\sim 28\,000$, который так же, как и целый яд, вызывает сокращение гладкой мускулатуры сосудов, но является более активным. Так, если ED_{50} целого яда составляет 11 мкг белка/мл, то для эбурнетоксина — 0,2 мкг белка/мл. Эбурнетоксин также весьма токсичен для рыб, его MLD для *Rhodeus* равна 1 мкг/мл. Снижение деполяризующего дейст-

вия токсина под влиянием верапамила указывает, что он увеличивает кальциевый ток через мембрану и тем самым приводит к сокращению мышц. По некоторым фармакологическим свойствам эбурнетоксин близок со стриатоксином из яда *C. striatus*.

Conus arenatus. Из передней части ядовитого протока *C. arenatus*, а также *C. lividus*, *C. quercinus* получен экстракт, обладающий протеолитическим действием. Экстракт гидролизует казеин с оптимумом pH 9—10. Протеазы, содержащиеся в этом экстракте, видимо, не серинового типа, так как соевый ингибитор трипсина их не инактивировал. Возможно, что эти протеазы ответственны за местные некротические явления.

Другие моллюски. Кроме конусов к активно-ядовитым можно отнести моллюсков, обладающих ядовитым секретом слюнных желез. В слюнных железах *Neptunea arthritica* и *N. intersculpta* (Neptunidae) содержится тетрамин, вызывающий иногда пищевые отравления. У наиболее ядовитых особей *Neptunea* содержание тетрамина достигает 7—9 мг/г массы железы, тогда как токсическая доза для человека 350—450 мг. Отравление сопровождается слабостью, тошнотой, фотофобией, нарушением координации движений, иногда наблюдается крапивница. У мышей введение токсической дозы приводит к двигательному параличу, перед смертью наблюдаются судороги, сердце продолжает сокращаться и после остановки дыхания. У человека симптомы отравления развиваются через 30—60 мин и удерживаются в течение нескольких часов.

В слюнных железах *Thais haemastoma* содержится токсин, парализующий устриц. Для мышей DL_{50} этого токсина составляет 43 мг/кг. Экстракт слюнных желез обладает сильным сосудорасширяющим действием. У кошек токсин вызывает брадикардию, падение АД, а также поражение ЦНС. Однако сведений о химической природе токсина нет.

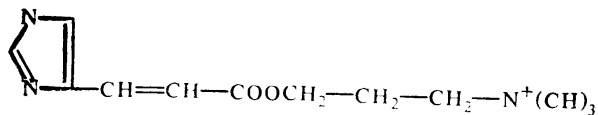
Нейротоксин, по-видимому, содержится и в слюнных железах некоторых видов *Cassis*, охотящихся на морских ежах. Моллюск выделяет слюну из своего хоботка, которая обратимо парализует морского ежа. Частичный паралич наблюдается при помещении небольшого морского ежа в раствор, содержащий 10^{-3} г/мл токсического секрета. Хотя слюна *Thais* и *Cassis* содержит кислоту, растворяющую раковину моллюсков или панцирь иглокожих, парализующее действие слюны связано с другими ее компонентами.

6.2.2. Пассивно-ядовитые брюхоногие моллюски

Многие брюхоногие моллюски лишены ранящего ядовитого аппарата, но содержат в своем теле сильные яды, локализация которых может варьировать. У большинства видов ядовитые вещества обнаруживаются в пищеварительном тракте, причем некоторые из них могут быть экзогенного происхождения. Ядовитые пищеварительные железы имеются у моллюсков, относящихся к сем. *Vuccinidae*, *Turbinidae*, *Aplysiidae*, и у некоторых голожабер-

ных моллюсков. У других, например *Murex*, *Thais*, *Buccinum*, токсические вещества вырабатываются гипобранхиальными железами. У заднежаберных моллюсков в связи с редуцией защитного панциря (раковины) наблюдается выделение специальными кожными железами секрета, токсичного для хищников. Таким образом, брюхоногие демонстрируют разнообразные механизмы адаптации с использованием средств химической защиты.

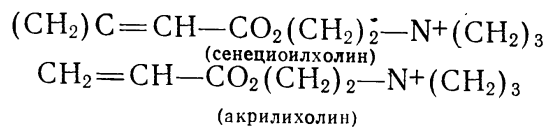
Моллюски с ядовитыми гипобранхиальными железами. Гипобранхиальные железы Мигех давно известны как источник пурпура. Однако в этих железах содержатся также вещества, токсичные для тепло- и холоднокровных животных. Холстед сообщает, что в Триесте, на побережье Адриатического моря, было зарегистрировано отравление 43 человек, съевших *Murex brandaris*. Отравление характеризовалось тяжелым гастроэнтеритом, наблюдались судороги. Другие виды Мигех, традиционно употреблявшиеся в пищу в Европе и Азии, были не токсичны. Из гипобранхиальных желез мурекса выделен токсин, названный *мурексином*:



Впоследствии мурексин был синтезирован, вещество было названо *уроканилхолином*.

В настоящее время мурексин выделен из гипобранхиальных желез *M. trunculus*, *M. fulvescens*, *Tritonalia crinacea* и др.

Другие эфиры холина были выделены из гипобранхиальных желез *Thais floridana* — *сенециоилхолин* и *Buccinum undatum* — *акриллхолин*:



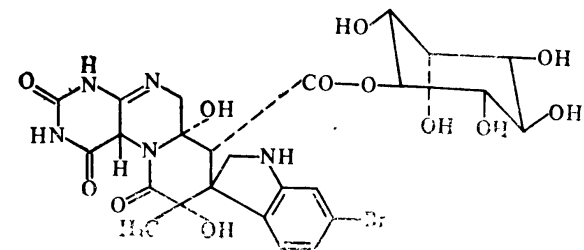
Содержание этих веществ в гипобранхиальных железах может достигать 1—5 мг/г массы железа. По своему физиологическому действию мурексин и его аналоги подобны ацетилхолину. Они вызывают падение АД, брадикардию, стимулируют дыхание и моторику кишечника, усиливают слюноотделение и т. д. Токсичность мурексина зависит от способа его введения. Так, DL₅₀ мг/кг для мышей при внутривенном введении составляет 8,1—8,7, при подкожном — 50, а при приеме внутрь — 1.

Моллюски с ядовитыми пищеварительными железами. В эту группу входят моллюски, продуцирующие сильные яды, рассмотрение которых начнем с токсинов *Babylonia japonica*.

Семейство *Buccinidae*. Моллюск *B. japonica* довольно широко распространен на побережье Японии и употребляется в пищу. Иногда бабилония становится ядовитой, две массовые вспышки отравления были зарегистрированы в Японии в 1957 и 1965 гг.

Симптомы отравления включали зрительные расстройства, мидриаз, метеоризм, сухость во рту, запоры, рвоту.

Японские исследователи выделили токсическое начало из гомогената пищеварительного тракта моллюска, собранного в заливе Суруга, и в 1972 г. получили токсин в кристаллическом виде. Токсин, названный *суругатоксин*, имеет молекулярную массу 810,53 и молекулярную формулу C₂₅H₂₆N₅O₁₃. Молекула состоит из фрагментов броминдола, птеридина и миоинозита:



Изучение его свойств показало, что это сильный ганглиоблокатор. Внутривенное введение токсина (50 нмоль/кг) наркотизированным кошкам вызывает длительную (1—2 ч) гипотензию, предупреждающуюся атропином. Он эффективно блокирует пресорные и депрессорные сосудистые реакции, вызванные введением 1,1-диметил-4-фенилпиперазина или стимуляцией блуждающего нервов. Внутривенное введение суругатоксина в дозе 12,5 нмоль/кг в верхний шейный ганглий кошки тормозит сокращение мигательной перепонки глаза, вызванное электрической стимуляцией преганглионарных волокон. Эти данные указывают, что этот токсин избирательно блокирует ганглионарные холинорецепторы.

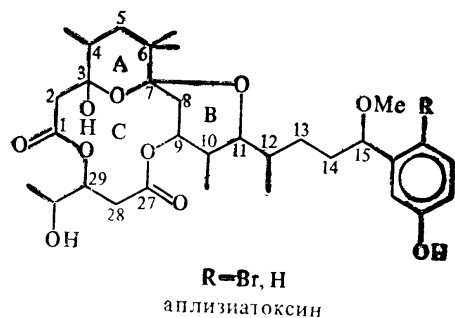
Суругатоксин локализуется только в пищеварительных органах моллюска и практически отсутствует в мышцах и других внутренних органах. Некоторые исследователи считают, что он накапливается в моллюсках в результате инфицирования их грамположительными бактериями, выделенными из осадков морского дна в районе, где обитают ядовитые моллюски. Из этих бактерий также удалось получить токсин, близкий по своим свойствам к суругатоксину, но пока химически не идентифицированный.

В последнее время появились сообщения, что в пищеварительных железах *B. japonica*, обитающих в заливе Вакаса, обнаружен тетродотоксин, ранее в тканях брюхоногих не встречавшийся. Интересно, что в мидиях, собранных в этом заливе, ТТХ отсутствовал, что позволяет исключить возможность аккумуляции ТТХ в *B. japonica* по пищевым цепям.

Семейство *Turbinidae*. Крупные моллюски этого семейства добываются в основном из-за перламутра высокого качества. Некоторые виды (*T. argyrostoma*, *T. marmorata*) могут вызывать пищевые отравления, которые по клинической картине сходны с

сигуатерой (см. гл. 10) или отравлением сакситоксином (см. гл. 2). Кроме того, из пищеварительных желез *Turbo* были выделены серосодержащие амины: $\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{N}^+(\text{CH}_3)\cdot\text{Cl}^-$ [1]; $(\text{CH}_3)_2\text{S}^+(\text{CH}_2)_3\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\cdot 2\text{Cl}^-$ [2], а также хлорид кандидина: $n = \text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\cdot\text{Cl}^-$. Соединения [1] и [2] в дозе 6 мкг/г при внутрибрюшном введении мышам вызывают смерть в течение 20 мин и по своим фармакодинамическим характеристикам близки к ТТХ. Кандидин менее токсичен (DL_{50} 8 мкг/г), его фармакологические свойства близки к тетрамину.

Семейство Aplysiidae. Морские зайцы, или аплизии известны как ядовитые моллюски очень давно. Однако документированных данных об отравлениях человека нет. Установлено, что моллюски испускают неприятный запах и при контакте могут вызвать воспаление кожи. Еще Флюри (1915) наблюдал, что секрет гипобронхиальных желез аплизий парализует беспозвоночных (кишечнополостных, аннелид, моллюсков, ракообразных), а также рыб. Однако местное воспалительное действие этого секрета было слабым. Более токсичное соединение получено из ацетоновых вытяжек пищеварительных желез аплизий; оно вызывает у мышей при внутрибрюшном введении атаксию, судороги, остановку дыхания и смерть. Это токсическое вещество было названо *аплизин*. Позднее японские исследователи выделили из ацетоновых экстрактов пищеварительных желез индивидуальные токсины, являющиеся бромсодержащими сесквитерпенами, — аплизин, аплизинол и дебромаплизин. Эти же вещества были обнаружены у красных водорослей *Laurencia*, которыми питаются аплизии, что указывает на экзогенную природу аплизина и его аналогов. При изучении аплизий, обитающих у побережья Гавайских островов, Шойер и его сотрудники обнаружили два новых токсина, получивших название *аплизиатоксин* и *дебромаплизиатоксин*:



Из 50 кг свежих аплизий было получено 12 г чистого токсина. Сам моллюск при контакте с кожными поверхностями не вызывает токсических эффектов, однако манипулирование с экстрактами (очистка и т. д.) приводит к отекам и гиперемии слизистых носа и полости рта, а также вызывает образование медленно заживающих язв на коже.

Наконец, в последнее время из гавайских аплизий *Stylocheilus longicauda* группе Шойера удалось выделить компонент, отличающийся по своей структуре от аплизиатоксинов. Это третичный амид, состоящий из метоксиолефиновой C_{14} -кислоты и метил(2-хлор-3-циклогексил-2-пропенил) амина.

Семейство Nudibranchia. Некоторые голожаберные моллюски содержат в себе токсины. Водные экстракты, полученные из пищеварительных желез *Cadina flavomaculata*, *Doriopsilla albopunctata*, *Anisodoris nobilis*, *Archidoris montereyensis*, *Archidoris odhneri*, вызывают смерть у мышей при внутрибрюшном введении в течение 4—72 ч и у крабов *Pachygrapsis* и *Hemigrapsis* в течение 2,5 ч. Химическими и биологическими методами в экстрактах обнаружен гистамин. Дальнейшая очистка экстракта из *A. nobilis* позволила получить активный компонент с молекулярной массой ~8000. Токсин вызывает летаргию и брадикардию у мышей. При введении токсина наркотизированным кошкам развивается длительная (более 60 мин) брадикардия и гипотензия. Токсин не является белком, что доказывается его термостабильностью и устойчивостью к протеолитическим ферментам.

Семейство Achatinidae. Одна из наиболее крупных наземных улиток ахатина (*Achatina fulica*) издавна применяется населением Нигерии как традиционное средство народной медицины. Экстракты из ноги этого моллюска применяют при угрожающих абортax, дисменореи; при конъюнктивитах закапывают в глаз жидкость, выделенную из моллюска. Кроме того, экстракты ахатины оказывают седативное действие и снижают АД.

Экспериментальное изучение экстракта ахатины показало, что в нём содержится термостабильное вещество (а), вызывающее падение АД, истощение тканевых депо катехоламинов, пролонгирующее наркотический сон у мышей.

Ахатина может представлять интерес как природный источник фармакологически активных веществ.

Моллюски, выделяющие ядовитую слизь. Слизь, выделяемая некоторыми заднежаберными моллюсками (Opisthobranchia), оказывается довольно эффективным защитным средством. Она может обладать неприятным вкусом или едкими свойствами, в последнем случае в ее состав нередко входит серная кислота, а pH слизи ~1. *Oxyno panamensis*, обитающий в мангровых болотах Мексики, способен выделять слизь в течение нескольких часов. У небольших рыб, помещенных в морскую воду, содержащую эту слизь, наблюдается нарушение координации движений, судорожные сокращения тела и смерть. Омары быстро умирают в присутствии заднежаберного моллюска *Phyllidia varicosa*, также интенсивно выделяющего слизь. Креветки и мелкие рыбы, помещенные в воду, содержащую 2%-ный раствор слизи, умирали в интервале времени от нескольких минут до нескольких часов. Слизь имеет резкий неприятный запах. Активное начало слизи — сесквитерпен, обладающий изонитрильной группой, редко встречающейся в природных соединениях.

6.3. ЯД ГОЛОВОНОГИХ МОЛЛЮСКОВ (CERHALOPODA)

Головоногие — одна из наиболее высокоорганизованных групп беспозвоночных животных, хищнический образ жизни которых наложил отпечаток на их строение (рис. 17).

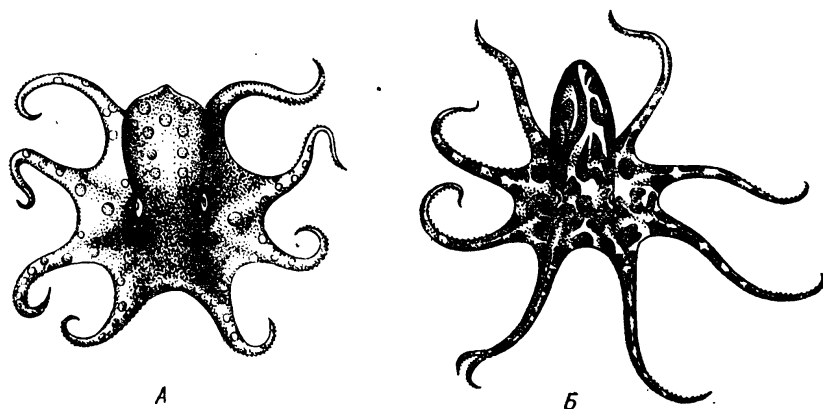


Рис. 17. Представители головоногих моллюсков (по Холстеду, 1965):
А — *Octopus lunulatus*; Б — *Nautilochoaena maculosa*

Ядовитый аппарат. Мускулистая глотка головоногих вооружена мощным роговым клювом, способным не только прокусить кожу рыбы, но без труда проткнуть панцирь крабов или раковину моллюска. При этом некоторые осьминоги и по крайней мере один вид каракатиц вводят в тело жертвы яд, содержащийся в задних слюнных железах (рис. 18). Яд быстро обездвигивает

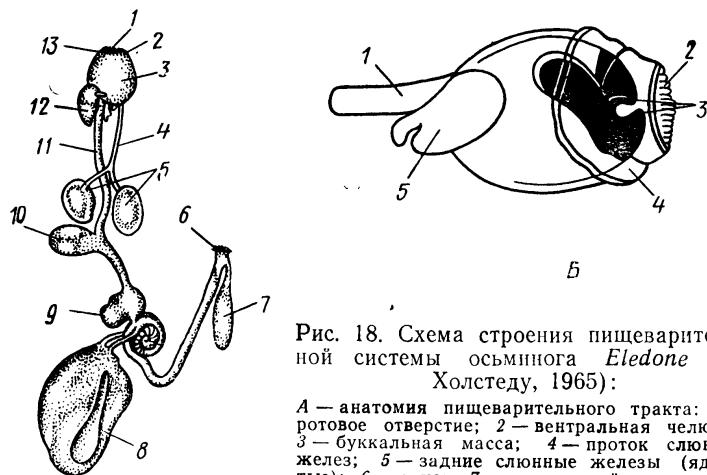


Рис. 18. Схема строения пищеварительной системы осьминога *Eledone* (по Холстеду, 1965):

А — анатомия пищеварительного тракта: 1 — ротовое отверстие; 2 — вентральная челюсть; 3 — буккальная масса; 4 — проток слюнных желез; 5 — задние слюнные железы (ядовитые); 6 — анус; 7 — чернильный мешок; 8 — печень; 9 — желудок; 10 — зоб; 11 — пищевод; 12 — передние слюнные железы; 13 — дорзальная масса; Б — схема буккальной полости: 1 — пищевод; 2 — ротовое отверстие; 3 — челюсти; 4 — кольцевая мышца; 5 — передняя слюнная железа

Клиника отравления. Укус осьминогов вызывает очень сильную боль и нередко может оказаться для человека смертельным. В Австралии опасен осьминог *Nautilochoaena maculosa*, который, несмотря на небольшие размеры (до 10 см), обладает ядом, способным убить человека. Наиболее грозным симптомом является нарушение функций дыхания, на восстановление которой и должны быть направлены основные усилия патогенетической терапии отравления ядом осьминогов.

Химический состав и механизм действия. Химическая природа ядов исследована только для некоторых видов головоногих моллюсков. В яде обнаружены биогенные амины (тирамин, дофамин, норадреналин, гистамин), токсические белки и небелковые токсины.

Цефалотоксин — один из первых белковых токсинов, выделенных из задних слюнных желез каракатицы *Sepia officinalis* и осьминогов *Octopus vulgaris*, *O. macropus*. Он токсичен в основном для ракообразных. Существуют видовые отличия в химической структуре цефалотоксинов, детали которых еще нуждаются в выяснении. Так, цефалотоксин, выделенный из *O. dofleini*, имеет молекулярную массу ~23 000 и состоит из остатков 18 аминокислот. Токсический белок, близкий по фармакологическим характеристикам к цефалотоксину, выделен из задних слюнных желез осьминога *Eledone cirrosa*. Он имеет молекулярную массу ~70 000. Как и цефалотоксин, токсин *E. cirrosa* вызывает вялый паралич у ракообразных. На нервно-мышечном препарате омара *Nephrops* токсин в концентрации 1 мг белка/мл вызывает блок нервно-мышечного проведения на непрямую стимуляцию, снижение амплитуды МПКП и ПКП, что указывает на постсинаптический характер его действия. Проведение возбуждения по нерву в этих экспериментальных условиях токсином не нарушается.

Другим токсином белковой природы, выделенным из задних слюнных желез осьминогов *Eledone moschata* и *E. aldrovandi*, является ундекапептид **эледозин**:

Пироглу - Про - Сер - Лиз - Асп - Ала - Фен - Иле - Гли - Лей - Мет — NH₂
С-концевая последовательность эледозина имеет сходство с физалаеминдом — нейротоксином из кожных желез амфибии *Physalaemus fuscotaculatus* и веществом Р — медиатором болевой импульсации в задних корешках спинного мозга. Правильность первичной структуры эледозина подтверждена его синтезом. Эледозин вызывает сокращение гладкой мускулатуры изолированных органов млекопитающих и амфибий. Внутривенное введение токсина кошкам вызывает выраженный гипотензивный эффект. У собак эледозин в дозе 25—100 мкг/кг усиливает моторику желудочно-кишечного тракта и выделение пищеварительных соков. Менее чувствительны в этом отношении грызуны — крысы и кролики. В микродозах (5 мкг) эледозин, введенный в боковой желудочек мозга крысы, вызывает резкие изменения в поведении животных и характере электрической активности мозга. У животных наблюдается угнетение исследовательской реакции и груминга с после-

жертву, что весьма важно для головоногих, обладающих узким пищеводом и поэтому вынужденных питаться предварительно мелко истертой пищей. Для этой цели у них служит радула.

дующим развитием катанной и тремора. В ЭЭГ имеет место развитие медленноволновой полиморфной активности, перемежающейся веретенообразными колебаниями.

Макулотоксин — небелковый нейротоксин, выделенный из задних слюнных желез осьминогов *Harpalochlaena maculosa*. Этот небольшой осьминог не агрессивен, однако может нанести смертельный укус. Симптомы отравления включают быстро развивающийся (через 2—10 мин) паралич. Вначале ощущается онемение слизистых, мышц лица и шеи, развивается афония, дисфагия. Постепенно паралич охватывает дыхательную мускулатуру, что может привести к смертельному исходу. В одном случае смерть человека была зарегистрирована через 90 мин после укуса осьминога.

Молекулярная масса макулотоксина ~540; по некоторым физико-химическим свойствам макулотоксин очень близок с ТТХ. Это сходство подтверждается и его физиологическим действием. Внутривнутрибрюшинное введение макулотоксина животным вызывает беспокойство, атаксию, затруднение дыхания и смерть, которой предшествует судорожный припадок — следствие асфиксии. Электрофизиологическими методами показано, что макулотоксин в концентрации 10^{-5} г/мл избирательно блокирует входящий натриевый ток в гигантском аксоне кальмара, не влияя на стационарный калиевый ток, и не ингибирует воротный ток натриевых каналов. Макулотоксин наиболее активен в катионной форме, так как его блокирующее действие усиливается при повышении pH от 8 до 9.

Вместе с тем существуют и определенные различия в характере действия макулотоксина и ТТХ на возбудимые мембраны. Так, увеличение концентрации натрия в растворе ингибирует эффект действия макулотоксина, но не тормозит в этих концентрациях действие ТТХ. Эти и некоторые другие различия позволяют ряду исследователей отрицать идентичность макулотоксина и ТТХ.

Кроме макулотоксина в задних слюнных железах *H. maculosa* имеется минорный компонент *хапалотоксин*, несколько отличающийся по физико-химическим свойствам от макулотоксина. Он также вызывает паралич дыхательной мускулатуры у мышей, но его токсическая доза выше — 150 мкг/кг (против 50 мкг/кг для макулотоксина).

* *
*

Моллюски — интересная в токсинологическом плане группа беспозвоночных животных, среди которых встречаются и продуценты весьма сильных токсинов (макулотоксин). С другой стороны, вторично-ядовитые моллюски (инфицированные динофлагеллатами) нередко являются продуктами питания, в связи с чем их изучение приобретает важное медицинское и экономическое значение. Не вызывает сомнений, что дальнейшее изучение биологически активных веществ моллюсков расширит наши знания о их роли в аллелохимических взаимодействиях.

Глава 7 | ЯДОВИТЫЕ ПАУКООБРАЗНЫЕ (ARACHNIDA)

Класс паукообразные относится к подтипу хелицеровых *Chelicerata* и в свою очередь распадается на целый ряд отрядов, среди которых токсинологическое значение имеют скорпионы *Scorpiones*, пауки *Aranei* и паразитиформные клещи *Parasitiformes*.

7.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТРЯДА СКОРПИОНОВ (SCORPIONES)

В настоящее время известно свыше 1500 видов скорпионов (по некоторым данным ~2000), относящихся к 85 родам и 6 семействам. Около 40% видов относится к сем. *Buthidae*, так называемых буютоидов, остальные виды составляют группу хактоидов, включающую 5 семейств (Штанке, 1977).

Пространство, обживаемое скорпионами, опоясывает земной шар полосой по обе стороны экватора между 48° с. ш. и 54° ю. ш. В Японии скорпионов нет. На островах Тихого океана, как правило, обитают в основном завезенные виды, хотя на некоторых крупных из них (Новая Каледония, Фиджи) живут эндемические виды. Южная граница обитания скорпионов совпадает с южными пределами материков, но в Австралии она захватывает также о. Тасманию.

Роды *Tityus*, *Centruroides* (*Buthidae*) обитают в Южной и Северной Америке, причем видовое разнообразие значительно больше в Южной Америке. Так, род *Tityus* представлен здесь 46 видами, а *Centruroides* — 10 видами, соответствующие цифры для Северной Америки 1 и 11. Роды *Buthus*, *Androctonus*, *Leiurus* распространены на юге Европы, Азии и Африке, причем большая часть видов встречается в Палеарктической области. В Эфиопскую далеко на юг проникает лишь ограниченное число видов, еще слабее они представлены в Ориентальной области. Род *Euscorpis* (*Chactidae*), представители которого наряду с видами рода *Buthus* живут на территории Советского Союза, на юге Западной и Восточной Европы, проникая местами в Среднюю Европу, на островах Средиземного моря и в береговой полосе Малой Азии и Западного Кавказа, а также в Северной Африке.

Ядовитый аппарат скорпионов. Скорпионы — хищники. Они активны ночью, днем прячутся под камни, отставшую кору, в норы других животных или зары-

ваются в землю. Добычей скорпионам служат пауки, сенокосцы, многоножки, различные насекомые и их личинки. Известны случаи поедания мелких ящериц и мышат. При этом жертва схватывается клешнями педипалпы и подводится к хелицерам. Если животное относительно крупное и оказывает сопротивление, скорпион применяет для ее обездвиживания яд. При этом он производит один или несколько уколов иглой, находящейся на вершине тельсона. Тельсон сильно вздут у основания и загибается на спинную сторону (рис. 19), заканчиваясь

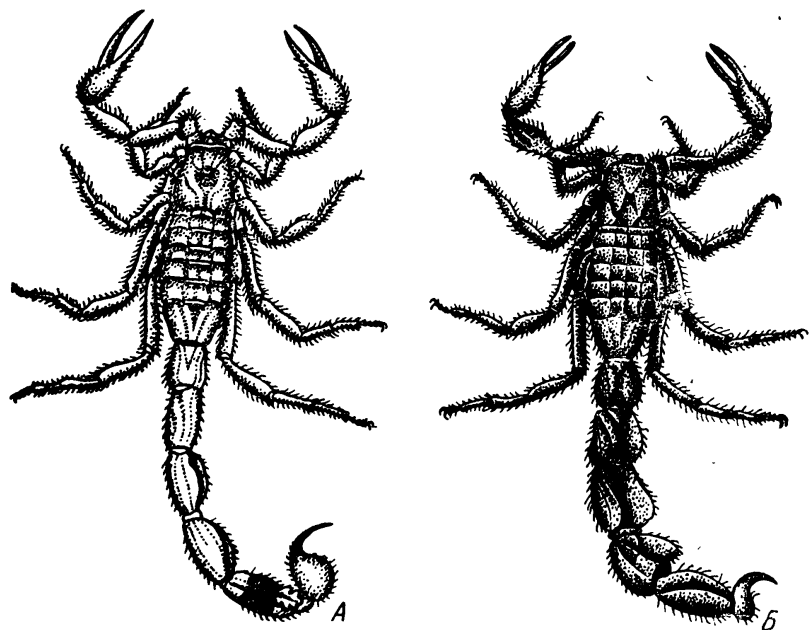


Рис. 19. Представители скорпионов:

А — *Buthus eupeus* (по Бялиницкому-Вируле, 1918); Б — *Androctonus crassicauda* (по Вашову, 1948)

острой искривленной иглой. В тельсоне находится пара ядовитых желез, протоки которых открываются вблизи вершины иглы двумя маленькими отверстиями. Каждая железа имеет овальную форму и сзади постепенно суживается в длинный выводной канал, который проходит внутри жала (рис. 20). Стенки ядовитых желез у эволюционно развитых родов *Buthidae* и *Chactidae* складчатые, и каждая железа окружена изнутри и сверху толстым слоем поперечных мышечных волокон. При сокращении этих мышц секрет желез с силой выбрасывается наружу. Кутикула скорпионов флюоресцирует в УФ свете, и это свойство можно использовать для сбора скорпионов в ночное время.

Существуют различные методы получения ядовитого секрета скорпионов для исследовательских целей: экстракция растертых ядовитых желез, механическая стимуляция тельсона, естественные ужаления в гидрофобные пленки. Однако, как свидетельствуют литературные данные и многолетний опыт авторов, наиболее эффективным является метод электрической стимуляции тельсона.

7.2. ЯД СКОРПИОНОВ

Клиника отравления. Ужаления скорпионов вызывают чрезвычайно сильные болевые ощущения, а иногда приводят к смертельному исходу, особенно у детей. З. С. Баркаган (1964) выделяет

местные и общие проявления интоксикации ядом скорпионов. К местным относятся: боль, гиперпатия, отек, гиперемия и возникновение пузырей с серозным содержимым в месте ужаления. Общетоксические нарушения выражаются в головной боли, головокружении, слабости, адинамии, нарушении сознания, расстройстве терморегуляции, судорогах, мышечном треморе, учащении и

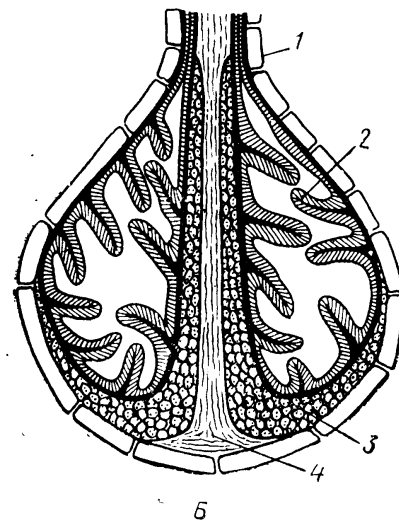
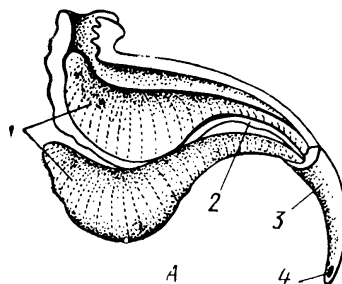
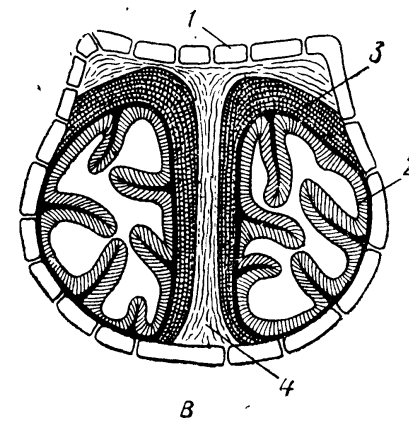


Рис. 20. Ядовитый аппарат скорпионов (по Физали, 1922):

А — вскрытый тельсон; 1 — ядовитые железы; 2 — проток ядовитой железы; 3 — жало; 4 — отверстие протока; Б — продольный срез ядовитого аппарата скорпиона *Androctonus melanophysa*; В — поперечный срез; 1 — хитиновая оболочка с порами; 2 — ядовитая железа; 3 — мышца-компрессор; 4 — соединительнотканый шов



затруднении дыхания, тахикардии, повышении АД, потливости, профузном слезо- и слюноотечении, обильном выделении слизи из носа, бронхиальной гиперсекреции, пилomotorной реакции. Нередки миокардиты и панкреатиты. У детей наблюдается отек легких.

Как можно видеть из симптоматики, специфика отравления ядом скорпионов заключается в одновременном возбуждении симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Патогенетическая терапия отравлений направлена на нормализацию функций вегетативной нервной системы. Для этого по предложению Баркагана (1952) успешно применяется комплексное лечение адрено- и холиноблокирующими препаратами. Кроме

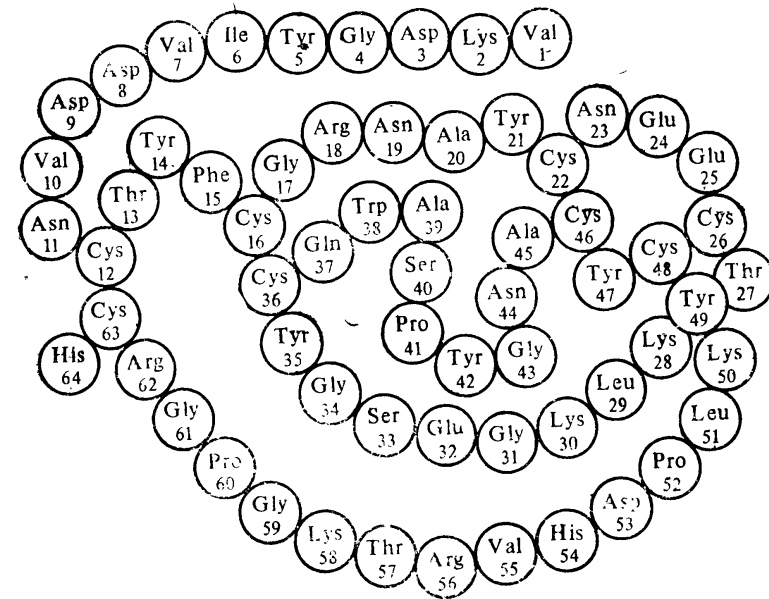


Рис. 21. Ковалентная структура нейротоксина II из яда скорпиона *Androctonus australis* (по Копеяну и соавт., 1976)

Нейротоксин M₁₀ состоит из 65 аминокислотных остатков. В его составе полностью отсутствуют остатки треонина, метионина и гистидина. По своей аминокислотной последовательности токсин M₁₀ сходен с нейротоксинами A-II из яда *Androctonus australis* и L-V из яда *Leiurus quinquestriatus*.

Несмотря на слабовыраженное структурное сходство, токсинам млекопитающих, как правило, присуща высокая степень гомологии N-концевых аминокислотных последовательностей. Именно здесь обнаруживается наибольшее количество инвариантных остатков аминокислот. Не исключено, что именно N-концевые участки токсинов с их высокой степенью гомологии играют ключевую роль в биологической функции.

У скорпионов *Scorpio maurus palmatus* (Scorpionidae), относящихся к группе хактоидов, обнаружен токсин млекопитающих, состоящий только из 32 аминокислотных остатков с молекулярной массой 3478. По-видимому, это новый тип токсинов млекопитающих из яда скорпионов.

Токсины насекомых и ракообразных. Выделенные инсектотоксины из яда скорпионов делятся на две структурные группы: «короткие» и «длинные». Представителем длинных инсектотоксинов являются токсины, полученные из яда североафриканского скор-

того, рекомендуются аналгетики, хлорид кальция, тепло на зону ужаления. Наложение жгута на пораженную конечность или прижигание места ужаления скорее могут принести вред, чем пользу, поэтому в тяжелых случаях необходимо обратиться к врачу. Особенно это относится к детям до 5-летнего возраста.

Частота ужалений скорпионами со смертельным исходом довольно высока особенно в тропической и субтропической зонах. Так, из 608 случаев ужаления скорпионами *Tityus trinitatus* на о. Тринидаде смертность составила 4,7%, при этом у детей до 5 лет — 25%. В Израиле ужаления *B. quinquestriatus* были смертельны для 10,9% человек, в основном детей. В Бразилии из 6688 случаев ужаления *Tityus sp.* смертность составила 3,5%, но после применения сыворотки снизилась до 1,8%. В среднем смертность взрослых после ужаления *T. serrulatus* составляет 0,8—1,4%, а детей — 3—20%. Однако комплексная специфическая и патогенетическая терапия позволила снизить летальность у детей до 0,26% (Кампос и др., 1979).

Химический состав. Нативный яд представляет собой бесцветную, слегка опалесцирующую жидкость со слабокислой реакцией. Белковые компоненты яда довольно термостабильны и выдерживают нагревание до 80°С без существенной потери активности. В яде присутствуют углеводы, представленные моно- и полисахаридами, у некоторых скорпионов обнаружены биогенные амины, например серотонин (*L. quinquestriatus*), гистамин (*Palamneus gravimanus*). Особый интерес представляет белковая фракция яда, содержащая токсические полипептиды и ферменты.

Современные методы фракционирования и очистки сложных смесей высокомолекулярных соединений позволили выделить из яда различных видов скорпионов несколько десятков индивидуальных полипептидных токсинов и установить их первичную структуру. По специфической токсичности их можно разделить на три группы. К первой группе относятся токсины, проявляющие максимум активности на млекопитающих. Это токсины млекопитающих. Во вторую группу входят токсины, избирательно действующие на насекомых, — инсектотоксины. Третью группу представляют токсины, максимально активные для ракообразных, — токсины ракообразных.

Токсины млекопитающих. Токсины буюидов представляют собой простые полипептидные цепочки, состоящие из 60—70 аминокислотных остатков с молекулярной массой ~7000. Полипептиды компактно свернуты и стабилизированы дисульфидными связями (рис. 21). Из яда среднеазиатского скорпиона *Buthus eupeus* также выделено несколько изотоксинов млекопитающих, среди которых максимальный выход (2,2%) имеет токсин M₁₀ — главный токсический компонент яда (DL₅₀ 0,72 мг/кг).

Вал-Арг-Асп-Гли-Тир-Иле-Ала-Асп-Асп-Лиз-Асп-Цис-Ала - Тир-Фен-Цис-Гли-Арг-Асп-Ала-Тир-Цис-Асп-Глу-Глу-Цис-Лиз-Лиз-Гли-Ала-Глу-Сер-Гли-Лиз-Цис-Трп-Тир-Ала-Гли-Гли-Тир-Гли-Асп-Ала-

пиона *Androctonus australis*. Они состоят из 67—70 аминокислотных остатков с молекулярной массой ~7000, стабилизированные 4 дисульфидными связями. Установление полной ковалентной структуры этого токсина позволило выяснить локализацию дисульфидных мостиков, которая в 3 случаях из 4 имела высокую степень гомологии с токсином млекопитающих из этого же яда. Так, для инсектотоксина дисульфидные связи были образованы Цис-16—Цис-37, Цис-22—Цис-42, Цис-26—Цис-44 и Цис-38—Цис-64. В токсине млекопитающих эти связи образованы Цис-16—Цис-36, Цис-22—Цис-46, Цис-26—Цис-48, но Цис-12—Цис-63. Можно предположить, что различия в локализации одной дисульфидной связи могут вызывать конформационные изменения в молекуле инсектотоксина и обусловить ее специфичность к нервной ткани насекомых.

«Короткий» тип инсектотоксина впервые был получен Гришиным и др. (1977) из яда среднеазиатского скорпиона *Buthus eupeus*. Несколько позже аналогичные токсины были получены Роша и др. (1979) из яда скорпиона *A. m. mauretanicus* и группой Гришина (1982) из яда кавказского скорпиона *B. eupeus*. Эти инсектотоксины имеют молекулярную массу ~4000, состоят из 35—36 аминокислотных остатков, с четырьмя внутримолекулярными дисульфидными связями. Они содержат 50% инвариантных аминокислотных остатков (табл. 8), что дает основание предполагать принципиально одинаковый механизм действия инсектотоксинов короткого типа.

Таблица 8. Аминокислотная последовательность инсектотоксинов короткого типа из яда скорпионов (по Гришину и др., 1982)

Инсектотоксин	Последовательность аминокислот в однобуквенном коде
<i>Buthus eupeus</i> И ₁ <i>Buthus eupeus</i> И ₅ <i>Androctonus m. mauretanicus</i> P ₂	MСMPCFТTRPDMAQQCRACCKGRGKCFGPQCLCGID MСMPCFТTDPNMANKCRDCCGGGKKCFGPQCLNR CGPCFТTDPYTESKCATCCGGRGKCVGPQCLCNRI

Несколько другой тип инсектотоксинов выделен Злоткиным и др. (1979) из яда скорпиона группы хактоидов *Scorpio maurus palmatus*. Инсектотоксины ИТ₁ и ИТ₂ состоят из 28 (молекулярная масса 3232) и 36 (молекулярная масса 3963) аминокислотных остатков и имеют соответственно 2 и 3 дисульфидные связи.

«Длинный» тип токсинов ракообразных — полипептид, состоящий из 69 аминокислотных остатков, с молекулярной массой 8104 — выделен из яда скорпиона *Androctonus australis*. Токсин имеет основной характер, в нем отсутствуют метионин, гистидин, фенилаланин, но в значительном количестве присутствуют аргинин и глутаминовая кислота. В структуре токсина предполагается наличие 5 дисульфидных связей. Другой тип токсинов ракообразных,

состоящих из 31—34 аминокислотных остатков, выделен из яда скорпиона *Scorpio maurus palmatus* (группа хактоидов).

Ферменты яда скорпионов. Яд скорпионов содержит ферменты, характерные и для других ядовитых животных (табл. 9).

Таблица 9. Ферменты яда скорпиона

Тривиальное название	Шифр	Систематическое название
<i>Гидролазы</i>		
Фосфолипаза А	3.1.1.14	Фосфатид-ацилгидролаза
Фосфолипаза В	3.1.1.5	Лизолецитин-ацилгидролаза
Ацетилхолинэстераза	3.1.1.7	Ацетилхолин-ацилгидролаза
Кислая фосфатаза	3.1.3.2	Фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты
5'-нуклеотидаза	3.1.3.5	5'-рибонуклеотид-фосфогидролаза
Фосфодиэстераза	3.1.4.1	Фосфогидролаза ортофосфорных эфиров
Гиалуронидаза	3.2.1.	Гиалуронат-гликаногидролаза
<i>Трансферазы</i>		
Рибонуклеаза	2.7.7.16	Полирибонуклеотид-2-олигонуклеотид трансфераза (циклизующая)

Распределение ферментов в ядах скорпионов различных видов весьма неравномерно, что в определенной степени может быть связано с их недостаточной изученностью.

Механизмы токсического действия. Экспериментальное изучение влияния яда скорпионов на важнейшие функциональные системы организма позволило во многом конкретизировать основные механизмы его токсического действия. Однако следует заметить, что глубина наших знаний об изменениях различных физиологических параметров, вызываемых ядом скорпионов, неравнозначна. Наиболее полно разработаны вопросы, касающиеся в основном влияния ядов на функции сердечно-сосудистой системы, исследованы механизмы высвобождения медиаторов под действием ядов, а также природа взаимодействия нейротоксинов яда скорпионов с аксональными мембранами. Интерес, проявляемый к исследованиям именно в этих направлениях, не случаен. В последнее время накапливается все больше данных, указывающих на то, что многие эффекты действия яда скорпионов являются следствием его нейротропной активности.

— Характерная черта интоксикации животных ядом скорпионов — быстрота возникновения и развития основных симптомов. Первые признаки отравления проявляются уже через несколько минут после введения яда и достигают максимального развития к концу первого часа. У выживших животных признаки интоксикации резко ослабевают или исчезают через 2—18 ч. Иногда наблюдается

периодическое угасание и нарастание симптомов отравления, причем повторяются они нередко через несколько дней после, казалось бы, полного выздоровления животного.

Наиболее токсичные виды скорпионов принадлежат к родам *Leiurus*, *Buthus*, *Androctonus* (Африка, Азия), *Centruroides* (юг США, Мексика), *Tityus* (Бразилия) (табл. 10).

Таблица 10. Токсичность и паралитическая активность яда некоторых видов скорпионов для белых мышей и личинок *Sarcophaga* (по Злоткину и др., 1971)

Виды скорпионов	Токсичность DL ₅₀ , мкг/мышь	Паралитическая активность, мкг/личинка
<i>Leiurus quinquestriatus</i>	5,1	0,22
<i>Androctonus aeneas aeneas</i>	6,2	0,05
<i>A. mauretanicus mauretanicus</i>	6,3	0,47
<i>A. australis</i>	7,0	0,29
<i>Centruroides santa maria</i>	7,7	3,82
<i>Androctonus crassicauda</i>	8,0	0,68
<i>Tityus serrulatus</i>	8,6	2,17
<i>Buthiscus bicalcaratus</i>	12,0	0,07
<i>Centruroides limpidus tecomanus</i>	13,7	0,22
<i>Androctonus amoreuxi</i>	15,0	0,36
<i>Buthacus leptochelis</i>	15,3	0,09
<i>Buthus occitanus tunetanus</i>	17,9	0,05
<i>Buthacus arenicola</i>	19,8	0,07
<i>Buthus occitanus paris</i>	83,0	0,03

Существенную вариабельность в токсичности ядов скорпионов трудно объяснить однозначно, поскольку токсичность одного вида скорпионов может изменяться в довольно значительных пределах под влиянием различных факторов: время сбора яда, размер и пол особей, экологических факторов, физиологического состояния животного, а также способа получения яда, его первичной обработки и условий хранения.

Основным компонентом, определяющим токсичность яда, являются токсические полипептиды, активность которых в несколько раз превосходит токсичность целого яда.

Нейротоксины яда скорпионов избирательно действуют на животных разных систематических групп. Это явление хорошо иллюстрирует табл. 11, в которой активность целого яда принята за единицу.

Анализ таблицы показывает, что наибольшей специфичностью обладает токсин насекомых, не действующий на нервно-мышечные соединения других групп животных. Токсины млекопитающих и ракообразных обладают относительной специфичностью. Злоткин (1973) предположил, что явление избирательной токсичности может представлять собой химическую адаптацию к изменению в источниках питания скорпионов в связи с выходом на сушу.

Семейство Buthidae. Космополитическое семейство, состоящее из 44 родов, из которых токсинологическое значение имеют роды

Таблица 11. Специфичность действия токсинов из яда скорпиона на животных различных систематических групп (по Руланду и др., 1977)

Токсины	Нервно-мышечные препараты			
	насекомые	ракообразные	паукообразные	млекопитающие
Целый яд	1	1	1	1
Токсин ракообразных	18	127	67	0,7
Токсин насекомых	115	Не эффективен	Не эффективен	Не эффективен
Токсин млекопитающих I	7	27	11	1
Токсин млекопитающих II	2	4	5	22

Buthus, *Androctonus*, *Leiurus*, *Centruroides*, *Tityus*. Яд буютоидов вызывает ряд патологических реакций, ведущим звеном которых является массивный выброс нейромедиаторов из постганглионарных окончаний ВНС. В результате развиваются фазовые сдвиги со стороны АД, сердечного ритма, дыхания, наблюдаются изменения содержания в крови биологически активных веществ и гормонов. Резкое увеличение высвобождения нейромедиаторов приводит к нарушению функционального состояния иннервируемых органов.

Действие ядов буютоидов на сердце млекопитающих имеет двухфазный характер: начальная брадикардия сменяется тахикардией и усилением амплитуды сердечных сокращений. Первая фаза имеет холинергическую природу и купируется атропином, вторая — связана с гиперсекрецией катехоламинов. На внутриклеточном уровне действие яда *B. eurus* на сердечную мышцу реализуется через систему циклических нуклеотидов. Во время брадикардии нарастает уровень цГМФ, тогда как фаза тахикардии связана с увеличением содержания цАМФ (рис. 22).

Изменения АД экспериментальных животных под действием этих ядов также носят двухфазный характер: начальная кратковременная гипотензия сменяется длительной и стойкой реакцией повышения АД. Начальное падение АД носит холинергическую природу и полностью блокируется атропином. Вторичная гипертензия имеет более сложный механизм и, кроме прямой активации симпатического отдела ВНС, зависит от увеличения продукции ренина и альдостерона. Особенностью яда *B. tamulus* является развитие стойкой гипотензивной реакции, что может быть связано с присутствием в его составе гистаминлибераторного фактора с $M_r \sim 9500$.

Под действием яда скорпионов существенно нарушается углеводный обмен, характеризующийся выраженной гипергликемией на фоне активации гликогенолиза в печени и мышцах. Увеличение содержания глюкозы в крови протекает, как правило, по механизму катехоламиновой гипергликемии, но в случае яда *B. quinquestriatus* может быть связано с присутствующим в его составе се-

ротонином. Гипергликемия, вызванная ядом скорпионов, отражается на функции поджелудочной железы, в которой усиливается секреция инсулина и тормозится выработка глюкагона. Яд оказывает и прямое действие на экзокринные функции поджелудочной железы, вызывая резкое усиление секреции амилазы и трипсина. Этот эффект блокируется атропином, что указывает на его холи-

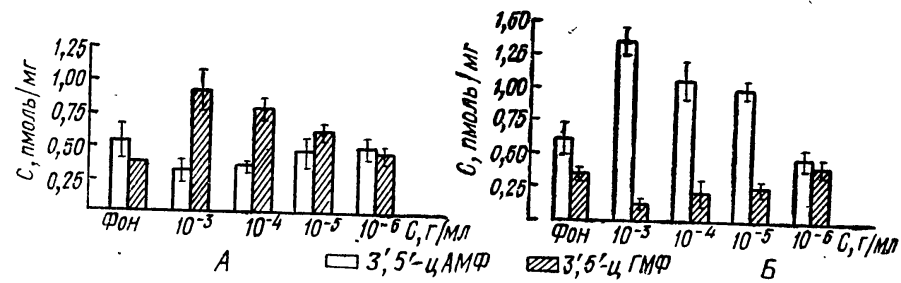


Рис. 22. Влияние полипептидной фракции яда скорпиона *Buthus eupeus* на содержание циклических нуклеотидов в миокарде сердца морской свинки (по Б. Н. Орлову и соавт., 1981):
А — фаза брадикардии; Б — фаза тахикардии

нергическую природу и позволяет понять патогенез острых панкреатитов, наблюдаемых у ужаленных скорпионами людей.

Нейротропные свойства яда скорпионов проявляются не только в изменении вегетативной регуляции гомеостаза, но и в прямом воздействии на ЦНС. Инъекция ядов *B. eupeus* и *Tityus serrulatus* в желудочки мозга экспериментальных животных вызывает у них развитие судорожных состояний. При введении токсических доз смерть может наступить в результате остро го отека легких, вызванного гиперсекрецией катехоламинов. В сублетальных дозах яд *B. eupeus* вызывает у крыс появление в ЭЭГ комплексов типа «пик — волна», характерных для малого эпилептического припадка. Эти данные проливают свет на патогенез судорожных состояний у людей при поражении ядом скорпиона, особенно в детском возрасте, когда защитные функции ГЭБ еще не совершенны.

Ключевым моментом, позволяющим понять механизмы нейротропного действия яда скорпиона, является природа его взаимодействия с возбудимыми мембранами. Нейротоксины, выделенные из яда бутоидов, модифицируют работу Na^+ -каналов электровозбудимых мембран, причем по характеру взаимодействия могут быть разделены на две группы: α - и β -токсины. α -Токсины вызывают замедление процесса инактивации быстрых Na^+ -каналов возбудимых мембран, что приводит к развитию стойкой деполяризации (рис. 23, А). В результате деполяризующего действия α -нейротоксинов наблюдается возникновение ритмических ПД, возрастает их длительность, увеличивается высвобождение нейромедиаторов из пресинаптических терминалей. Связывание α -токсинов с мембраной существенно зависит от мембранного по-

тенциала и снижается при деполяризации мембраны (рис. 23, Б). В настоящее время α -токсины обнаружены в яде скорпионов *Buthus*, *Leiurus*, *Androctonus*.

β -Токсины модифицируют механизм активации Na^+ -каналов и в отличие от α -токсинов их связывание с каналом не носит потенциалзависимый характер. α -Токсины и β -токсины не конкурируют

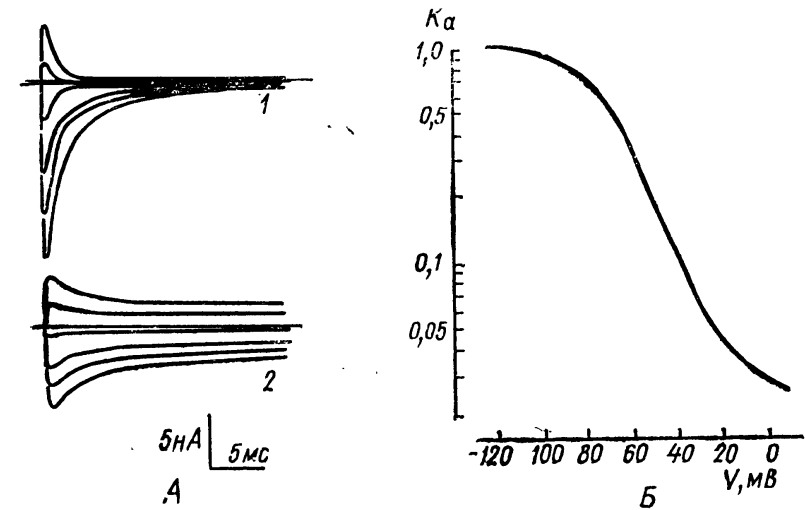


Рис. 23. Влияние нейротоксина из яда скорпиона *Buthus eupeus* на мембрану перехвата Ранвье нерва лягушки (по Г. Н. Можяевой и соавт., 1978):

А — ионные токи при различных значениях деполяризующих тестовых импульсов: 1 — фон; 2 — через 10 мин после добавления нейротоксина $3,3 \times 10^{-7}$ моль/л; Б — зависимость константы связывания комплекса токсин—канал (K_a) от мембранного потенциала (V). По оси ординат логарифмический масштаб

участки связывания, что позволяет говорить не только о существовании различных рецепторов для этих токсинов в одном канале, но и о существовании двух типов каналов, различающихся селективностью связывания с α - и β -токсинами. Известно, что имеются объекты, рецепторы которых специфически связываются α -токсинами, но не реагируют с β -токсинами, например клетки йробластомы, аксон краба и др. β -Токсины выделены из ядов *serrulatus* (γ -титиустоксин), *Centruroides suffusus suffusus* и *sculpturatus*; в последнем, кстати, имеются и α -токсины.

Кроме токсинов, воздействующих на Na^+ -каналы, в яде *S. poly* обнаружен первый полипептидный блокатор K^+ -каналов — *ксиустоксин*.

Как правило, селективность действия токсинов насекомых и кообразных гораздо выше, чем у токсинов млекопитающих. Низких дозах яд скорпионов вызывает возбуждение нервно-мышечных синапсов беспозвоночных, при увеличении дозы активация сменяется блоком проведения и развитием паралича (рис. 24).

Нейротоксины скорпионов интенсивно используются при изуче-

нии молекулярной архитектуры ионных каналов. На основе селективности связывания нейротоксинов с возбудимыми мембранами предложены различные модели строения ионных каналов. Так, согласно аллостерической модели Каттерала Na^+ -канал имеет, по крайней мере, два регуляторных участка, взаимодействующих аллостерически и контролирующую активность третьего — ионотранспортного (табл. 12).

Таблица 12. Взаимодействие нейротоксинов с рецепторными участками Na^+ -канала (по Каттералу, 1982)

Рецепторный участок токсина в Na^+ -канале	Лиганд	Физиологический эффект
Ионотранспортный участок	Тетродотоксин Сакентоксин	Блокирование транспорта ионов
Регуляторный участок 1	Жирорастворимые нейротоксины (батрахотоксин и его аналоги)	Модификация процессов активации и инактивации Na^+ -проницаемости
Регуляторный участок 2	Полипептидные нейротоксины (скорпион, анемона)	Замедление инактивации Na^+ -проницаемости

Селективность связывания нейротоксинов скорпиона с каналом открывает возможность выделения компонента канала, являющегося рецептором для токсина. Использование для этих целей токсинов из яда *Leiurus*, *Centruroides* и γ -токсина из яда *T. serrulatus* позволило оценить молекулярную массу основного рецепторного компонента в пределах 250 000—270 000.

Семейство Scorpionidae. Это семейство вместе с семействами Chactidae, Bothriuridae, Diplocentridae и Vejovidae составляет группу хактоидных скорпионов. В отличие от бутоидов яд хактоидов изучен менее подробно. Однако имеющиеся сведения указывают на значительные различия с гомологичными токсинами бутоидов.

Сем. Scorpionidae распространено от Африки до Индонезии и Австралии, а также в центральной и северной частях Южной Америки. Состоит из 31 рода, включающих 425 видов. Будут рассмотрены яды некоторых представителей родов *Scorpio*, *Pandinus*, *Heterometrus*.

Из яда *S. maurus palmatus* впервые среди скорпионов-хактоидов выделены и изучены токсические компоненты. В яде присутствуют два инсектотоксина, токсин млекопитающих, прямой литический фактор (ПЛФ) и фосфолипаза А. По отдельности инсектотоксины обладают только 2—3% активности целого яда, но их совместное применение воспроизводит 20% активности целого яда для насекомых. Совместное применение инсектотоксинов

на 80% блокирует калиевый и натриевый ток в изолированном аксоне таракана, с чем, по-видимому, и связано паралитическое действие яда. Наличие цитотоксина (ПЛФ) в яде *S. maurus palmatus* — отличительный признак хактоидов. ПЛФ обладает гемолитическим действием, и его эффект усиливает фосфолипаза А, что сближает его с цитотоксинами из ядов пчел и змей.

Яды индийских скорпионов *Heterometrus fulvipes* и *H. gravimanus* обладают нейротропной активностью, вызывают гипергликемию, связанную с увеличением продукции адреналина. Токсическое начало яда *H. fulvipes* — гликопротеин с $M_r \sim 15000$. В яде *H. gravimanus* обнаружены ацетилхолин (8—15 мкг/мл) и гистамин (30 мкг/мл), присутствие которых объясняет гипотензивное действие яда.

В отличие от *Heterometrus* яд *Pandinus exitialis* вызывает повышение АД, обусловленное высвобождением катехоламинов. В яде также присутствует серотонин, что необходимо учитывать при выборе средств патогенетической терапии.

Семейство Vejovidae. Распространено от юго-запада Канады до Южной Америки, а также на юге Европы, в Индии и Индонезии. Гипотензивное действие яда *Palamneus gravimanus*, обитающего в Индии и на о. Цейлон, связано с гистамином, присутствующим в яде. Кроме того, в яде обнаружена гиалуронидаза и щелочная фосфатаза. Токсичность яда обусловлена белковым компонентом с $M_r \sim 7000$. В низких концентрациях яд *P. gravimanus* обладает прокоагулянтной активностью, связанной с активацией фактора X. Высокие концентрации вызывают антикоагулирующий эффект. В яде другого представителя этого семейства *Vejovis spinigerus* обнаружен фактор с антихолинэстеразной активностью.

Семейство Diplocentridae. Распространено в Египте, Израиле, Эфиопии, Индии, а также на юго-западе США и севере Южной Америки. Яд *Nebo hierochonticus*, обитающего в Израиле, токсичен для позвоночных и беспозвоночных животных. У простейших вызывает прекращение движений и выброс трихоцист. Яд обла-

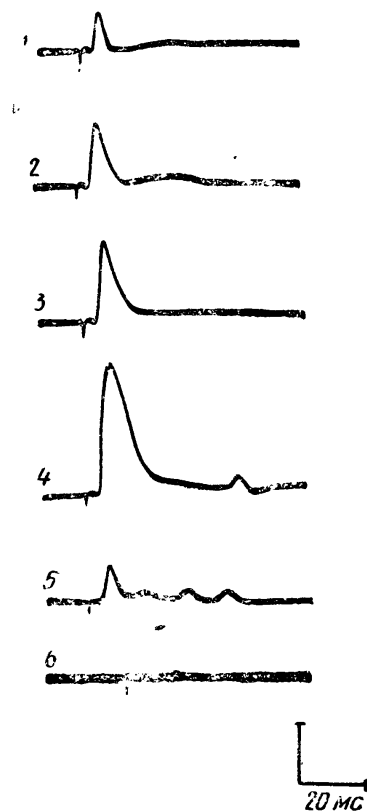


Рис. 24. Влияние яда скорпиона *Leirus quinquestriatus* на ВПСП в *m. flexor tibialis* саранчи, вызванные одиночной стимуляцией нерва (по Парнасу и соавт., 1970):

1 — фон; 2 — через 1 мин после добавления яда 0,1 мкг/мл; 3 — через 2 мин после добавления яда 0,3 мкг/мл; 4 — через 1 мин после добавления яда 20 мкг/мл; 5 — добавление яда 50 мкг/мл, заметно угнетение ВПСП и появление дополнительных потенциалов; 6 — блок проведения через 10 мин. Калибровка амплитуды для записей 1—3 — 2 мВ, для 4—5 — 4, для 6 — 1 мВ

дает гемолитическим действием, не связанным с протеолитической активностью. У людей, ужаленных *N. hierochonticus*, наблюдается жгучая боль, эритема, отек, в тяжелых случаях — некротические изменения в месте поражения.

7.3. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТРЯДА ПАУКОВ (ARANEI)

Среди паукообразных пауки являются самым большим по количеству видов (20 000) и наиболее широко распространенным отрядом. Делится он на три подотряда: Liphistiomorphae (членисто-брюхие пауки), Mugalomorphae (пауки-птицеяды в широком смысле) и Агапеоморphae (аранеоморфные пауки) (Иванов, 1965).

Ядовитые для человека пауки принадлежат к подотрядам Mugalomorphae и Агапеоморphae (рис. 25). Среди мигаломорфных

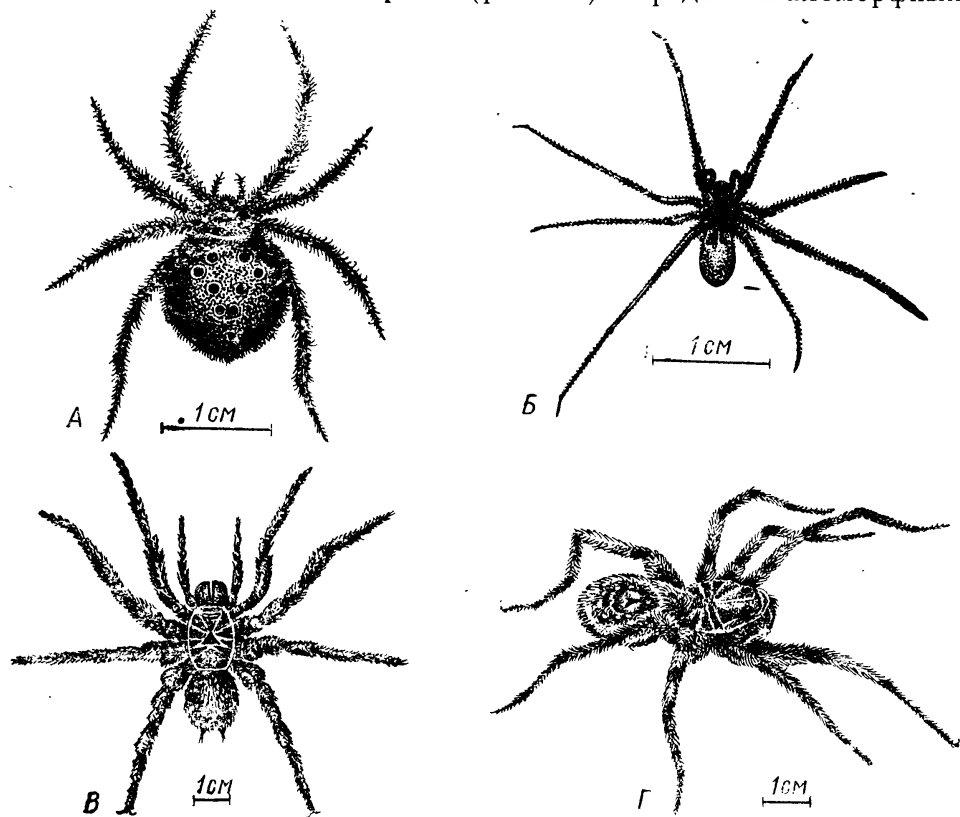


Рис. 25. Представители ядовитых пауков (по П. И. Мариковскому, 1958; Расселу и соавт., 1969; С. В. Пигулевскому, 1975):

А — каракурт *Latrodectus mactans tredecimguttatus*; Б — паук затворник *Loxosceles arizonica*; В — птицеяд *Atrax robustus*; Г — тарантул *Lycosa singoriensis*

пауков опасны для теплокровных животных и человека виды родов *Acanthoscurria*, *Phormictopus*, *Avicularia*, обитающие в Южной Америке, *Pterinochilus* из Восточной Африки, а также *Atrax*, принадлежащий Австралии. Из Агапеоморphae очень ядовиты виды

родов *Ctenus* (Ctenidae), которые обитают в тропиках и субтропиках, и в том числе бразильские *C. nigriventer*. Mastophora (Агапеидеae — пауки-кругопряды), также обитатели тропиков, в том числе *M. gasteracanthoides*, встречающийся в Перу. *Heteropoda* (Sparassidae), распространенный в тропиках и субтропиках, *Latrodectus* (Theridiidae — пауки-тенетники) живут во всех частях света и, в частности, в Средней Азии, Средиземноморье, Восточной Африке, Индии, Австралии, Северной и Южной Америке, • Новой Зеландии и Филиппинах; *Lycosa* (Lycosidae — пауки-вошки) распространены в Европе и Азии; *Dendryphantes* (Salticidae — пауки-скакуны) обитают во всех частях света и в числе их *D. noxiosus* в Боливии, *Loxosceles* (Sicariidae) в тропиках и субтропиках.

В фауне СССР пауки представлены в громадном большинстве безобидными видами. К ядовитым относится тарантул (*Lycosa singoriensis*), распространенный в пустынной, полупустынной, степной и лесостепной зонах. Каракурт (*Latrodectus mactans tredecimguttatus*) — характерный представитель пустынной и полупустынной фауны, но часто встречается и в степной зоне (Средняя Азия, степи Кавказа и Крыма). Ядовит также *Eresus niger* — крупный представитель сем. Eresidae, живущий в степной и полупустынных зонах, и *Chiracanthium punctorium* (Clubionidae), обитающий также в степной зоне.

Ядовитый аппарат. Жертва пауков схватывается хелицерами — передней парой конечностей. Они же служат для защиты и умерщвления добычи. Находятся хелицеры впереди рта на брюшной стороне головогруди. Это мощные, но короткие двучленистые придатки, расположенные различно у представителей разных подотрядов. Основные членики их лежат горизонтально у членисто-брюхих (Liphistiomorphae) и мигаломорфных (Mugalomorphae) пауков У Агапеоморphae, напротив, основные членики вертикальны и почти перпендикулярны главной оси тела. Толстый основной членик хелицеры у основания заметно вздут. На вершине у внешнего края он сочленен с острым когтевидным изогнутым конечным члеником. Этот последний движется только в одной плоскости и может, пригибаясь внутрь, вкладываться, подобно лезвию ножа, в борозду на основном членике. Края бороздки вооружены хитиновыми зубцами. На концах когтевидных члеников открываются протоки пары ядовитых желез, лежащих или в основных члениках хелицер, или заходящих в головогрудь (рис. 26). Ядовитые железы — большие цилиндрические мешки с характерной исчерченностью, которая зависит от наличия наружной мускулатурной мантии и косых спиральных волокон. От передних концов желез отходит по тонкому выводному протоку.

У *Latrodectus* железистый эпителий, секретирующий яд, состоит из столбчатых клеток с заметно зернистой цитоплазмой. Среди столбчатых клеток хорошо заметны крупные округлые клетки, заполненные каплями гомогенного секрета. Считают, что клетки ядовитой железы обладают голокринным типом секреции. С помощью электронного микроскопа установлена иннервация железистых клеток, секреция которых, следовательно, находится под нервным контролем.

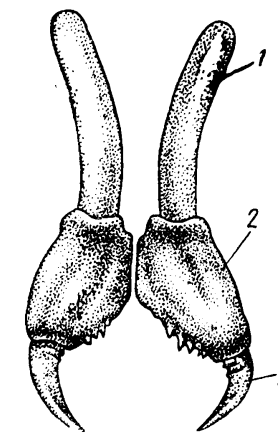


Рис. 26. Ядовитый аппарат тарантула (по П. И. Мариковскому, 1958):

1 — ядовитая железа; 2 — основной членик хелицеры; 3 — коготь хелицеры

У пауков *Scytodes thoracica* имеется комбинированный тип железы, состоящий из двух отделов. Первый вырабатывает собственно яд, тогда как второй является своеобразной паутиной железой. Наметив жертву, паук с расстояния 1—2 см опрыскивает ее липким содержащим второго отдела железой, которое на воздухе быстро затвердевает в виде нитей паутины и приклеивает добычу к субстрату. После иммобилизации жертвы паук вводит в нее яд передних отделов железы обычным образом — с помощью хелицер.

Для получения яда у пауков его экстрагируют из предварительно извлеченных ядовитых желез или применяют метод электростимуляции. Последний существует в двух вариантах: биполярный и монополярный. При биполярном способе электроды подводятся к обоим хелицерам, при раздражении электрическим током которых выделяется капля яда, отсасываемая с помощью микропипетки. При монополярном способе наркотизированный паук фиксируется резиновой лентой на медной пластинке, служащей одним из электродов. Другой электрод подводится к хелицерам. При получении яда электростимуляцией возникает опасность загрязнения яда слюной. Поэтому сведения о протеолитической активности яда многих пауков относятся к яду, полученному именно методом электростимуляции. Напротив, в яде, полученном экстракцией желез, протеолитическая активность отсутствует. Для предохранения яда от загрязнения слюной необходимо при электростимуляции заставлять пауков прокалывать коготками хелицер тонкую пленку.

7.4. ЯД ПАУКОВ

Поражения, вызываемые пауками (арохноидизм) у человека и сельскохозяйственных животных, — весьма серьезная проблема для медицины и ветеринарии в связи с тяжестью клинической картины отравления, а в некоторых районах земного шара укусы пауков имеют эпидемиологическое значение. К сожалению, химический состав яда пауков по сравнению со скорпионами изучен в меньшей степени, что затрудняет попытки обобщения имеющегося материала.

7.4.1. Подотряд Мигаломорфные пауки, или пауки-птицеяды в широком смысле (*Mygalomorphae*, или *Orthognatha*)

К подотряду принадлежит более 1500 преимущественно тропических видов.

7.4.1.1. Семейство Aviculariidae (-Theraphosidae)

Это настоящие пауки-птицеяды, нередко достигающие размеров 6—11 см и более. Живут на деревьях в паутиных трубках или полостях почвы, в дуплах деревьев или расщелинах скал. В силу своих размеров и нередко агрессивного поведения могут представлять опасность и для человека роды *Avicularia* (Гвиана, Суринам, Бразилия, Калифорния), *Acanthoscurria* и *Lasiadora* (Южная Америка), *Pterinochilus* (Восточная Африка), *Poecilotheria* (о. Цейлон).

Феноменология отравления пауками-птицеядами подробно изложена Пигулевским (1975). Из современных исследований, позволяющих получить представление о химическом составе и ме-

ханизмах действия ядов пауков-птицеядов, можно указать на изучение яда цейлонского паука *Poecilotheria fasciata* и восточноафриканского *Pterinochilus sp.*

Пауки *P. fasciata* обитают на кокосовых пальмах, и поэтому нередко случаи укусов сборщиков кокосовых орехов. Отравление их ядом характеризуется сильной болью, которая распространяется от места укуса по телу, а также произвольными сокращениями скелетной мускулатуры. У местных жителей этот симптом получил название «прыгающее тело». Иногда на месте укуса развивается некротический очаг, однако он может быть и следствием механического повреждения кожи и попадания вторичной инфекции.

В яде обнаружены аллогенные факторы — гистамин и серотонин. Изучение действия яда на нервно-мышечную передачу показало, что уже в концентрации 1 мкг/мл он усиливает и пролонгирует мышечные сокращения на непрямую стимуляцию. Этот эффект яда блокируется курареподобным веществом галламином. Вероятно, яд усиливает высвобождение ацетилхолина из моторных нервных терминалей, с чем и связаны клинические симптомы отравления.

Обитающие в Танзании пауки *Pterinochilus sp.* обладают нейротоксическим ядом и вызывают у млекопитающих сильную местную боль, беспокойство, повышенную чувствительность к внешним раздражениям. Через 5—15 мин у отравленных животных развивается гиперсаливация, риноррея, приапиз, диаррея, судороги, наступает нарушение дыхания с последующим развитием резкой дыхательной недостаточности. При подкожном введении мышам DL_{50} целого яда *Pterinochilus sp.* составила 1,5 мг/кг. Яд токсичен и для беспозвоночных животных. Например, у таракана при интраабдоминальном введении после начального периода возбуждения наступает двигательный паралич ($DL_{50}=45$ мкг/кг). Из яда *Pterinochilus sp.* выделен токсический компонент с молекулярной массой ~10 500 и pI 9,3. Он состоит из 77 аминокислотных остатков, в том числе 8 остатков цистеина, 8 — гистидина, 5 — лизина, имеется один остаток триптофана, но отсутствуют пролин, валин и метионин. Содержание токсина в целом яде не превышает 1,3% по белку. У экспериментальных животных токсин вызывает паралич задних конечностей и резкое угнетение дыхания. В отличие от целого яда токсин не обладает аллогенным действием и не вызывает лакримации, приапизма и диареи. Он характеризуется достаточно высокой активностью, его DL_{50} для мышей всего 0,1 мг/кг. При введении в сублетальных дозах выздоровление животных наблюдается через 2—4 ч.

7.4.1.2. Семейство Dipluridae

К этому семейству относятся тропические и субтропические виды, в основном небольших размеров. Пауки плетут у основания деревьев или кустов, а также между камнями широкую сеть, свя-

занную с паутиной трубкой-убежищем. В качестве примера рассмотрим *Atrax robustus*, обитающего в Австралии.

Клиника отравления. Симптомы отравления ядом этого паука включают местную боль, слюно- и слезотечение, мышечные подергивания. Весьма характерны также тахикардия, гипертензия, пилоэрекция. Достоверно зарегистрированы смертельные случаи у людей, причем в одном случае смерть ребенка наступила уже через 15 мин после укуса (Сатерленд, 1981). В Австралии создана сыворотка против яда *A. robustus*, кроме того, рекомендуется наложение давящих повязок (но не жгута!) выше и ниже места укуса и иммобилизация конечности. Из симптоматических средств применяют диазепам, атропин, кортикостероиды.

Химический состав и механизм действия. Экспериментальное изучение яда *A. robustus* показало, что в нем содержится токсический полипептид *атраксин*, молекулярная масса которого по предварительным данным ~1132. Кроме атраксина в состав яда входят ГАМК, спермин и гиалуронидаза. Яд *A. robustus* вызывает высвобождение ацетилхолина из холинергических нервных терминалей, что и служит причиной мышечных сокращений. Эффект усиления нервно-мышечной передачи через 70—100 мин сменяется ее угнетением. Другой характерной особенностью яда является его вазоконстрикторный эффект. Фармакологический анализ показал, что сокращение гладкой мускулатуры сосудистой стенки частично обусловлено прямым стимулирующим действием яда на α -адренорецепторы. Возможно, что этот механизм лежит в основе гипертензивной реакции, обычно наблюдаемой у людей, отравленных ядом *A. robustus*. Интересно, что в крови высших позвоночных, но не приматов, содержатся факторы, нейтрализующие этот яд. Подобным эффектом обладает кровь крыс, кроликов, собак, кошек, мышей, цыплят. Ингибирующее действие сыворотки крови может быть обусловлено комплементом и иммуноглобулинами G.

7.4.2. Подотряд Аранеоморфные пауки (Аранеоморфае)

К аранеоморфным относится большое число видов пауков, среди которых много и ядовитых. Степень изученности их весьма неравномерна. Так, яды *Latrodectus* (Theridiidae) и *Loxosceles* (Sicariidae) в связи с их важным эпидемиологическим значением интенсивно изучаются. В то же время сильные яды таких пауков, как *Ctenus* (Ctenidae), *Mastophora* (Araneidae), *Dendryphantus* (Salticidae) и некоторых других, изучены явно недостаточно.

7.4.2.1. Семейство Sicariidae

Наиболее известны ядовитые представители рода *Loxosceles* (*L. reclusa*, *L. laeta*, *L. arizonica*, *L. rufescens* и др.). Это небольшие пауки длиной 7—12 мм (см. рис. 25, б).

Клиника отравления. Большое внимание уделяют изучению

L. reclusa в США, где в бассейне рек Миссисипи и Миссури они представляют серьезную опасность. Поражение ядом этих пауков называется «некротическим арахноидизмом», что подчеркивает выраженность местных симптомов отравления в виде обширных некротических очагов. Симптомы общего отравления выражаются в гемолитической анемии, тромбоцитопении, внутрисосудистом свертывании крови, гемоглобинурии, почечной недостаточности; в тяжелых случаях наступает смерть. Частота укусов *L. reclusa* в США довольно высока, например, 168 случаев в 1968 г. и 152 в 1977 г. Против яда *Loxosceles* создана сыворотка. Тем не менее, некоторые авторы рекомендуют раннее удаление участка укуса, так как, несмотря на введение сыворотки и применение лекарственной терапии, очень трудно избежать развития некроза.

Химический состав и механизм действия. В яде *Loxosceles* обнаружены гиалуронидаза, протеаза, липаза, щелочная фосфатаза, алиэстераза, арилэстераза, 5'-нуклеотидаза и сфингомиелинидаза D. Кроме того, из яда выделены высоко- и низкомолекулярная (менее 10 000) фракции, токсичные для насекомых. Эти фракции различаются по своей биологической активности. Высокомолекулярная фракция вызывает паралич у домашних мух; смерть наступает через 24 ч. Низкомолекулярная более активна — паралитическое действие проявляется уже через 30 мин, а смерть насекомых наступает через 4 ч. Целый яд и его низкомолекулярная фракция приводят к кратковременному, но очень сильному увеличению амплитуды и частоты импульсов в брюшной нервной цепочке таракана *Periplaneta americana*, которое уже через несколько минут сменяется полным отсутствием активности (рис. 27). Однако этот эффект обратим, и после отмывания препарата спонтанная активность восстанавливается.

Присутствие инсектотоксинов объясняет активность яда *L. reclusa* по отношению к насекомым, причем следует учитывать, что в целом яде эти инсектотоксины действуют синергично. Количество яда, которое выделяет при электростимуляции одна самка *L. reclusa* (70 мкл), достаточно, чтобы убить (DL₅₀) 13 360 домашних мух.

Ферменты, входящие в состав яда, также играют важную роль

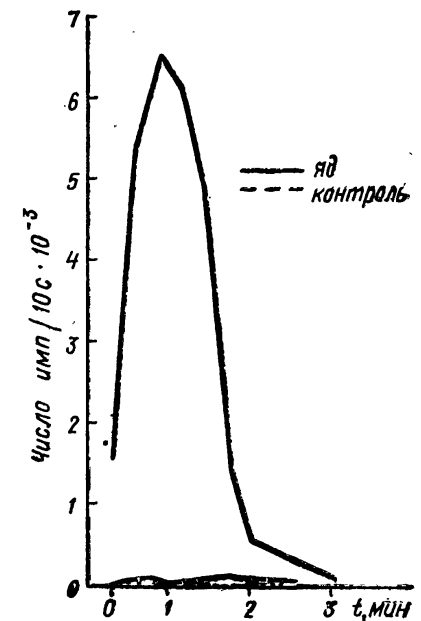


Рис. 27. Влияние яда паука *Loxosceles reclusa* (0,5 мкг/мл) на спонтанную активность вентральной нервной цепочки таракана *Periplaneta americana* (по Фоилу и соавт., 1979)

в его токсическом действии. У беспозвоночных яд *L. reclusa* вызывает лизис гемочитов, жировой и мышечной ткани. Дерматонекрозы у позвоночных связаны с активностью сфингомиелинидазы D яда, которая, таким образом, является дерматонекротоксином. Кроме того, под действием этого фермента из тромбоцитов высвобождается серотонин, в результате чего происходит агрегация тромбоцитов (рис. 28).

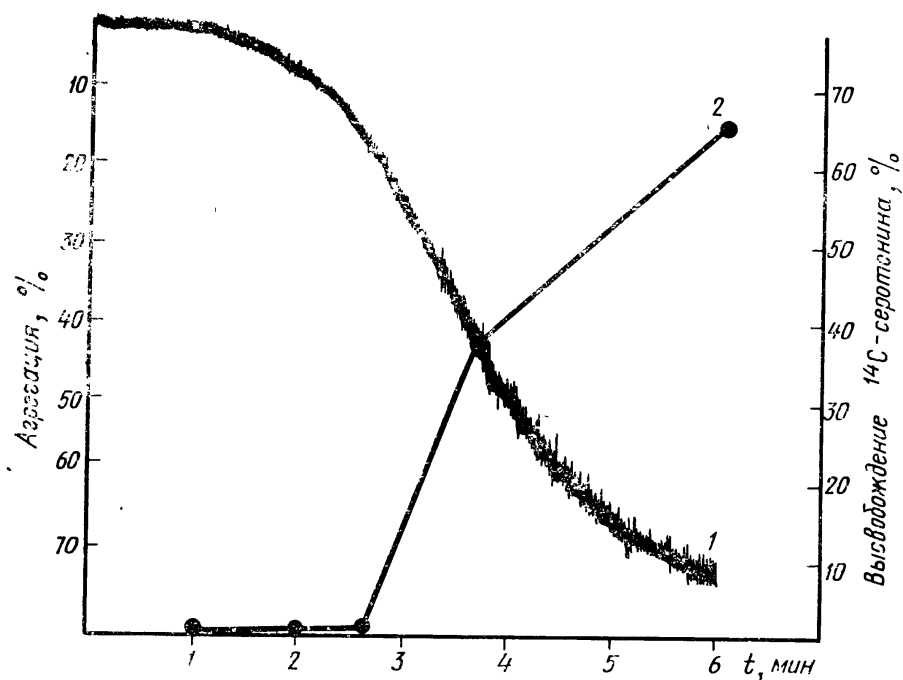


Рис. 28. Агрегация тромбоцитов человека (1) и высвобождение из них ¹⁴C-серотонина (2), вызванные токсином паука *Loxosceles reclusa* в дозе 200 мкг белка/мл (по Курпиевски и соавт., 1981)

Таким образом, сфингомиелинидаза D — один из важных патогенетических факторов яда, обуславливающий агрегацию тромбоцитов, развитие гемостаза, нарушение трофики тканей.

Некроз, вызываемый ядом *L. reclusa*, возникает и в результате аутоиммунных реакций. Под действием цитолитических компонентов яда (ферментов) активируется система комплемента, обеспечивается хемотаксис нейтрофилов к очагу поражения. Выделение нейтрофилами лизосомальных ферментов — также важный фактор, обуславливающий повреждение тканей. В эксперименте показано, что отек и некроз, вызванные ядом, значительно уменьшаются при снижении числа полиморфоядерных лейкоцитов в крови под действием фармакологических агентов.

Гемолитическое действие яда также является комплементзависимым процессом. Гемолитическая анемия, развивающаяся при отравлении ядом *Loxosceles*, может обуславливаться как прямым

литическим, так и иммунопатологическим механизмом. Прямой лизис эритроцитов ядом связан с активностью сфингомиелинидазы D, причем ее гемолитическое действие тем больше, чем выше соотношение сфингомиелин: лецитин в мембране эритроцитов. Поэтому, например, эритроциты барана более чувствительны к яду *Loxosceles*, чем эритроциты человека. Однако лизис эритроцитов человека резко усиливается в присутствии одногрупповой сыворотки крови. Предварительно нагретая до 56°С в течение 30 мин сыворотка (для инактивации комплемента) лизирующим действием уже не обладает. Гемолиз можно также предотвратить добавлением в ненагретую сыворотку ингибиторов комплемента. Эти данные могут иметь терапевтическое значение.

7.4.2.2. Семейство Theridiidae (пауки-тенетники)

К семейству принадлежит более 1300 видов, среди которых наиболее важен в токсинологическом отношении род *Latrodectus*. Представители этого рода близки друг к другу в морфологическом отношении и характеризуются высокой патогенностью для млекопитающих, вызывая сходную, в общих чертах, картину отравления. Пауки эти широко расселены в тропической, субтропической и южных поясах умеренной зоны земного шара. В отечественной литературе пауков *Latrodectus* обычно называют каракурт, в англоязычной — «черная вдова» (black widow), подчеркивая биологическую особенность самки, съедающей самца после копуляции.

Клиника отравления. Клиническая картина отравления ядом каракурта, как указывает Баркаган, складывается, в основном, из общетоксических симптомов, среди которых преобладают общий болевой синдром, нервно-мышечные расстройства и вегетативные сдвиги. Больные жалуются на сильные распространяющиеся боли в конечностях, области поясницы, живота и грудной клетки. Отмечается психомоторное возбуждение, сменяющееся в тяжелых случаях глубокой депрессией, затемнением сознания, бредом, адинамией. Весьма характерны симптомы тонического напряжения мышц брюшного пресса, что нередко служило основанием для хирургического вмешательства по поводу «острого живота». Мариковский, Пигулевский, Павловский и другие авторы указывают на случаи бесполезной лапаротомии при отравлении ядом *Latrodectus*. Мариковский приводит высказывание Ходжеса: «Многие бесполезные операции могут быть предупреждены, если все врачи будут знать, что острая боль, ригидность живота, умеренная лихорадка, лейкоцитоз и случайная тошнота и рвота могут быть результатом укуса «черной вдовы».

Весьма выражены при отравлении каракуртом также симптомы возбуждения вегетативной нервной системы: мидриаз, потоотделение, повышение артериального давления, слюнотечение, бронхоспазм, приапизм, задержка мочеиспускания и дефекации. По данным Пигулевского, смертность при отравлении ядом *Latrodectus*

может достигать 2—4%. Лечение отравленных этим ядом симптоматическое, хорошие результаты дает внутривенное введение 25%-ного раствора гидросульфата магнезии или 10%-ного раствора хлорида кальция. К наиболее радикальным методам относится серотерапия. Во многих странах, в том числе и в СССР, выпускаются лечебные сыворотки против яда *Latrodectus*.

Профилактика укусов каракурта — важная задача для медицины и ветеринарии. Перспективным в этом отношении являются биологические методы борьбы с увеличением численности пауков, например, с помощью наездников, уничтожающих яйцекладки каракуртов. Из индивидуальных мер защиты человека рекомендуется применение в полевых условиях противомоскитного полога, предохраняющего ночью от запыления каракурта, а также прижигание места укуса головкой воспламеняющейся спички, что, по данным Мариковского, весьма эффективно, если сделано не позднее 2—3 мин после укуса. Ниже приведены значения DL_{50} , мкг/кг, для беспозвоночных и позвоночных животных.

Вид животных	
Рак	62
Домашняя муха	99
Морская свинка	105
Мышь	220

Химический состав и механизм действия. У беспозвоночных животных яд *Latrodectus* вызывает паралич, у позвоночных — начальную стадию возбуждения, с последующей атаксией, развитием клонических и тонических судорог, сменяющихся парезами, а также профузным слюно- и слезотечением. Тяжесть симптоматики прогрессивно нарастает вплоть до наступления коматозного состояния. Смерть животных чаще всего возникает в результате бронхоспазма и отека легких. У морских свинок бронхоспазм воспроизводится настолько легко, что предполагается использовать ингаляции яда *Latrodectus* для получения экспериментальной модели астмы и бронхоспазма. Существует видовая чувствительность к яду каракурта. Весьма чувствительны грызуны, лошади, верблюды, крупный рогатый скот. Малочувствительны ежи, собаки, летучие мыши, амфибии и рептилии.

Экспериментальное изучение яда *Latrodectus* показало, что точкой приложения его действия являются пресинаптические нервные терминалы, из которых увеличивается высвобождение нейромедиаторов. Этот эффект наблюдается на препаратах тканей позвоночных и беспозвоночных животных и ведет к необратимому угнетению функциональной активности за счет истощения запасов медиатора. Двухфазный характер действия яда на рецептор растяжения рака хорошо иллюстрирует рис. 29.

К основному действующему началу этого яда относится кислый белок α -латротоксин с молекулярной массой $\sim 130\,000$. Салихов и др. (1982), изучая четвертичную структуру токсина каракурта, показали, что он может находиться в растворе в виде мономера (75 000), димера (150 000) и тетрамера (300 000), при-

чем биологически активными формами являются димерная и тетрамерная.

На позвоночных животных α -латротоксин воспроизводит все эффекты действия целого яда, однако не действует на нервную ткань беспозвоночных. Следовательно, токсичность яда для беспозвоночных связана с другими компонентами. Целый яд и очищенный α -латротоксин вызывают мощное высвобождение дофамина, ацетилхолина, норадреналина, ГАМК из различных тканей (рис. 30). Пресинаптическое действие α -латротоксина выражается

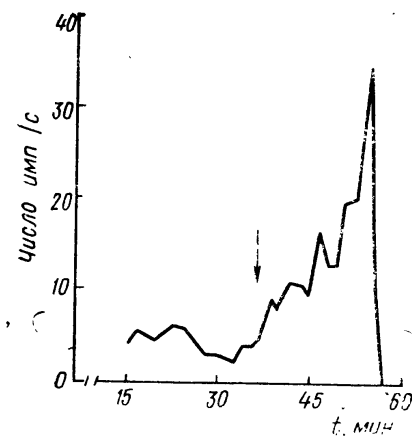


Рис. 29. Влияние яда паука *Latrodectus mactans tredecimguttatus* (7 мкг/мл) на импульсную активность рецептора растяжения рака *Astacus astacus* (по Гроссо и Паджи, 1967):

стрелкой отмечен момент введения яда

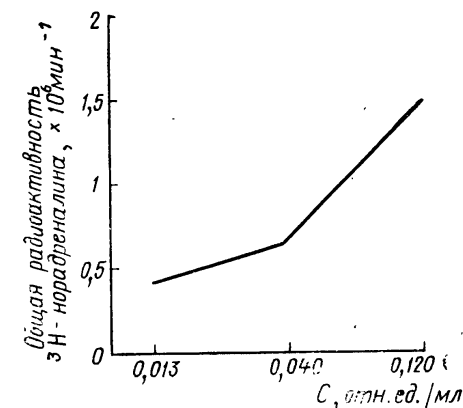


Рис. 30. Влияние экстракта из ядовитых желез паука *Latrodectus antheratus* на высвобождение 3H -норадреналина из изолированной хвостовой артерии крысы (по Пардалу и соавт., 1979)

в начальном резком (в 600—1000 раз) увеличении частоты МПКП, которое сменяется через 30—50 мин полным блоком нервно-мышечной передачи. Действие токсина проявляется и в бескальциевой среде, но содержащей ионы магния. Электронная микроскопия выявляет во время второй фазы действия токсина сильное набухание нервных терминалей и почти полное исчезновение синаптических везикул. Одной из причин этого может быть своеобразное перераспределение мембранных компонентов терминалей, вызываемое ядом. Считается, что яд приводит к дезорганизации цитоскелета, в результате которого сокращаются микрофиламенты аксолеммы и происходит сближение везикул с пресинаптической мембраной. В итоге наблюдается массивный выброс медиатора. Одновременно нарушается процесс рециклизации синаптических везикул.

Хотя высвобождение медиатора из пресинаптических терминалей под действием α -латротоксина связано со входом внутрь волокна катионов, их транспорт, в частности кальция, очевидно,

осуществляется не через потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы, поскольку специфические блокаторы этих каналов не препятствуют развитию действия яда. По мнению Б. А. Ташмухамедова яд и α -латротоксин способны сами индуцировать проницаемость мембран для различных катионов (рис. 31).

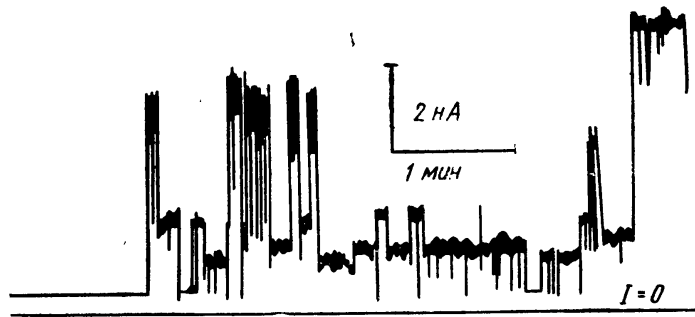


Рис. 31. Флуктуации проводимости, индуцируемые ядом каракурта *Latrodectus mactans tredecimguttatus* в бислойных фосфолипидных мембранах (по О. В. Красильникову и соавт., 1982):

среда: 10 ммоль CaCl_2 , 10 ммоль *трис*-HCl, pH 7,5

Это предположение подтверждается экспериментами на бислойных фосфолипидных мембранах, обработка которых ядом каракурта или α -латротоксином приводит к образованию каналов проводимости для одно- и двухвалентных катионов, которые характеризуются селективностью и потенциалзависимостью. Так, селективность каналов, образованных ядом каракурта, имеет следующий вид: $\text{K}^+ > \text{Ca}^{2+} > \text{Sr}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Na}^+ > \text{Cs}^+ \approx \text{Li}^+$.

Модифицирующее действие α -латротоксина на нервные мембраны предполагает наличие в них специфических рецепторов для токсина. Изучение специфичности связывания α -латротоксина с нервными мембранами показало, что оно имеет насыщающий и некооперативный характер. Токсин обладает высоким сродством к нервной ткани, $K_d = 1$ нмоль/л. Предварительная обработка мембран трипсином полностью устраняет специфическое связывание, что указывает на белковую природу рецептора α -латротоксина. Кроме того, в связывании латротоксина с мембраной могут принимать участие гликопротеиды.

Относящийся к этому же семейству паук *Lityphantes (Steatoda) raykulliana* также обладает нейротропным ядом (Б. А. Ташмухамедов и др., 1983). Под действием яда значительно увеличивается частота МПКП. Яд способствует высвобождению кальция из аксоплазмы, что влечет за собой увеличение секреции нейромедиаторов. Действующее начало яда представлено токсином олигомерной природы. Компонент с $M_r \sim 100\,000$ обеспечивает связывание с пресинаптическим окончанием, тогда как компонент с $M_r \sim 5000$ проникает в мембрану и формирует каналы для Ca^{2+} .

Среди пауков этого семейства наиболее изучены крестовик обыкновенный *Araneus diadematus*, виноградный паук *Mastophora gasteracanthoides*, пауки рода *Nephila* и некоторые другие.

Яд *A. diadematus*, по данным Пигулевского, токсичен для насекомых и паукообразных, смерть которых наступает тем быстрее, чем ближе вводится яд к головному ганглию. У позвоночных животных яд крестовика вызывает местную воспалительную реакцию, парезы мышц задних конечностей, затрудненное дыхание. У человека смертельных случаев не отмечено. Отравление сопровождается болью и чувством жжения в месте укуса, кровоизлияниями в подкожную клетчатку, иногда развиваются некрозы. Из общих симптомов характерны головные боли, боли в суставах.

Ссылаясь на работы Вальбума (1915), Пигулевский указывает, что в яйцах крестовика содержится сильный токсин, вызывающий гипотонию у экспериментальных животных. Однако природа этого токсина неизвестна.

Рабочие виноградных плантаций в Южной Америке страдают от укусов *M. gasteracanthoides*, раскидывающих свои тенета на винограде. Укус сопровождается сильной болью, развивается геморрагический отек, приводящий к некрозу поверхностных тканей. В тяжелых случаях картина отравления осложняется вторичной инфекцией, занесенной в рану, что ведет к флегмоне или сепсису.

Яд пауков рода *Nephila* обладает очень сильным инсектицидным действием. Механизм этого действия, как показали японские исследователи (Кавани и др., 1982), связан с избирательным блокированием ВПСП в глутаматергических синапсах беспозвоночных. Из яда *N. clavata* эти авторы выделили токсин, который высокоспецифично и необратимо блокировал только возбуждающие синапсы, не оказывая влияния на тормозные. Сходное действие на глутаматные синапсы саранчи оказывает яд паука *Argiope lobata* (Ташмухамедов и соавт., 1983). Использование их токсинов открывает перспективу более детальной характеристики глутаматных синапсов у насекомых.

7.4.2.4. Семейство Lycosidae (пауки-волки)

Семейство насчитывает около 1200 видов во всех странах света, в том числе в Арктике.

Ядовитость тарантулов известна издавна. В средние века виновником тарантулизма — заболевания, характеризующегося судорогами и хореическими движениями, считали тарантула апулийского *Lycosa tarentula*. Методы лечения того времени состояли в усиленных движениях больного до обильного потоотделения, во время которого, якобы, удалялся из организма яд. Больных заставляли быстро двигаться, а часто и танцевать под быструю ритмичную мелодию; так родилась тарантелла, одно из па которой напоми-

нает движение человека, раздавливающего ногой паука. Единого мнения об эпидемиологической роли тарантулов да и пауков вообще в тарантизме нет.

Клиника отравления. Укусы тарантулов отмечены и в наше время, однако симптоматика их несколько иная. Отравление их ядом характеризуется местной болью, отеком и гиперемией, иногда распространяющихся и на другие части тела. Очень тяжелые поражения кожи с развитием обширных очагов некроза описаны для южно-американского тарантула *L. raptoria*. Случаи смерти от укусов тарантулов у людей в настоящее время практически неизвестны. Нередко в результате неопытности врачей отравления, вызванные укусом тарантула, ошибочно приписывают каракурту. Для дифференциальной диагностики симптомов отравления этими пауками полезна таблица, приводимая Мариковским (1956) (табл. 13).

Таблица 13. Сравнительная симптоматика отравления при укусах тарантула и каракурта (по Мариковскому, 1956)

Укус тарантула	Укус каракурта
В момент укуса ощущается значительная болезненность	В момент укуса ощущается слабая боль. Во сне нередко укус не замечается
Места проколов кожи коготками хелицер различимы невооруженным глазом и отстоят друг от друга на 3—15 мм	Места проколов кожи хелицерами не различимы невооруженным глазом
В месте укуса развивается два хорошо заметных пятнышка, соответствующие проколам хелицер	В месте укуса развивается маленькое пятнышко, иногда совершенно незаметное
В месте укуса заметно обширное покраснение и опухание тканей	В месте укуса опухоли нет
Боль в месте укуса продолжается почти в течение суток	Боль в месте укуса вскоре исчезает
Общих болей нет. Ощущение тяжести тела	Сильные боли во всем теле
Сонливое состояние, апатия	Резко выраженное двигательное и эмоциональное возбуждение, страх смерти

Ядовитость тарантулов имеет сезонные колебания, максимум токсичности их яда падает на период с мая по август.

Химический состав и механизм действия. Яд тарантулов токсичен для беспозвоночных и позвоночных животных, на что указывают многочисленные работы отечественных и зарубежных исследователей. У членистоногих яд вызывает паралич в результате нарушения синаптической передачи и деполяризации мембран. У млекопитающих на первый план выступают симптомы повышения сосудистой проницаемости, что ведет к развитию очагов геморрагии во внутренних органах и месте инокуляции яда. Токсич-

ность яда тарантула *L. singoriensis* для мышей (DL₅₀), по данным Гришина и др. (1979), составляет 15 мг/кг. Яд характеризуется гиалуронидазной активностью, однако фосфолипазная, протеолитическая и гемолитическая активности не обнаружены. На нервно-мышечную передачу позвоночных животных яд практически не действует, однако влияет на гладкую мускулатуру. Сокращение гладкомышечных препаратов под действием яда *L. singoriensis* связано с усилением входящего потока ионов Ca²⁺. Из целого яда тарантула выделен токсин с молекулярной массой ~11780, состоящий из 104 аминокислотных остатков и содержащий 5 дисульфидных связей. Так же, как и целый яд, этот полипептидный токсин вызывает сокращение препаратов гладкой мускулатуры за счет усиления входа в миоплазму кальция, как это происходит при действии гистамина и брадикинина.

7.4.2.5. Семейство Clubionidae

Включает около 1500 видов мелких и средней величины пауков, встречающихся во всех частях света.

Chiracanthium japonicum — обитает в Японии. Имеет эпидемиологическое значение в сельскохозяйственных районах обычно в мае — августе. Укус сопровождается острой болью, локальной эритемой, отеками, головной болью, снижением аппетита, лихорадкой. При внутрибрюшинном введении токсина мышам наблюдается нарушение дыхания, вялый паралич, кровоточивость, отеки, некрозы. Токсичность наиболее активных фракций яда составляет 0,5 мг/кг. Белковая природа яда доказывается его полной инактивацией при нагревании до 60°С.

В Европе также известен ядовитый вид — *C. punctorium*. На западе США и в Мексике отмечены случаи укусов пауков из рода *Trachelas* (*T. volutus*, *T. mexicanus*, *T. tranquillus*). Укус вызывает местную жгучую боль, гиперемию и отек, удерживающиеся 3—4 дн.

Весьма болезненные укусы вызывают также пауки рода *Clubion*. Яд токсичен для членистоногих особенно при введении вблизи нервных узлов. У человека укус *Clubion* кроме жгучей боли вызывает развитие отека, геморрагического пузыря, лимфоденита и лимфангонга. При сильной интоксикации наблюдаются парезы, асфиксия, нарушение сердечной деятельности, иногда коллапс.

7.4.2.6. Семейство Eresidae

Описано около 100 видов, среди них крупный *Eresus niger*, распространенный в степной и полупустынной зонах. При укусе пауки глубоко запускают крючки хелицер в кожу, впуская в ранки крупные капли яда. В месте укуса чувствуется резкая мгновенная боль, быстро сменяющаяся чувством онемения в укушенных пальцах. Затруднения в движениях и боль при надавливании в области укуса наблюдается в течение 2—6 дней.

Экспериментальное изучение действия яда *E. niger* на ганглии брюшной нервной цепочки таракана выявило его деполяризующее действие, сопровождающееся развитием блока синаптической передачи. Нарушение синаптической передачи может быть связано с истощением запасов медиатора в нервных терминалях.

7.5. ЯД КЛЕЩЕЙ (PARASITIFORMES)

Клещи больше известны как переносчики самых различных заболеваний человека и позвоночных животных, что связано с питанием кровью нередко большого круга хозяев. Среди них немало носителей целого ряда инфекций и инвазий. Менее известны клещи как ядовитые животные. Тем не менее слюна некоторых из них, вводимая в ранку в момент присасывания к хозяину и обеспечивающая анестезирующий эффект, содержит ядовитые вещества.

К ядовитым относят несколько видов рода *Ixodes* (Ixodidae), в частности чрезвычайно широко распространенный собачий клещ *I. ricinus*, а также *I. holocyclus*. Собачий клещ распространен в европейской части СССР, в Западной Европе, Крыму, на Кавказе и в Северной Африке. Обычные места обитания иксодид — лиственные и смешанные леса, кустарники, пастбище. Если личинки и нимфы паразитируют на мелких млекопитающих, птицах, ящерицах, то взрослые клещи — на скоте, собаках, зайцах и нередко нападают на человека.

Кроме того, есть указания на ядовитость клещей рода *Ornithodoros*, относящихся к сем. Argasidae. Аргасиды распространены в странах с сухим и жарким климатом. В СССР они характерны для Средней Азии и Закавказья, где зарегистрировано около 20 их видов. В отличие от иксодид, являющихся в основном пастбищными паразитами и подстерегающими свою добычу в открытой природе, аргасиды — преимущественно убежищные формы, обживающие гроты, трещины в скалах, пустующие норы животных, постройки человека, где влажность достаточно высокая. Аргасиды отличаются от иксодид (вместе с которыми относятся к надсемейству Ixodoidea) отсутствием на теле щитков; ротовые органы у них спрятаны под передним краем тела, большинство аргасид имеют широкий круг хозяев от рептилий до человека.

Ядовитый аппарат. Колющий хоботок иксодового клеща (рис. 32) окружен воротничком — кольцевидной хитиновой пластинкой. Снизу воротничок в средней своей части продолжается вперед в виде длинного, суженного, разделенного бороздой на две половины колющего выроста — гипостома. Гипостом усажен с брюшной стороны несколькими рядами шипов. Продольной бороздой шипы распределяются на две боковые группы. Концы шипов направлены назад, в результате чего при внедрении в кожу хозяина хоботок крепко держится в ней. Спереди по бокам воротничка прикреплены два щупика — пальпы, широкие членистые придатки, едва выдающиеся за край гипостома и имеющие на внутренней поверхности вогнутость, что позволяет им при складывании в спокойном состоянии плотно обхватывать с боков колющий аппарат. При сосании же они отгибаются в сторону под прямым углом, предоставляя сосущему аппарату как можно глубже внедряться в кожу хозяина.

Дорзальный край воротничка оттянут вперед в парные короткие придатки, заггибающиеся своими боками вниз и образующие два трубчатых футляра, внутри которых находится пара свободно движущихся хелицер. Конечный членик хелицер (палец, крючок) очень короток, заострен, изогнут вбок и по наружному краю несет несколько сильных острых зубцов, направленных назад и расположенных в два неравных ряда на особых продольных гребнях. Ротовая полость заключена между футлярами хелицер и гипостомом. Гипостом с внутренней

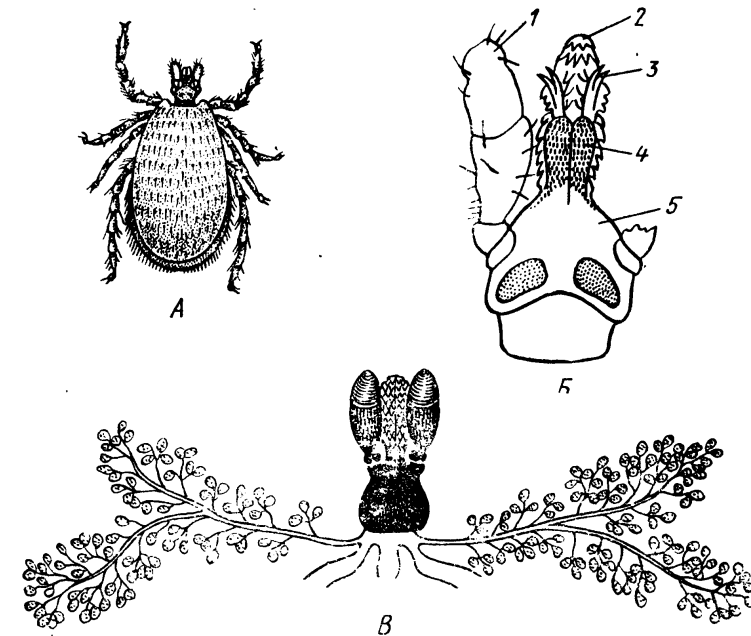


Рис. 32. Собачий клещ *Ixodes ricinus*:

А — внешний вид; Б — хоботок самки; 1 — пальпы; 2 — гипостом; 3 — конечный членик хелицер; 4 — футляр хелицер; 5 — воротничок хоботка; В — слюнные железы

стороны несет продольный желобок. Уже у основания футляров хелицер гипостом срастается с ними, и ротовая полость полностью замыкается, превращаясь в плоскую трубку, куда открывается ротовое отверстие. Тут же немного сзади впадают и протоки двух слюнных желез (рис. 32, В). Они лежат в виде гроздьев железистых долек с обеих сторон внутренних органов и у начавших питаться клещей переполнены секретом. Концы желез у иксодид заходят за 4-ю пару кокс. Внутри каждой железы проходит дихотомически ветвящийся проток. Ягодообразные альвеолы (концевые мешочки железы) чередуются с одноклеточными дольками. Протоки железы выстланы внутри хитином, что делает их похожими на трахеи. После прорезания кожи, осуществляемого режущими движениями хелицер, в ранку вводится гипостом. Погружение хоботка в кожу сопровождается интенсивным выделением слюны, которая, затвердевая, образует цементный футляр, прочно фиксирующий хоботок в коже. Такой механизм особенно характерен для иксодовых клещей (Ю. С. Балашов, 1967).

Клиника отравления. Изучение реакций тканей кожи в месте укуса клещами *I. ricinus* и *Hyalomma*, проведенное Е. Н. Павловским и С. П. Алфеевой (1941, 1949), показало, что слюна клещей обладает ядовитыми свойствами. В сочетании с механическим

действием ротовых органов слюна клеща вызывает некроз эпидермиса. В месте укуса наблюдается исчезновение эластических волокон и деформация коллагеновых пучков. Воспалительный процесс характеризуется инфильтрацией лимфоцитами и увеличением числа тучных клеток и базофилов. Иксодовые клещи питаются на хозяине в течение нескольких дней кровью и патологическим экссудатом, образующимся в результате взаимодействия токсической слюны клеща с тканями хозяина. Из первичного очага поражения патологические продукты вместе с токсической слюной попадают в кровь и в зависимости от дозировки (множественные укусы) могут вызывать симптомы общего отравления. Состав слюны аргазид и иксодид довольно значительно отличается (Ю. С. Балашов, 1967), что связано с особенностями их питания. У иксодовых клещей, питающихся кровью и продуктами лизиса тканей, слюна должна не только иметь антикоагулирующие свойства, но и обеспечивать гистолизис. Аргасовые клещи питаются цельной кровью, гемолиз и дальнейшее разрушение которой происходит в кишечнике. В целом слюна иксодид является более гетерогенной по сравнению с аргасовыми клещами, однако и у тех, и у других в слюне имеются пока не идентифицированные компоненты, вызывающие повреждение и резкое повышение проницаемости стенок кровеносных сосудов хозяина.

Химический состав и механизм действия. Токсическое действие ядовитого секрета различных клещей неодинаково, но некоторые из них, как, например, *I. holocyclus*, представляют серьезную опасность для человека, домашних и сельскохозяйственных животных. Известно, что укус *I. holocyclus* приводит к развитию вялого паралича, который часто оканчивается смертельным исходом. Следует подчеркнуть, что существует видовая чувствительность к яду этого клеща. Так, лабораторные крысы не чувствительны к 6 питающимся на них клещам, тогда как это количество клещей способно убить собаку массой 15 кг. Мыши отличаются тем, что у них вместо типичного вялого паралича картина отравления развивается очень быстро и смерть наступает от остановки дыхания. Однако в таком виде процесс протекает только у взрослых животных (масса 20—25 г). У молодых мышей массой 4—5 г довольно легко вызвать развитие характерного вялого паралича. Из экстрактов слюнных желез *I. holocyclus* был выделен паралитический токсин с молекулярной массой 40 000—60 000 и pI 4,5—5,0. Электрофизиологические исследования на изолированном нервно-мышечном препарате мышей, на которых предварительно питались 10 нимф паразита, показали, что токсин вызывает температурно-зависимое ингибирование высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний на непрямую стимуляцию. Введение молодым мышам 4-аминопиридина не облегчало течения интоксикации, хотя известно, что этот агент действует положительно при вялых параличах, вызванных другими пресинаптическими токсинами — токсином ботулизма, тайпотоксином и нотоксином.

По-видимому, токсин *I. holocyclus* действует пресинаптически,

разобщая процесс деполаризации терминали и механизм секреции медиатора, поскольку спонтанное высвобождение медиатора сохранялось. При тяжелых случаях отравления рекомендуется применение разработанной в Австралии лечебной антисыворотки.

Токсические вещества содержатся и в яйцах иксодовых клещей. Выделенные из яиц различных видов клещей (*Amblyomma hebraeum*, *Boophilus decoloratus*, *B. microplus*, *Rhipicephalus evertsi*) токсические вещества вызвали сходные гистопатологические изменения в тканях экспериментальных животных, что указывает на общность их строения.

Детальное изучение токсина, выделенного из яиц клеща *A. hebraeum*, показало, что это полипептид с молекулярной массой ~10 000, токсичный для морских свинок. При подкожном введении морским свинкам очищенного токсина или целого экстракта у животных развивалась гиперстезия, анорексия, конъюнктивиты и ринит. Неволосистые части тела были геперимированы. В тяжелых случаях развивалась геморрагическая диаррея, характерны были парезы, охватывающие голосовые мышцы.

Патолого-анатомическое исследование показало наличие локальных некрозов в печени, минерализации и отека слизистой мочевого пузыря и вакуолизацию эпителиальной выстилки. В красной пульпе селезенки наблюдалось скопление нейтрофилов. В легких — умеренный отек, геморрагии, лейкостаз. В мозговой ткани и оболочках отмечены петехиальные кровонзлияния.

Выделенный токсин обладал свойствами ингибитора протеаз, его константа ингибирования по отношению к трипсину составила $1,6 \times 10^{-6}$ моль, что указывает на неконкурентный тип ингибирования.

Следует отметить, что ингибиторы протеаз характерны для многих ядовитых животных, продуцирующих белковые яды. Такие ингибиторы найдены у змей, насекомых, анемонов, в слюнных железах аргасового клеща *Ornithodoros savignyi*. Возможно, ингибиторы защищают белковые токсины от деградации протеиназами тканей жертвы, а также обеспечивают антикоагулирующее действие. Присутствие ингибиторов в яйцах клещей (овоингибиторов) может выполнять также защитную функцию от протенназ микроорганизмов.

Дальнейшее изучение биологически активных веществ, продуцируемых клещами, поможет лучше понять механизмы оогенеза, эмбриогенеза, метаболизма и взаимоотношений с переносимыми микроорганизмами и вирусами.

* *
*

Подведем краткий итог рассмотрению химической природы и механизмов токсического действия яда паукообразных. В составе яда многих видов скорпионов обнаружены видоспецифические нейротоксины (млекопитающих, насекомых и ракообразных), которые по своей структуре могут быть разделены на «короткие» и

ЯДОВИТЫЕ НАСЕКОМЫЕ (INSECTA) И МНОГОНОЖКИ (MYRIAPODA)

«длинные». В свою очередь токсины млекопитающих по механизму влияния на возбудимые мембраны делятся на α - и β -типы. Первые воздействуют преимущественно на инактивационные структуры Na^+ -канала, вызывая замедление процесса инактивации натриевой проницаемости, причем их связывание носит потенциалзависимый характер и уменьшается при деполяризации мембраны. β -Токсины в основном модифицируют активационные системы Na^+ -каналов, и их связывание характеризуется потенциалнезависимостью. Кроме того, в яде *Centruroides noxius* обнаружен блокатор калиевых каналов, в яде *Scorpio maurus palmatus* — токсины новых структурных типов.

Изучение механизмов действия яда скорпионов во многом прояснило клинические симптомы отравления и способствовало разработке эффективных мер специфической и патогенетической терапии. Следует признать, что модификация ядом возбудимых мембран является тем пусковым механизмом, который обуславливает широкий спектр фармакологической активности яда. Увеличение высвобождения медиаторов из пресинаптических терминалей под действием яда обеспечивает развитие соответствующих постсинаптических реакций (клонические и тонические сокращения скелетной и гладкой мускулатуры, изменения тонуса сосудов и деятельности сердца), которые на внутриклеточном уровне реализуются через систему циклических нуклеотидов.

При системном введении яд подпорогово деполяризует нервную мембрану, облегчая эффекты эфферентной нервной импульсации. Точкой приложения действия яда скорпионов являются безмиелиновые окончания нервных терминалей, так как интактные, покрытые миелиновой оболочкой нервные стволы устойчивы к действию яда. Вместе с тем приходится учитывать и прямое миотропное действие яда, а также его влияние на ЦНС, особенно у детей, что еще раз подчеркивает сложный характер действия яда скорпионов на организм.

Нейротоксины скорпионов успешно используются как маркеры компонентов ионных каналов, и мы вправе ожидать новых открытий в этой области.

Яды пауков — чрезвычайно интересная и перспективная группа биологически активных веществ природного происхождения. Несмотря на недостаточность сведений о структуре токсических компонентов ядов, избирательность их действия на биосистемы уже сейчас интенсивно используется в фундаментальных исследованиях. В первую очередь это относится к яду *Latrodectus*. Установление механизмов поражающего действия яда — необходимый этап для выработки оптимальной тактики лечения этих отравлений. Поэтому несомненную важность и практическую ценность имеют, например, данные об иммунопатологическом звене в механизме отравления ядом *Loxosceles*, что позволяет скорректировать выбор лекарственных средств.

Подтип Трахейнодышащие Tracheata включает в себя два класса наземных трахейнодышащих членистоногих — насекомых и многоножек, ядовитые представители которых будут рассмотрены в этой главе.

8.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.

Насекомые — наиболее многочисленный и высокоорганизованный класс членистоногих, играющий огромную роль в природе. Велика роль насекомых и в экономике человеческого общества, так как многие из них имеют большое народнохозяйственное значение, например насекомые-опылители, медоносная пчела, тутовый и дубовый шелкопряд и др. Напротив, другие насекомые относятся к вредителям сельскохозяйственных культур или переносчикам различных болезней.

Нас будут интересоваться ядовитые насекомые, вырабатываемые ими яды и характер воздействия этих ядов на биообъекты. Некоторые из ядов насекомых имеют длинную историю изучения (пчелиный яд), другие стали предметом пристального внимания только в последнее время (яд пауков, скорпионов и др.). В первую очередь исследованию подвергались наиболее токсичные для человека виды. Важным обстоятельством, лимитирующим изученность того или иного вида, является особенность его биологии (одиночный или общественный образ жизни, плотность популяции), с которой связана возможность получения массовых количеств яда, необходимых для аналитических целей. Отсюда понятно, почему яды пчел, муравьев и общественных ос изучены полнее, чем других групп насекомых.

Ядовитых насекомых можно разделить на несколько групп. Первая из них использует для введения яда специализированный жалящий аппарат (или яйцеклад у наездников). Насекомые второй группы вводят яд в тело жертвы через ротовой аппарат во время укуса. Жалоносные насекомые относятся к отряду перепон-

чатокрылых (Hymenoptera), тогда как виды с «пищеварительными» ядами можно встретить среди двукрылых (Diptera), полужестокрылых (Hemiptera). Среди чешуекрылых (Lepidoptera) встречаются формы, снабженные примитивным ранящим аппаратом, — в основном это гусеницы бабочек, не способные активно ввести яд в тело жертвы. Имаго чешуекрылых, как правило, пассивно-ядовитые, причем среди них имеются как первично-ядовитые виды, так и вторично-ядовитые, т. е. аккумулирующие в своем организме экзогенные яды. Наконец у жуков (Coleoptera) представлены как пассивно-ядовитые формы, так и виды, способные выпрыскивать ядовитые вещества, но лишённые ранящего аппарата.

8.2. ЯД ПЕРЕПОНЧАТОКРЫЛЫХ (HYMENOPTERA)

Ядовитые перепончатокрылые относятся к подотряду Стебельчатых (Aprocrita), включающему много надсемейств, в том числе наездников (Ichneumonoidea), ос (Vespoidea, Sphecoidea и др.), пчелиных (Apoidea), муравьев (Formicoidea) (рис. 33).

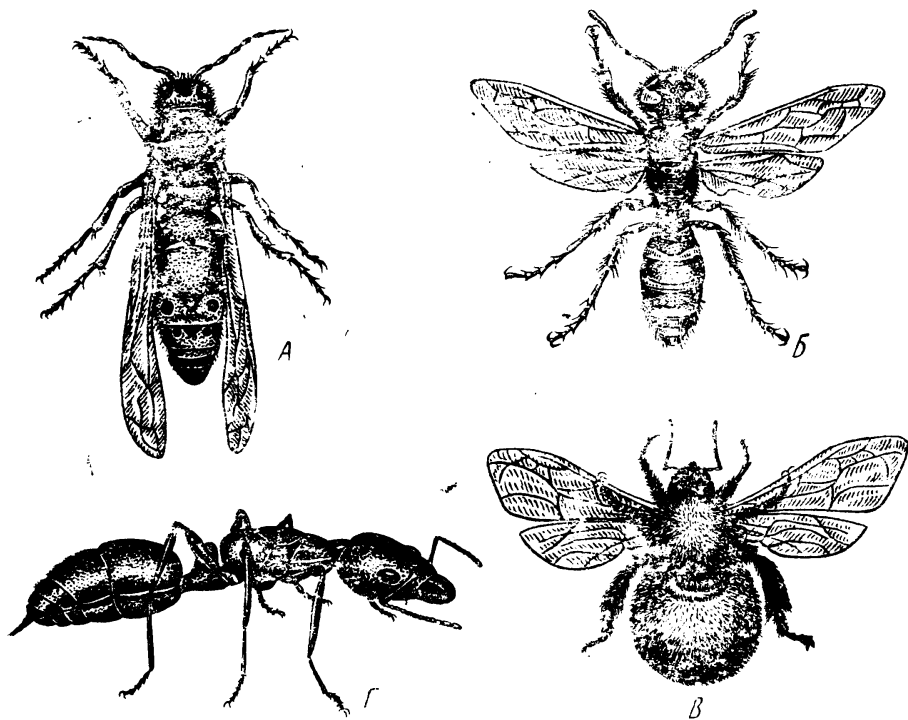


Рис. 33. Представители жалоносных перепончатокрылых:

А — шершень *Vespa orientalis*; Б — филант *Philantus triangulum*; В — шмель *Bombus terrestris*; Г — муравей *Ponera coarctata*

По своим токсинологическим характеристикам эта группа насекомых весьма разнородна и включает в себя как высокотоксичные, так и относительно малоядовитые виды (табл. 14).

Таблица 14. Сравнительная токсичность яда перепончатокрылых для мышей (по Шмидту и др., 1980)

Виды	DL ₅₀ , мг/кг	Виды	DL ₅₀ , мг/кг
<i>Pogonomyrmex comanche</i>	0,25	<i>Bombus impatiens</i>	7,2
<i>P. badius</i>	0,42	<i>Paravespula maculifrons</i>	9,0
<i>P. rugosus</i>	0,47	<i>Eciton burehelli</i>	10
<i>P. barbatus</i>	0,62	<i>Paravespula flavopilosa</i>	15
<i>Ectatomma tuberculatum</i>	1,7	<i>Xylocopa virginica</i>	22
<i>Vespa orientalis</i>	2,5	<i>Polybia chrysothorax</i>	32
<i>Apis mellifera</i>	3,5	<i>Dinoponera gigantea</i>	38
<i>Vespula squamosa</i>	3,5	<i>Dolichovespula maculata</i>	50
<i>Myrmecia pyriformis</i>	5,0	<i>Apoica pallens</i>	59
<i>Paraponera clavata</i>	6,0	<i>Myrmica ruginodis</i>	50—60
<i>Ectatomma quadridens</i>	6,5	<i>Dasyutilla klugii</i>	71
<i>Polistes infuscatus</i>	6,6	<i>Paravespula germanica</i>	117,5

Дальнейшее рассмотрение ядовитых перепончатокрылых целесообразно провести внутри соответствующих надсемейств.

8.2.1. Наездники (Ichneumonoidea)

Большинство наездников паразитирует на других беспозвоночных, в основном насекомых, откладывая в них свои яйца (эндопаразитизм). Реже наездники являются эктопаразитами, откладывая свои яйца на поверхности тела хозяина. Однако и в том, и в другом случае перед откладкой яиц наездник парализует свою жертву, вводя в нее яд с помощью своего яйцеклада. Braconidae, одно из семейств наездников, паразитируют на личинках насекомых с полным превращением, отдавая заметное преимущество гусеницам чешуекрылых. Бракониды-эндофаги паразитируют на свободно передвигающихся или временно парализованных хозяевах. В отличие от них экзофаги парализуют свои жертвы полностью или на длительный срок. К последним относится род *Microbracon* (*Habrobracon*).

Ядовитый аппарат. Яйцеклад браконид (Braconidae), одного из семейств наездников, устроен следующим образом (рис. 34). Две сочленованные головки первой яйцекладной пластины Lam₁ соединены одна а с тергитом IX, а другая б со второй пластиной Lam₂. От первой пластины начинается эластичный стержень Rh₁ первой створки Val₁, который идет вначале вперед, а затем загибается назад. Брюшной край створки может быть зазубрен на конце. Вторая яйцекладная пластина Lam₂ довольно велика, она сочленена с нижней головкой первой пластины б. От ее переднего края отходят вторые створки Val₂, а от заднего — третьи Val₃. Вторые вздуты у основания Val₂ и слиты в непарную створку Val₂. Их упругие стержни Rh₂ расходятся в стороны своими основаниями — признак, характерный для Hymenoptera (на рисунке 35 не показано). Третьи створки Val₃ желобообразны и служат футляром для Val_{1,2}. Все створки очень длинные и тонкие. С яйцекладом связаны кислая и щелочная железы. Например, у *Microbracon* кислая ядовитая железа состоит из 6 долек, впадающих в общий резервуар, который своим протоком соединен с яйцекладом. Ту же же впадает и проток щелочной железы.

Химический состав и механизм действия. Ужаление *M. hebetor* и *M. gelechia* вызывает полный и длительный паралич, наступаю-

ший уже через 15 мин. Один *M. hebetor* способен парализовать 1698 личинок *Plodia* и теоретически в течение своей жизни может продуцировать количество яда, достаточное для обезвреживания 1,6 млн. личинок. Как правило, наездники вводят в тело хозяина избыточное количество яда, чтобы обеспечить необратимый или длительный паралич. Возможно, это имеет приспособительное значение в тех случаях, когда жертва оказывается менее чувстви-

достаточно разведения яда 2×10^{-8} г/мл. Вместе с тем существует и выраженная видовая специфичность в его действии. Например, личинка мельничной огневки *Ephestia kuehniella* остается парализованной в течение нескольких недель, тогда как *E. figulitella* быстро оправляется от действия яда, а личинки *Ostrinia nubilalis* полностью невосприимчивы к действию яда *M. hebetor*.

Видовая специфичность действия бракониды используется для борьбы с сельскохозяйственными вредителями. Разведение бракониды *Opius concolor*, паразитирующей на личинках оливковой мухи, оказалось эффективным средством против этого вредителя.

Яд *M. hebetor* вызывает вялый паралич у чувствительных к нему видов насекомых. Активные начала яда — белки с молекулярной массой $\sim 41\,000$ (компонент А) и $\sim 57\,000$ (компонент В), обеспечивающие 85% биологической активности. Эти белки весьма лабильны и легко денатурируют при хранении и обработке. Целый яд *M. hebetor*, так же как и оба его компонента, вызывают снижение частоты МПКП в нервно-мышечном соединении чешуекрылых и саранчи без изменения их амплитуды. Это указывает на пресинаптический характер действия яда. Точкой приложения действия яда являются только возбуждающие глутаминергические синапсы чешуекрылых, синапсы саранчи гораздо менее чувствительны. На тормозные синапсы насекомых, холинергические синапсы позвоночных и глутаминергические синапсы пауков и ракообразных яд не действует. Из чешуекрылых *Ostrina nubilalis* также устойчива к действию яда.

Электронно-микроскопическое изучение парализованных ядом *M. hebetor* нервно-мышечных препаратов мышцы ретрактора коготка саранчи показало, что яд может блокировать встраивание везикул в пресинаптическую мембрану и тем самым нарушать процесс высвобождения медиатора. Предстоит еще разобраться в механизмах избирательного действия яда этого насекомого на аминергические синапсы чешуекрылых.

8.2.2. Роющие, или Сфекоидные, осы (Sphecoidea) и Дорожные осы (Pompiloidea)

Хищные одиночные осы, выкармливающие свое потомство парализованными (реже убитыми) насекомыми и пауками. Еще в классических работах Дюфура (1841) и Фабра (1879—1910) было высказано предположение, что роющие и дорожные осы парализуют свою добычу ударом жала в ганглий (или вблизи него) брюшной нервной цепочки. Чаще всего в качестве примера приводится описание охоты песчаной аммофилы (*Ammophila sabulosa*), добычей которой служат гусеницы совок. Вытащив на поверхность извивающуюся гусеницу, аммофила наносит первый удар между головой и первым сегментом тела гусеницы. Оглушив ее таким образом, оса наносит своей жертве серию последовательных ударов жалом, поражая каждый сегмент тела. В результате достигается полная иммобилизация. Другая роющая оса — филант, или пчелиный волк (*Phylantus triangulum*), обходится, как правило,

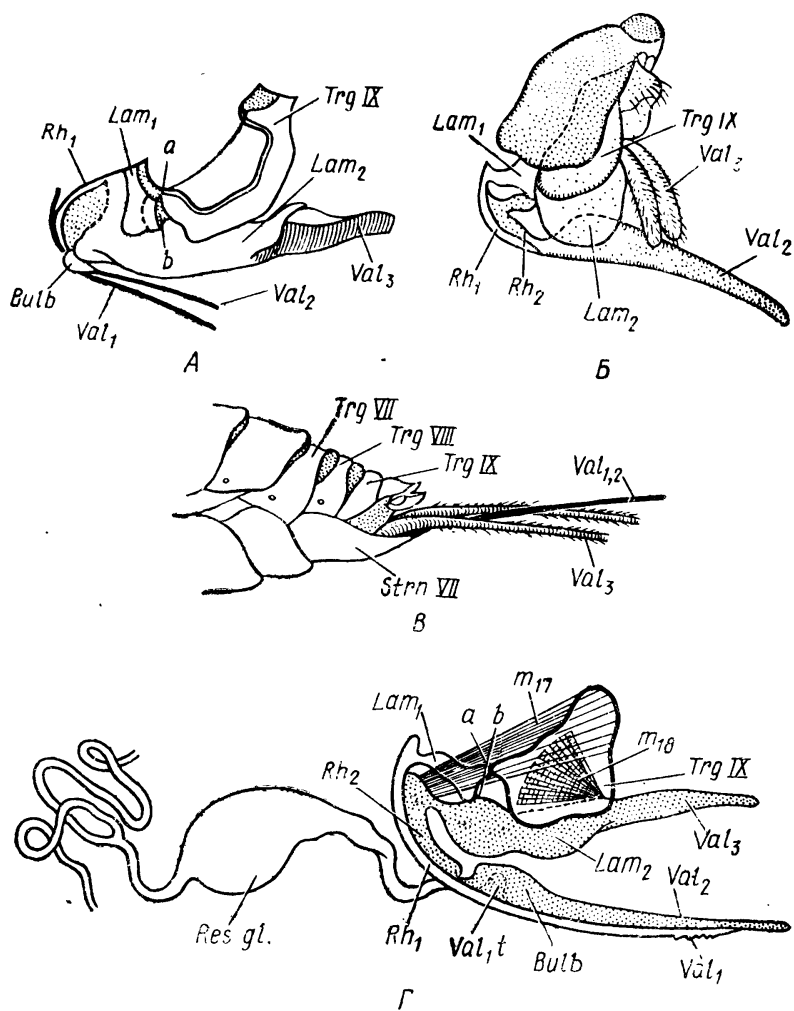


Рис. 34. Строение жалящего аппарата перепончатокрылых (по Б. Н. Шванвичу, 1949):

А — бракониды; Б — осы; В — конец брюшка наездника; Г — пчелиные, Lam₁ — треугольная пластинка; Trg IX — квадратная пластинка; Lam₂ — продолговатая пластинка; Val₁ — колющая щетинка; Rh₁ — дуга колющей щетинки; Val₂ — стилет салазок; Val_{1,t} — поперечный отросток; Rh₂ — дуга салазок; Bulb — луковица салазок; Res. gl. — резервуар кислой (парной) железы; при сокращении мышцы m₁₈ конец створки Val₁ втянут, при сокращении m₁₇ выдвигается

тельной к яду, чем обычно. Активность яда очень высока, так, для обезвреживания гусеницы восковой огневки *Galleria mellonella*

только одним ударом, но наносит его в надглоточный узел, парализуя, таким образом, ЦНС медоносной пчелы. Дорожные осы (*Pompilidae*) охотятся на пауков, причем отнюдь небезобидных. Например, каракурт является жертвой *Pompilus ciliatus*; тарантулов способны парализовать осы-калигуры *Cryptoheilus annulatus*, а тропических пауков-птицеядов — осы *Pepsis femoratus*.

Ядовитый аппарат. Охота на таких крупных и сильных членистоногих требует и совершенствования жалящего аппарата. У ос строение жала уже отлично от наездников и обнаруживает большое сходство с жалом пчелиных (см. рис. 34). Механизм работы жала будет рассмотрен на примере пчелы, здесь же отметим, что жало ос длиннее, чем у пчел, саблевидно изогнуто, а у хищных одиночных ос лишено характерных зазубрин. У общественных ос жало может быть зазубрено. Ядовитые железы представлены кислыми и щелочной.

Химический состав и механизм действия. Известно, что поражающее действие яда максимально при его введении в ганглии и парализующий эффект ослабевает при введении яда в гемолимфу. Это явление может быть связано либо с затруднением диффузии яда, либо с инактивирующим действием гемолимфы. В пользу последнего предположения говорят, в частности, эксперименты с филантом, чувствительность которого к собственному яду была максимальной при введении в ганглии и резко ослабевала при инъекции в гемолимфу. Интересно, что самки филантов иногда выкармливают свое потомство парализованными самцами. Из этого можно заключить, что удар жалом в ганглии (или в непосредственной близости от него) является более естественным. Заметим, что некоторые примитивные осы, например бетилиды, наносят своим жертвам множественные ужаления без определенной системы, поэтому нельзя исключить и периферического действия яда.

Это предположение нашло свое подтверждение при детальном изучении химического состава и механизмов действия яда филанта. Из этого яда выделено четыре токсина — *филантотоксины* α , β , γ и δ . Их молекулярная масса ~ 700 , но химическая структура пока не установлена. Паралитическим действием на ЦНС таракана обладает только α -филантотоксин, тогда как три других токсина проявляют периферическое действие. Относительная активность филантотоксинов $\beta : \gamma : \delta$ составляет 1 : 30 : 100.

Целый яд филанта блокирует как возбуждающие, так и тормозные синапсы насекомых (рис. 35). Блокада возбуждающих синапсов включает в себя два механизма: пресинаптический и постсинаптический. Пресинаптический компонент действия яда филанта проявляется в снижении частоты МПКП, наблюдаемых на нервно-мышечных препаратах саранчи и медоносной пчелы. Однако электронно-микроскопическое изучение парализованных нервных терминалей этих объектов выявило определенные различия. У саранчи отмечено значительное истощение числа синаптических везикул в пресинаптическом окончании, тогда как в нервных терминалях пчелы, обработанных ядом филанта, количество везикул не отличалось существенно от контрольных значений. Эти факты пока не нашли своего объяснения. В последнее время было установлено, что под действием яда филанта на 50% блокируется

обратный захват глутамата в аминергических синапсах саранчи. Идентификация филантотоксинов, ответственных за блокирование обратного захвата, в настоящее время не проведена.

На постсинаптическом уровне целый ряд филанта неконкурентно блокирует возбуждающее действие глутамата на нервно-мышечный препарат саранчи. Наиболее эффективно воспроизводит постсинаптическое действие целого яда δ -филантотоксин, который,

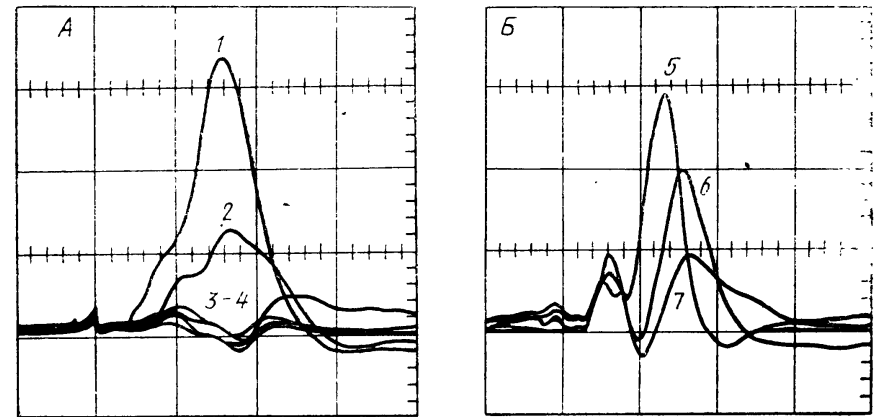


Рис. 35. Влияние яда филанта *Philantus triangulum* на нервно-мышечную передачу у саранчи (по Пыку, 1966):

А — регистрация ПД нерва и мышцы быстрой мышечной системы ноги саранчи: 1 — фон; 2 — через 15 с после инъекции 50 мкл раствора яда, эквивалентного 1 ядовитой железе; 3—4 — через 30 с и 4 мин соответственно; Б — тот же препарат; 5 — через 36 мин после отмывания яда физиологическим раствором; 6 — через 1 мин после повторного введения яда (0,5 ядовитой железы); 7 — через 2 мин. Калибровка: 1 деление сетки 1 мВ, 5 мс

вероятно, укорачивает время жизни открытых глутаматом ионных каналов субсинаптической мембраны, одновременно увеличивая интервал между последовательными открытиями.

Одиночные роющие и дорожные осы не представляют серьезной опасности для человека, их ужаления носят, как правило, случайный характер, например у пчеловодов, защищающих пасеку от нападения филантов. В месте ужаления ощущается небольшая боль, гораздо слабее, чем от ужаления пчелой; развивается эритема, бесследно исчезающая через 1—2 дня. Пчеловоды безбоязненно берут филанта в руки, так как его сравнительно тонкое жало обычно не прокалывает кожу на ладонях.

8.2.3. Складчатокрылые осы (*Vespoidea*)

Наиболее полно изучены яды ос, ведущих общественный образ жизни, поскольку у них облегчается процедура получения яда.

Ядовитый аппарат. Ядовитая железа *Vespa orientalis*, обычного для Средней Азии, состоит из двух кислых желез, секретирующих яд в ядовитый мешочек. Кроме того, имеется одна щелочная железа, выделяющая свой секрет непосредственно в проток, соединяющий ядовитый мешочек с жалом.

Токсичность экстрактов ядовитых мешочков рабочих особей шершня *V. orientalis* зависит от стадии онтогенеза. Для мышей

DL₅₀ яда закономерно снижается на преимагинальной стадии (от 1800 до 400 мг/кг), достигая 45 мг/кг в первые дни стадии имаго. Токсичность яда маток на 30—50% ниже, чем у рабочих особей. Важное значение в поддержании токсичности яда имеет наличие белка в пищевом рационе (Ишай и др., 1977).

Клиника отравлений. Клинике ужаления осами посвящена огромная литература. З. С. Баркаган (1977) приводит перечень наиболее часто встречающихся клинических признаков ужаления осами (в %): боль в месте ужаления (86,8), отечно-воспалительная реакция на яд (75), общее недомогание (63,2), зуд и крапивница (50), отек Квинке вдали от места ужаления (47,1), повышение температуры тела (45,6), сухость во рту (44,1), головная боль (27,9), сердцебиение (26,5), головокружение и потемнение в глазах (25), которые в 10% предшествовали полной потере сознания, одышка и чувство стеснения в грудной клетке (25), тошнота (22,1), рвота (8,8), отек языка, зева, гортани (13,2). Острые боли в суставах (артралгический синдром) имелись у 10,3 больных, боли в эпигастрии — у 7,4, судороги — у 4,4, непроизвольное мочеиспускание и дефекация — у 2,8. Ведущими местными признаками поражения являются острая боль в месте ужаления и локальная отечно-воспалительная реакция с признаками лимфангоита и лимфаденита. Иногда развиваются гигантские отеки, захватывающие не только пораженную конечность, но и прилегающую часть туловища. Общие проявления отравления при ужалениях осами, по Баркагану, складываются из четырех основных синдромов: 1) кожного — сыпь типа крапивницы; 2) циркуляторного — анафилактический шок; 3) отечного — отек Квинке; 4) астматического, с удушьем и экспираторной одышкой. Таким образом, наиболее тяжелые местные и общие реакции на яд имеют аллергическую природу, что требует применения не только соответствующей патогенетической, но и специфической десенсибилизирующей терапии. Частота возникновения аллергических реакций на ужаления осами (то же относится и к пчелам) весьма велика. Только в США зарегистрировано свыше 2 млн. человек, гиперчувствительных к яду перепончатокрылых. У таких людей повышено содержание иммуноглобулинов E (IgE), которые участвуют в реализации гиперчувствительности немедленного типа. Уже на первое ужаление у гиперчувствительных индивидуумов вырабатываются IgE к антигенам яда. Иммуноглобулины E связываются с базофилами и тучными клетками, и при повторном ужалении сенсibilизированного человека взаимодействие антигенов яда с IgE приводит к дегрануляции тучных клеток и базофилов, высвобождению из них гистамина — медиатора реакций гиперчувствительности немедленного типа. Профилактическая иммунизация направлена на выработку в организме чувствительных людей иммуноглобулинов G, которые блокируют антигены яда (особенно высокомолекулярные) и, таким образом, препятствуют взаимодействию антигенов с иммуноглобулинами E и запуску анафилактической реакции. Для иммунизации используются очищенные и стандартизированные

экстракты из тел насекомых, а в последнее время применяются очищенные препараты ядов. При тяжелых случаях отравления необходима противошоковая терапия: адреналин, кортикостероиды и противогистаминные препараты, которые должны вводиться только по назначению врача.

Химический состав и механизм действия. Яд ос — сложная химически гетерогенная система, в которой идентифицированы ферменты, полипептиды, физиологически активные биогенные амины и ацетилхолин. По набору ферментов и биогенных аминов яд шершня является одним из наиболее богатых среди перепончатокрылых. В состав ферментативных белков входят фосфолипазы A и B, гиалуронидаза, поли- и дисахаридазы; кислая, нейтральная и щелочная ДНК-азы, протеазы.

Фосфолипаза A₂ из яда среднеазиатского шершня имеет молекулярную массу ~16 000 и в отличие от фосфолипазы яда пчелы она богаче гидрофобными аминокислотами, чем объясняется способность молекулы этого фермента образовывать димеры (А. И. Мирошников и др., 1981). Анализ N-концевой аминокислотной последовательности показал существенные отличия фосфолипаз A₂ из яда шершня и пчелы:

V. orientalis H—Фен-Асп-Про-Цис-Про-Тир-Асп-Асп-Тре-Вал-Х-Лиз-Мет-Иле-Иле-

A. mellifera H—Иле-Иле-Тир-Про-Гли-Тре-Лей-Трп-Цис-Гли-Гис-Гли-Асп-Лиз-Сер-

По своей фосфолипазной активности целый яд шершня примерно на два порядка превосходит другие животные яды. Кроме фосфолипазы A₂ из яда шершня была выделена белковая фракция специфически катализирующая реакцию гидролиза 1-лизолецитина (фосфолипаза B), обладающая пресинаптическим блокирующим действием (*ориентотоксин*).

Широкий спектр гидролитических ферментов яда шершня обеспечивает его выраженные цитотоксические свойства, наблюдаемые на препаратах скелетной мускулатуры, почек, а также на гепатоцитах, эритроцитах и митохондриях. Следует отметить, что гемолитическая активность яда достигает своего максимума на 4—5 сут стадии имаго. Снижение гемолитического действия яда под влиянием ингибиторов протеаз указывает, что протеазы яда могут усиливать его прямое гемолитическое действие.

В сублетальных дозах (0,2 DL₅₀) яд шершня вызывает у кошек выраженную и длительную (до 300 мин) гипергликемию. Гипергликемический фактор яда, очевидно, имеет белковую природу, так как плохо анализируется и инактивируется при нагревании до 100°С.

Среди физиологически активных веществ яда шершня следует указать гистамин, адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин и ацетилхолин. Сочетание гистамина и ацетилхолина обеспечивает очень сильный болевой (алгогенный) местный эффект яда.

Присутствие в яде биогенных аминокислот и ацетилхолина во многом объясняет его действие на сердечно-сосудистую систему. Характерными эффектами яда при его внутривенном введении собакам являются падение АД и периферического сопротивления, увеличение сердечного выброса и стимуляция дыхания.

Среди других ос следует указать *Vespula (Dolichovespula) maculata*, *V. maculifrons*, *Ropolidia revolutionalis*, *Polistes humilis*, *P. comanchus*, химический состав яда которых также стал предметом изучения в последнее время.

В ядах *V. maculata* и *V. maculifrons* обнаружены характерные для ядов ос гистамин, дофамин, норадреналин, а также гистидин-декарбоксилаза, ранее у ос неизвестная. Кроме того, в яде *V. maculata* присутствует серотонин, а в яде *V. maculifrons* — кининоподобные пептиды. В обоих ядах отсутствуют ацетилхолин и адреналин.

У ос *R. revolutionalis*, распространенных от Индии до Австралии, и *P. humilis*, обычной в юго-восточной Австралии, найдены гистамин, серотонин, фосфолипаза А и гиалуронидаза, у *P. gallicus* яд обладает ДНК-азной активностью. Поскольку при УФ облучении нативная и одноцепочечная ДНК расщеплялись ядом так же, как и нативные, можно заключить, что ДНК-аза *P. gallicus* относится к эндонуклеазам, впрочем так же, как и у *V. orientalis*. У обитающей в Северной Америке осы *Polistes comanchus* обнаружен гемолитический белок — полистин, отличающийся по своим характеристикам от гемолитических белков других перепончатокрылых, в частности мелиттина из яда пчелы *A. mellifera* и барбатозина из яда муравья *Pogonomyrmex barbatus*. Молекулярная масса полистина ~26 000, что гораздо больше, чем у мелиттина (2840), даже если учесть его агрегацию в тетрамер (11 360). Различия в химической структуре полистина и мелиттина обуславливают и специфику их гемолитического действия (табл. 15).

Таблица 15. Чувствительность отмытых эритроцитов различных животных к яду *P. comanchus*, *V. orientalis* и мелиттину (по Бернхаймеру и др., 1982)

Виды	Гемолитические ед./мг сухой массы			Виды	Гемолитические ед./мг сухой массы		
	<i>P. comanchus</i>	<i>V. orientalis</i>	<i>A. mellifera</i> (мелиттин)		<i>P. comanchus</i>	<i>V. orientalis</i>	<i>A. mellifera</i> (мелиттин)
Собака	330	300	330	Крыса	250	200	240
Овца	<10	<10	63	Кошка	230	63	220
Кролик	330	200	135	Морская свинка	440	790	530
Лошадь	150	28	250	Бык	<10	<10	80
Человек	560	830	220	Коза	<10	<10	80
Мышь	1000	435	200				

По некоторым своим свойствам полистин близок к ферментативным белкам, но его субстратная специфичность не изучена.

Среди пептидных компонентов яда ос наибольшее значение

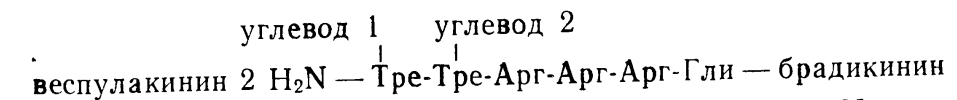
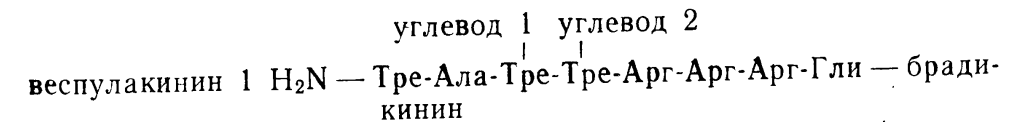
имеют кининоподобные пептиды, пептиды, дегранулирующие тучные клетки, и нейротоксические полипептиды.

Кинины. Первые кинины были выделены из яда ос *Polistes* в начале 50-х годов. В настоящее время известно целое семейство кининов, которые имеют большое структурное сходство с брадикинином или конъюгированы с ним. Ниже приведена первичная структура кининов из яда осы (по Шмидту, 1982):

брадикинин	$H_2N - Arg - Pro - Pro - Gly - Phe - Ser - Pro - Phe - Arg - CONH_2$
веспакинин X	$H_2N - Ala - Arg - Pro - Pro - Gly - Phe - Ser - Pro - Phe - Arg - Ile - Val$
веспакинин M	$H_2N - Gly - Arg - Pro - Gип* - Gly - Phe - Ser - Pro - Phe - Arg - Ile - Asp$
полистескинин R-1	$H_2N - Arg - Pro - Pro - Gly - Phe - Tre - Pro - Phe - Arg - CONH_2$
полистескинин R-2	$H_2N - Ala - Arg - Arg - Pro - Pro - Gly - Phe - Tre - Pro - Phe - Arg - CONH_2$
полистескинин	Пироглу - Тре - Асп - Лиз - Лиз - Лиз - Лей - Arg - Gly — брадикинин

Кинины — гипотензивные, аллогенные пептиды, вызывающие повышение сосудистой проницаемости и обратимое сокращение гладкой (несосудистой) мускулатуры. Это важный патогенетический фактор, ответственный за развитие общих и местных симптомов отравления у позвоночных.

Первыми изученными природными гликопептидными дериватами брадикинина были веспулакинины 1 и 2, представляющие собой соответственно гептадекапептид и пентадекапептид:



Углеводы соединены, видимо, с остатками треонина в N-концевой части пептида, тогда как его C-концевой фрагмент является брадикинином (Яшида и др., 1976). Углевод 1 состоит из 1—2 молекул N-ацетилгалактозамина и 1 молекулы галактозы; углевод 2 — из 2—3 молекул N-ацетилгалактозамина и 2 молекул галактозы. По своей структуре веспулакинины близки к полистескинином, выделенным из смеси яда ос *P. annularis*, *P. fuscatus*, *P. exalans*. Веспулакинины — мощные гипотензивные агенты — примерно в два раза более сильные, чем брадикинин, и так же, как последний, быстро инактивируются в легких. Веспулакинины, по-видимому, первые известные вазоактивные гликопептиды природного происхождения.

* Гип — гидроксипролин.

МСD-Пептиды. Пептиды, дегранулирующие тучные клетки (mast cell degranulating peptide) — МСD-пептиды в яде ос, были обнаружены только в 1979 г. (Хираи и др.), тогда как МСD-пептид из пчелиного яда был выделен гораздо раньше (Фредхолм, 1966). МСD-Пептиды ос были названы *мастопаран* (из яда *Vespa lewisii*) и *мастопаран X* (*Vespa xanthoptera*):

мастопаран $H_2N=$ Иле-Асн-Лей-Лиз-Ала-Лей-Ала-Лей-Ала-Лиз-Лиз-Иле-Лей- $CONH_2$
 мастопаран X $H_2N=$ Иле-Асн-Трп-Лиз-Гли-Иле-Ала-Ала-Мет-Ала-Лиз-Лиз-Лей-Лей- $CONH_2$

Для получения мастопарана было использовано 5000 гомогенизированных ядовитых мешочков ос *V. lewisii*. Он в концентрации 0,5 мкг/мл вызывает дегрануляцию суспензии тучных клеток крысы и высвобождение из них гистамина. Гистаминлибераторное действие мастопарана-X сходно с его аналогом. Мастопараны лишены кининоподобных свойств. В высоких концентрациях мастопараны гемолизуют эритроциты и незначительно индуцируют высвобождение серотонина из тромбоцитов. При хранении в водном растворе при доступе воздуха биологическая активность мастопарана-X снижается, вероятно, за счет окисления остатка метионина. Мастопараны — первые МСD-пептиды, обнаруженные у ос.

Нейротоксины. Нейротоксины охарактеризованы в яде ос *Vespa insularis* и *Vespa mandarina*. Изучение *нейротоксина E* из яда *V. insularis* показало, что он гиперполяризует постсинаптическую мембрану за счет увеличения ее хлорной проводимости.

Другой нейротоксин — *мандаротоксин* — выделен из яда крупного шершня *V. mandarina*, обитающего в Юго-Восточной Азии, ужаления которого могут быть смертельными даже для человека. Опасность ужаления этого шершня связана с большим количеством яда (до 20 мг), содержащегося в его ядовитом пузырьке.

Мандаротоксин имеет молекулярную массу $\sim 20\,000$ с pI 9,1. Молекула термолабильна и обладает основными свойствами, обусловленными большим содержанием в ней остатков лизина. Токсин лишен гемолитической и ферментативной активности и является типичным нейротоксином. В низких дозах (0,1—0,25 мкг) он вызывает необратимое снижение амплитуды ВПСП в мионевральном синапсе беспозвоночных без изменения сопротивления постсинаптической мембраны, что указывает на пресинаптический характер его действия. Внутриклеточная регистрация электрической активности пресинаптического окончания показала, что под действием мандаротоксина прогрессивно снижается амплитуда пресинаптического ПД и максимальная скорость его нарастания. Механизм высвобождения медиатора при этом не повреждался. По своему блокирующему действию на ПД электрогенной мембраны мандаротоксин (10^{-6} моль/л) сопоставим с эффективностью ТТХ. Однако имеются различия; в частности, мандаротоксин действует

необратимо, кроме того, у личинок насекомых он блокирует ТТХ-устойчивые ионные каналы.

Рассмотренные нейротоксины — первые подробно охарактеризованные нейротоксины ос, и можно надеяться, что они только открывают список нейротоксинов этих насекомых.

8.2.4. Пчелиные (Apoidea)

Яд, вырабатываемый рабочими особями медоносной пчелы (*Apis mellifera*), — один из первых объектов зоотоксикологических исследований. Несмотря на то что человечество с древнейших времен использовало такой важный продукт пчеловодства, как пчелиный яд, с лечебными целями, строго научные сведения о его химическом составе стали появляться только в 50-е годы нашего столетия. Основные компоненты пчелиного яда были впервые открыты Нонманном и Габерманом из ФРГ. Позднее исследованиями свойств пчелиного яда занялись ученые в различных странах мира, в том числе и в СССР. Благодаря их трудам достигнут современный прогресс в изучении химии пчелиного яда, механизмов действия и практического его использования. Подробную литературу по этим вопросам можно найти в обобщающих работах Н. М. Артемова (1941), Б. Н. Орлова и др. (1979, 1980), Э. М. Алескер (1964), Ш. М. Омарова (1979), Габермана (1972), Шмидта (1982).

Ядовитый аппарат. Он состоит из сложноустроенного жала, а также кислой и щелочной желез. Как и у всех перепончатокрылых, ядовитые железы пчел являются гомологами придаточных желез женского полового аппарата. В пределах надсемейства Apoidea соотношение размеров обеих желез может быть различным. Павловский (1914) считает, что исходные железы имели, по всей видимости, приблизительно равную длину и обе были неразветвлены (Megachile). В дальнейшем то одна, то другая из них испытывали изменения как за счет удлинения, так и за счет дополнительного ветвления при одновременном уменьшении другой. У медоносной пчелы, в частности, щелочная железа значительно короче кислой. У шмеля кислая железа более разветвлена (рис. 36).

Считается, что эффект ужаления обусловлен поступлением в рану смеси секретов обеих желез. Вместе с ядом пчела вводит в жертву смесь изоамилацетата, изоамилпропионата и изоамилбутирата, являющихся аттрактантами и привлекающими к данному объекту других пчел.

Жалящий аппарат пчел имеет строение, сходное с другими перепончатокрылыми (см. рис. 34, Г). От переднего конца треугольной пластины Lam_1 отходит эластичный стержень, образующий дугу колющей щетинки Rh_1 и непосредственно переходящий в саму колющую щетинку Val_1 . Дистальная часть ее зазубрена. От продолговатой пластинки отходит эластичная дуга салазок Rh_2 , которая идет параллельно Rh_1 и тесно с ними соприкасается. Парные дуги салазок переходят в салазки жала, представленные у пчел сдвинутыми непарными образованиями и заканчивающимися заостренным стилетом салазок Val_2 . По особым выступам на вентральной поверхности салазок, как по рельсам, скользят парные колющие щетинки Val_1 . Проток ядовитого пузырька открывается в основание лукович салазок $Bulb$. В проксимальной части каждой колющей щетинки Val_1 имеются поперечные отростки Val_{1t} , расположенные внутри лукович, и при движении они служат поршнями, проталкивающими секрет через канал, образованный между Val_1 и Val_2 .

При ужалении пчела круто изгибает конец брюшка книзу и наносит удар жалом, в результате чего стержень жала, состоящий из непарного стилета Val_2

и парных колющих щетинок Val₁, погружаясь в покровы тела жертвы. Вслед за этим начинаются поочередные движения колющих щетинок за счет согласованных сокращений мышц m_{18} и m_{17} . При сокращении m_{18} квадратная пластинка TgIX давит на треугольную пластинку

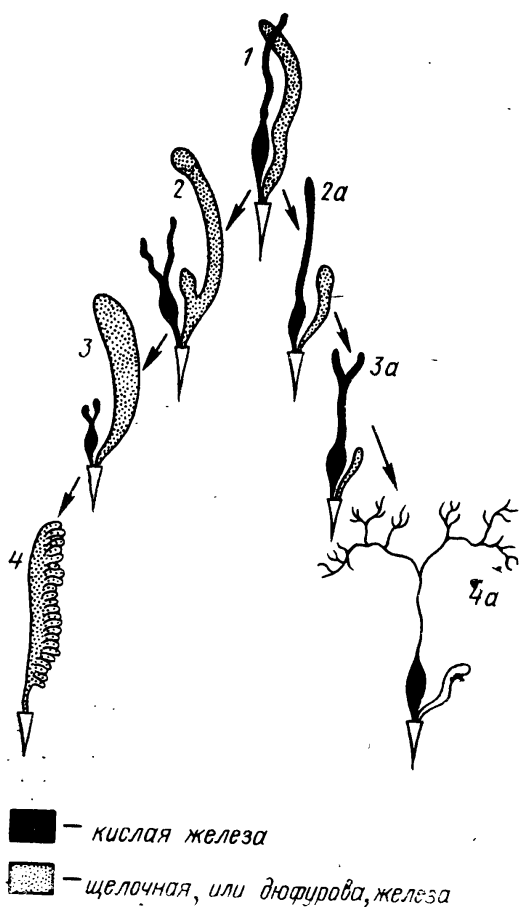


Рис. 36. Эволюция ядовитых желез у перепончатокрылых (по Е. Н. Павловскому, 1963):

1 — мегахила *Megachile sericans*; 2 — галикт *Halictus sexcinctus*; 3 — андрена *Andrena hortorum*; 4 — пчела-подальрич *Podalirius quadrifasciata*; 2a — осмия *Osmia spinulosa*; 3a — пчела медоносная *Apis mellifica*; 4a — шмель *Bombus distinguendus*

жественными ужалениями пчел, а также носить аллергический характер. Аллергические реакции на пчелиный яд наблюдаются у 0,5—2% людей. У сенсibilизированных индивидуумов резкая реакция вплоть до анафилактического шока может развиться в ответ на одно ужаление. Так же как и при ужалениях осами, профилактические меры сводятся к повышению титра иммуноглобулинов G путем иммунизации экстрактом из тела пчел или очищенным ядом. В последнем случае лучшие результаты получаются при использовании не нативного яда, а его нераство-

воток вокруг точки сочленения «b» и тем самым выдвигает колющую щетинку за салазки жала. При сокращении m_{17} пластинка Lam₁ поворачивается вокруг точки «b» в обратную сторону и втягивает колющую щетинку назад. Зазубрины на колющих щетинках фиксируют их в эластичной коже млекопитающих, поэтому сокращение m_{17} ведет не к втягиванию Val₁, а к дальнейшему углублению стилета в кожу. Так, последовательно вонзая правую и левую щетинки и подтягивая в промежутках весь стержень жала, пчела все глубже погружает жало в тело жертвы. Сразу же после ужаления пчела инстинктивно пытается улететь, однако жало вместе с ядовитыми железами и последним ганглием брюшной нервной цепочки остается в коже и продолжает работать автоматически. Пчела, потерявшая жало, погибает. Каков же биологический смысл этого явления? Артемов (1941) считает, что наличие зазубрин на колющих щетинках не может играть решающей роли, так как у общественных ос также имеются зазубрины, на жале, но они не отрывают его при ужалении млекопитающих. По-видимому, легкость, с какой пчела отрывает свой жалящий аппарат, не является примитивным признаком. Скорее это прогрессивное приспособление, позволяющее ценой гибели отдельных особей повысить эффективность ужаления, что является полезным для пчелиной семьи в целом.

Клиника отравления. Оно может протекать в виде интоксикаций, вызванных мно-

римой формы, получаемой при иммобилизации белков яда на высокомолекулярном носителе, например полимеризованном глутаральдегиде. В случае развития тяжелых аллергических состояний применяется противошоковая терапия квалифицированным медицинским персоналом. Множественные ужаления пчелами наблюдаются, как правило, вблизи ульев, когда по тем или иным причинам провоцируется инстинкт защиты гнезда. Не последнюю роль могут играть резкие запахи (духи, одеколон и т. д.), действующие на пчел как аттрактанты. Клиническая картина зависит от количества ужалений, их локализации, функционального состояния организма. Как правило, на первый план выступают местные симптомы: резкая боль, отеки. Последние особенно опасны при поражении слизистых оболочек рта и дыхательных путей, так как могут привести к асфиксии. При попадании массивных доз яда в организм наблюдаются поражения внутренних органов, особенно почек, участвующих в выведении яда и токсических метаболитов из организма. В литературе описаны случаи, когда для восстановления функции почек приходилось применять неоднократный гемодиализ. Первая помощь сводится к удалению жала из кожных покровов; рекомендуется промыть пораженный участок кожи раствором этилового или нашатырного спирта. Хороший эффект дают противогистаминные препараты, однако в тяжелых случаях необходимо обращаться за медицинской помощью.

Химический состав и механизм действия. Общеизвестно, что ужаление даже одной пчелы весьма болезненно, а массовые ужаления (нападение роя и т. д.) могут привести к смертельному исходу. С другой стороны, пчелиный яд, так же как и яд ос, — сильный аллерген, и это еще в большей степени осложняет клиническую картину отравления. Расшифровка химического состава пчелиного яда во многом способствовала пониманию его поражающего действия. Биологически активные вещества, входящие в состав пчелиного яда, принято делить на несколько групп. Первая из них — это белки с ферментативными свойствами, среди которых наибольшее патогенетическое значение имеют фосфолипаза A₂, гиалуронидаза и кислая фосфатаза. Следующую группу составляют токсические полипептиды: мелиттин, апамин, MCD-пептид, тертиапин, секапин. В качестве минорных компонентов присутствуют гистаминсодержащие пента- и тетрапептиды, например прокамин. Третья группа включает биогенные амины — гистамин и, в незначительных количествах, дофамин и норадреналин. Сравнительно недавно в пчелином яде были описаны α-глюкозидаза, фосфомоноэстераза, β-галактозидаза и некоторые другие ферменты. Однако следует учитывать, что ферментный состав яда существенно зависит от способа его получения — электростимуляцией или экстракцией из ядовитых пузырьков. В последнем случае могут быть загрязнения.

Химический состав яда изменяется с возрастом пчелы. Так, наибольшее количество мелиттина секретируется на 10-й день, а гистамина — на 35—40-й день. Уровень гиалуронидазы существ-

венно не меняется в интервале 2—40 дней жизни. Оуен (1979) считает, что наличие механизма секреции мелиттина в первые дни жизни рабочей пчелы отражает ее биологическую специализацию — охрану гнезда от беспозвоночных, так как их ужаление проходит без аутоотмии жала. У пчел-фуражиров на склоне их жизни вырабатывается больше гистамина — аллогенного агента, направленного против позвоночных, так как их ужаление приводит к гибели пчелы. Таким образом, биологическая целесообразность выработки у молодых пчел мелиттина в первые дни жизни позволяет этим особям затем принести пользу в качестве фуражиров, а некоторым из них погибнуть, защищая гнездо.

Фосфолипаза A_2 пчелиного яда состоит из 129 аминокислотных остатков, ее молекулярная масса 14 629. Молекула может быть ковалентно связана с остатками углеводов (глюкозамина или ацетилглюкозамина и маннозы). В молекуле 12 остатков цистеина, однако, отсутствие сульфгидрильных групп указывает на то, что все остатки цистеина взаимосвязаны дисульфидными мостиками.

Содержание фосфолипазы в яде пчелы составляет 12%, это щелочной фермент с pI 10. Фосфолипаза A_2 гидролизует фосфолипиды с образованием цитолитика лизолецитина, который лизирует мембраны многих клеток, в том числе эритроциты, тучные клетки, вызывая соответствующие патологические эффекты. Поэтому фосфолипазу A_2 иногда называют «непрямым» гемолизном. Так же, как и некоторые другие фосфолипазы животных ядов (например, яда кобры), фосфолипаза A_2 пчелиного яда обладает нейротропными свойствами и нарушает процесс высвобождения медиаторов из пресинаптических терминалей. В составе целого яда она действует синергично с цитотоксическими компонентами (например, мелиттином), модифицируя клеточные мембраны.

Гиалуронидаза пчелиного яда по своим свойствам сходна с ферментами, полученными из других источников, однако оптимальный pH для нее лежит в более кислой области (pH 4—5). Фермент катализирует гидролиз гиалуроновой кислоты (компонент основного вещества соединительной ткани), чем способствует распространению других биологически активных веществ яда в организме. Гиалуронидаза пчелиного яда — гликопротеин, в ее состав входят манноза, галактоза и фукоза в соотношении 4:1:1. Углеводная субъединица связана с белком N-гликозидным мостиком через аспарагин и N-ацетилглюкозамин. Молекулярная масса фермента (по разным источникам) 35 000—53 000.

Кислая фосфатаза содержится в пчелином яде в небольшом количестве, но так же, как и фосфолипаза, и гиалуронидаза, играет большую роль в антигенных свойствах яда. Молекулярная масса кислой фосфатазы 49 000.

Мелиттин — основной компонент пчелиного яда, содержание его в целом яде достигает 50%. Это сильный цитолитический полипептид, состоящий из 26 аминокислотных остатков:

NH_2 — Гли-Иле-Гли-Ала-Вал-Лей-Лиз-Вал-Лей-Тре-Тре-Гли-

-Лей-Про-Ала-Лей-Иле-Сер-Трп-Иле-Лиз-Арг-Лиз-Арг-Гли-Гли — $CONH_2$

В нативном яде 90% мелиттина, с молекулярной массой 2840, содержится со свободной NH_2 -группой и 10% в виде N_1 -формил-мелиттина. В растворах с низкой ионной силой он присутствует в виде мономера, в растворах с высокой ионной силой — тетрамера. Амфипатическая структура мелиттина обеспечивает эффективность его взаимодействия с фосфолипидами биомембран. Гидрофобная часть молекулы «заякоревает» ее в липидной мембране, тогда как гидрофильный сегмент остается в липидно-водной фазе. Подобным образом мелиттин взаимодействует с мембранами многих клеток, вызывая широкий спектр физиологических реакций. Среди них наиболее известны прямой гемолиз отмытых эритроцитов, высвобождение гистамина из тучных клеток и др. Модифицирующее действие мелиттина на фосфолипидный матрикс ведет к увеличению текучести мембраны и тем самым изменяет активность мембраносвязанных ферментов, например АТФ-азы эритроцитов, гуанилатциклазы и др. Так, обработка мелиттином микросомальной фракции печени крысы приводит к увеличению активности только мембраносвязанной формы гуанилатциклазы (рис. 37).

Специфика действия мелиттина заключается в том, что в данных методических условиях он практически не оказывал влияния на растворимую форму фермента. Установление этого факта во многом проливает свет на физиологические эффекты мелиттина, поскольку циклические нуклеотиды (α АМФ и α ГМФ) являются теми посредниками, с помощью которых воздействия на мембрану клетки трансформируются в изменение внутриклеточного метаболизма. Физиологические свойства мелиттина во многом определяются своеобразием его химической структуры. У разных видов пчел существуют некоторые различия в первичной структуре мелиттина, однако в целом N-концевая последовательность между позициями 1—20 имеет гидрофобный характер, а C-концевой сегмент между позициями 21—26 — гидрофильный. Молекула мелиттина не имеет серосодержащих аминокислот и, следовательно, лишена дисульфидных связей.

В ряде лабораторий проведен синтез мелиттина, а также изучены основные стадии биосинтеза мелиттина в ядовитой железе пчелы.

MCD-Пептид — пептид, дегранулирующий тучные клетки, состоит из 22 аминокислотных остатков и имеет две дисульфидные

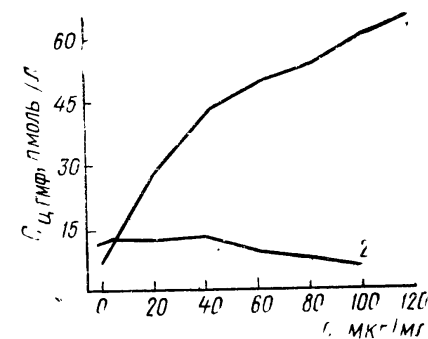
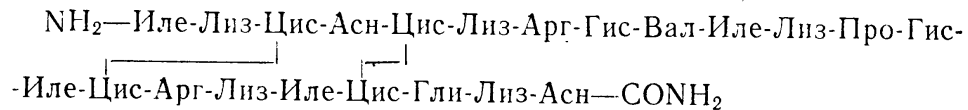


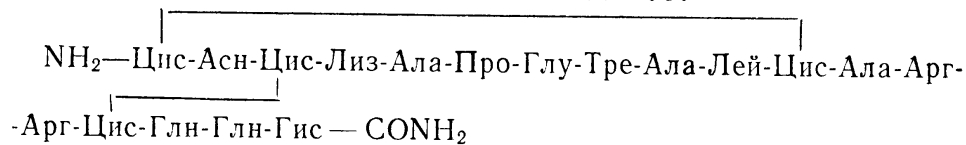
Рис. 37. Влияние мелиттина из яда пчелы *Apis mellifera* на активность гуанилатциклазы в микросомальной фракции (1) и растворимой (2) фракциях печени крысы (по Ладу и Ширу, 1979)

связи. В молекуле 7 основных аминокислот и при рI 12 MCD-пептид в 10—100 раз более активно (на разных объектах), чем мелиттин, высвобождает гистамин из тучных клеток. Последовательность аминокислот в MCD-пептиде имеет следующий вид:



При использовании в дозах больших, чем необходимо для дегрануляции тучных клеток, MCD-пептид оказывает противовоспалительное действие, причем его активность на экспериментальных моделях воспаления превышает в 100 раз действие гидрокортизона. Подобное различие в свойствах молекулы пептида представляет большой интерес. Следует отметить, что противовоспалительное действие пчелиного яда вначале связывали с действием так называемого пептида 401, который после установления его аминокислотной последовательности оказался идентичным MCD-пептиду. Химическая модификация остатков лизина, гистидина и аргинина показала, что они играют различную роль в обеспечении гистаминлибераторного и противовоспалительного действия пептида. Так, дегрануляция тучных клеток связана с активностью остатков лизина, а противовоспалительное действие — с наличием остатков аргинина и лизина.

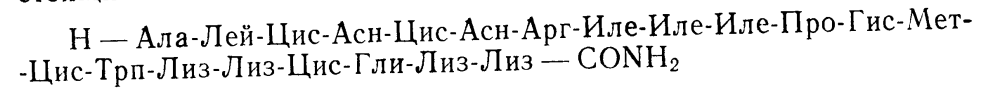
Апамин — октадекапептид пчелиного яда, обладающий нейротропными свойствами. Он, по-видимому, один из самых маленьких полипептидных нейротоксинов природного происхождения. Апамин имеет следующую первичную структуру:



Его биологическая активность определяется остатками аргинина в положениях 13 и 14. Токсичность апамина при внутривенном введении мышам невысока — DL_{50} 4 мг/кг. Однако при введении в желудочки мозга его токсичность может возрасти в 1000—10000 раз. Центральное нейротропное действие апамина выражается в развитии длительного (до 48 ч) тремора, охватывающего произвольную мускулатуру тела. При введении летальных доз смерть наступает в условиях генерализованных судорог, охватывающих и дыхательную мускулатуру. Электрофизиологические наблюдения показали, что апамин вызывает у спинальных кошек увеличение амплитуды моносинаптических разгибательных и полисинаптических сгибательных рефлексов. Вопрос о рецепторных участках апамина в ЦНС до сих пор не разрешен. Известно, что меченый ^{14}C -апамин преимущественно связывается с нервными структурами поясничного отдела спинного мозга. Более убедительные данные были получены при исследовании перифериче-

ских эффектов апамина. Выяснилось, что он избирательно блокирует неадренергическое торможение и гиперполяризующее действие АТФ на гладкомышечные клетки желудочно-кишечного тракта. Первоначально было высказано предположение о влиянии апамина на пуринергические синапсы кишечника, но впоследствии оно было заменено гипотезой о блокировании апамином Ca^{2+} -зависимой калиевой проводимости возбудимой мембраны. Использование меченого ^{125}I -апамина позволило идентифицировать белковый компонент Ca^{2+} -зависимого калиевого канала, молекулярная масса которого за вычетом молекулярной массы апамина составила ~28 000. Участки связывания апамина обнаружены в гепатоцитах, гладкой мускулатуре, но их нет в гигантском аксоне кальмара.

Тертиапин и *секапин* — минорные полипептидные компоненты пчелиного яда, выделение и идентификация которых затрудняются их малым количеством в целом яде. Тем не менее несколькими группам исследователей удалось преодолеть эти трудности и расшифровать структуру этих полипептидов. Тертиапин, по данным Ю. А. Овчинникова и др. (1980), представляет полипептид, состоящий из 21 остатка аминокислот:



По аналогии с апамином и MCD-пептидом расположение дисульфидных связей предполагается между остатками цистеина-3 и -14, -5 и -18. Тертиапин, обладает выраженным пресинаптическим действием на нервно-мышечный препарат лягушки (рис. 38). Уже через 5—10 мин после добавления тертиапина наблюдается снижение частоты МПКП, которое не устраняется отмыванием. Одновременное снижение квантового состава потенциала концевой пластинки, т. е. вызванного нервным импульсом, под влиянием тертиапина было выражено гораздо слабее (рис. 38). Особенностью тертиапина является независимость его пресинаптического действия от содержания кальция в среде. Тертиапин ингибирует Ca^{2+} -связывающий белок кальмодулин, регулирующий активность большого числа Ca^{2+} -зависимых ферментов (например, фосфодиэстеразы). При связывании двух молекул тертиапина с одной молекулой кальмодулина последний полностью теряет способность активировать ферменты. Поскольку кальмодулин участвует в про-

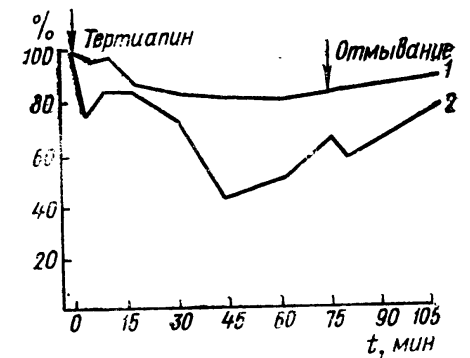


Рис. 38. Влияние тертиапина (5 мкг/мл) из яда пчелы *Apis mellifera* на квантовый состав ПКП (1) и частоту МПКП (2) (по Ю. А. Овчинникову и соавт., 1980):

стрелками показаны моменты добавления в среду тертиапина и его отмывание физиологическим раствором

цессах выделения нейромедиаторов, пресинаптическое блокирующее действие тертиапина может быть связано с ингибированием кальмодулина.

Секапин при введении мышам в дозе 80 мг/кг вызывает седативный эффект, гипотермию и пилоэрекцию.

Среди других минорных компонентов пчелиного яда можно указать гистаминсодержащий пептид *прокамин* — Ала-Гли-Глн-Глн — гистамин. Кроме того, Шкендеров и Кобурова (1977) описали пептидные фракции пчелиного яда, обладающие анальгезирующей активностью, однако их структура не была установлена. *Кардиопен* — компонент пчелиного яда, вызывающий усиление деятельности сердца, химическая природа его окончательно не выяснена.

Фармакология пчелиного яда. Успехи в аналитическом изучении пчелиного яда во многом способствовали прогрессу в понимании его физиологического действия. При системном введении пчелиного яда экспериментальным животным на первый план выступают физиологические реакции, обусловленные действием его основных активных компонентов мелиттина и фосфолипазы А₂. Их действие, как правило, маскирует эффекты минорных компонентов — апамина, тертиапина и др. Поэтому гистаминподобный эффект пчелиного яда выявляется особенно ярко. Обычно противогистаминные препараты блокируют гемодинамические эффекты яда. Однако было бы неверным свести все многообразие реакций организма на пчелиный яд только к гистаминподобным эффектам. Так, пчелиный яд оказывает ганглиоблокирующее действие, в основном обусловленное деполаризующим эффектом мелиттина на мембрану нервных клеток. Нейротропные свойства мелиттина и целого яда проявляются и при непосредственном воздействии на ЦНС — при аппликациях, введениях в ликвор и др. Однако при системном введении яда и мелиттина нарушения в деятельности ЦНС скорее носят вторичный характер и обусловлены гемодинамическими нарушениями. Влияние пчелиного яда на функции сердечно-сосудистой системы — один из наиболее разработанных вопросов его фармакологии. Под его действием резко (на 250%) увеличивается мозговой кровоток, развивающийся на фоне гипотензивной реакции. Эти данные проливают свет на положительный эффект пчелиного яда при гипертонической болезни. При внутривенном введении он заметно увеличивает коронарный кровоток, что в сочетании с антиаритмическим действием объясняет его лечебные свойства при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Болеутоляющее и противовоспалительное действие пчелиного яда во многом связано с эффектами МСД-пептида и активацией гипофизарно-надпочечниковой системы. Дальнейшие исследования показали, что целый яд, апамин и в меньшей степени мелиттин повышают уровень кортикостероидов в крови не только при инъекциях, но и при электрофоретическом введении через кожу. Пчелиный яд и мелиттин обладают хорошо выраженным антикоагулирующим действием, активируют систему фибри-

нолиза и в настоящее время начинают использоваться с клиническими целями для лечения и профилактики болезней, связанных с нарушением процесса свертывания крови (Омаров, 1979). Практический интерес представляют радиопротекторные свойства пчелиного яда, впервые установленные в СССР (Артемов и др., 1975), а затем подтвержденные и в других странах. Предварительное введение животным целого яда, а также мелиттина увеличивало их выживаемость при рентгеновском облучении по сравнению с контрольными животными. Радиозащитное действие яда, очевидно, связано в основном с мелиттином, который угнетает окислительные процессы в облученном организме, стимулирует адаптационные механизмы, увеличивая сопротивляемость и общую неспецифическую резистентность к стрессорным воздействиям.

Апитерапия. Апитерапия, или применение пчелиного яда с лечебными целями, имеет давнюю историю. В настоящее время в нашей стране и за рубежом выпускаются лекарственные препараты на основе пчелиного яда: апифор, апикозан, аписартрон, форалин, вирапин и др. (М. Д. Машковский, 1978). Эти препараты обладают положительным терапевтическим эффектом при ревматических заболеваниях, неспецифических инфекционных полиартритах, заболеваниях периферической нервной системы (радикулиты, ишиалгии), заболеваниях сосудов, некоторых видов тромбозов, эндартериитах, начальных стадиях гипертонической болезни и некоторых других заболеваниях (Алескер, 1964; Орлов и др., 1980). Необходимо помнить, что самолечение препаратами пчелиного яда недопустимо, поскольку существуют и медицинские противопоказания к их применению. В каждом отдельном случае выбор препарата, его дозировка и курс лечения должны определяться врачом с учетом индивидуальных реакций организма больного.

Шмели (Bombidae) — также относятся к пчелиным, однако в отличие от *Apis mellifera* семья шмелей существует только один сезон. Несмотря на то что они составляют около половины всех пчелиных средневропейской зоны, химический состав их яда изучен недостаточно. Имеются данные о присутствии в яде шмелей фосфолипазы А и В, гистамина, ацетилхолина и серотонина, т. е. компонентов, обычно встречаемых в яде перепончатокрылых. В эксперименте на кошках и крысах яд земляного шмеля (*Bombus terrestris*) в дозе 100 мкг/кг при внутривенном введении вызывает гипотензивную реакцию, которая блокируется атропином и димедролом. В более высоких дозах (500 мкг/кг) яд вызывает нарушения в деятельности сердца. На перфузируемом изолированном сердце лягушки показано, что он в концентрациях 10⁻⁸—10⁻⁷ г/мл обладает выраженным кардиотропным действием.

8.2.5. Муравьи (Formicoidea)

Жалоносные муравьи, относящиеся к сем. Mymrmicidae и Poneridae, обладают довольно сильным ядом и в некоторых районах земного шара представляют серьезную эпидемиологическую проб-

лему, в том числе роды *Solenopsis*, *Pogonomirmex*, *Myrmecia*.

Ядовитый аппарат. Ядовитый аппарат жалоносных муравьев построен по схеме, общей для перепончатокрылых. Неветвящиеся кислые железы имеют форму простых трубочек, постепенно суживающихся и впадающих раздельно в ампулу, которая представляет собой большой мускульный резервуар: Щелочная, или дюфурова, крупная железа веретенообразной формы также впадает в ампулу. Жало обычно тонкое и короткое. У муравьев, лишенных жала (например, рода *Formica*), кислые ядовитые железы представлены двумя трубочками, сливающимися перед впадением в ампулу. Щелочная железа массивная, ее проток открывается рядом с выводным протоком ампулы. При сокращении мышечных стенок ампулы ядовитый секрет может выбрасываться на расстояние нескольких сантиметров. Из дюфуровой железы при этом выделяются сигнальные химические вещества, например феромоны тревоги — углеводороды, метилкетоны и др.

Химический состав и механизм действия. Среди биологически активных веществ, входящих в состав яда, в настоящее время идентифицированы органические кислоты (например, муравьиная, уксусная, изовалерьяновая, пропионовая), гетероциклические соединения, полипептиды, ферменты, биогенные амины и некоторые другие соединения.

Под Solenopsis. На юге США кроме трех эндемических видов *S. geminata*, *S. xyloni*, *S. aurea* в настоящее время серьезное внимание уделяют *S. invicta*, *S. richteri*, проникшим сюда из Южной Америки и широко расселившимся за последние 20 лет на побережье Мексиканского залива. (рис. 39).

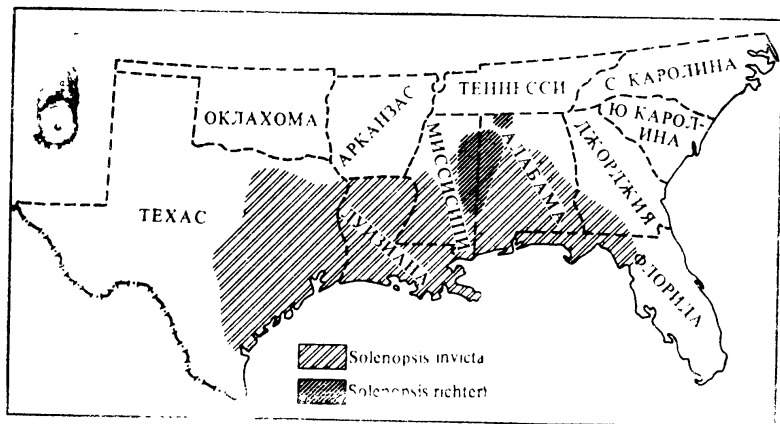


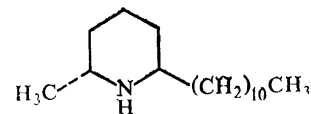
Рис. 39. Распространение муравьев *Solenopsis invicta*, *S. richteri* на юге США (по Джеймсу, 1976)

Ужаления *Solenopsis* наблюдаются довольно часто. Достаточно сказать, что только с апреля по октябрь 1979 г. в штате Джорджия на долю *S. invicta* пришлось 49% (116 человек) всех ужалений перепончатокрылыми. Яд обладает дерматонекротическим действием.

Возникающая после ужаления пустула через несколько дней заживает с образованием рубца. Содержимое пустулы, как правило, стерильно, что связывают с бактерицидными свойствами

яда. Ужаление *Solenopsis* очень часто сопровождается развитием аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока, иногда со смертельным исходом. Тяжесть поражения этим ядом в сочетании с высокой частотой ужалений предопределили интенсивность изучения его химического состава и механизмов токсического действия.

Активным началом яда является транс-2-метил-6-*n*-ундецилпиперидин, названный Макконелом и др. (1970) *соленопсином А*:



Выделенные 2,6-диалкилпиперидины обладают нейротоксическим действием, они блокируют возбуждающее действие ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе. Их блокирующее действие является неконкурентным; видимо, они разобщают связь между воздействием ацетилхолина на рецептор и увеличением ионной проводимости субсинаптической мембраны.

Соленопсин А вызывает высвобождение гистамина из тучных клеток, однако механизм действия его отличен от дегранулирующего эффекта других известных гистаминлибераторов, в том числе соединения 48/80 и MCD-пептида пчелиного яда. Соленопсин А, так же как и детергент Тритон X-100, вызывает высвобождение не только гистамина, но и фермента лактатдегидрогеназы. Все это указывает, что под его действием происходит неспецифическое высвобождение гистамина по литическому механизму.

В последнее время из яда *S. invicta* удалось выделить минорную белковую фракцию, содержание которой не превышало в целом яде 0,1%. Фракционирование этих белков позволило изолировать три иммуноспецифических компонента, с которыми связывают развитие аллергических реакций при ужалениях соленопси-самн.

Под Pogonomirmex. Яд *P. badius* — один из самых токсичных среди насекомых. Его DL₅₀ для мышей при внутривенном введении составляет всего 0,42 мкг/г массы животного. У отравленных мышей наблюдается периферическая вазодилатация, экзофтальм, лакримация, пилоэрекция. Стадия повышенной чувствительности к звуковым раздражениям сменяется фазой депрессии. Развивается цианоз слизистых, дыхание становится затрудненным, нерегулярным. В терминальной фазе на фоне резкого угнетения дыхания наблюдаются клонические судороги и смерть. Паралитическая доза яда *P. badius* для личинок *Sarcophaga* и *Galleria* составила соответственно 58 и 103 мкг/г, т. е. была значительно выше, чем у позвоночных.

Яды *P. badius* и *P. barbatus* обладают сильным видоспецифическим действием. Так, отмытые эритроциты, мыши полностью гемолизуются ядом в концентрации 8 мкг/мл, тогда как для достижения 70% гемолиза эритроцитов быка необходима концент-

рация яда, равная 60 мкг/мл (рис. 40). Из яда *P. barbatus* выделен гемолитический полипептид барбатоллизин, состоящий из 34 аминокислотных остатков, среди которых 6 остатков гистидина. Изoeлектрическая точка барбатоллизина лежит при pH 10, причем барбатоллизин не образует комплекс с гепарином. Этим барбатоллизин существенно отличается от других гемолитических полипептидов насекомых, например меллитина пчелиного яда, в котором нет гистидина и, кроме того, он образует комплексы с гепарином. Комплексообразующие свойства гепарина обычно привлекаются для объяснения различий в токсических дозировках ядов при подкожном и внутривенном (или внутрибрюшинном) введении.

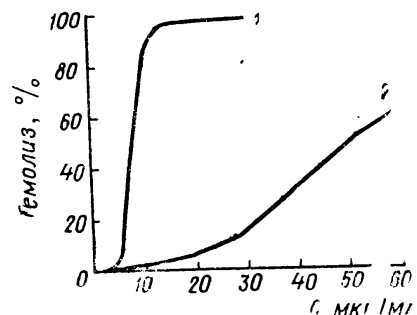


Рис. 40. Гемолитическое действие яда муравья *Pogonomyrmex badius* на отмытые эритроциты мыши (1) и быка (2) (по Шмидту и Блуму, 1978)

Предполагается, что при подкожном введении активные компоненты ядов вызывают дегрануляцию тучных клеток эпидермиса и высвобождение из них гепарина, который в свою очередь инактивирует токсины путем комплексообразования. Так, отношение токсичности при внутривенном и подкожном способах введения составляет для яда гадюки Рассела 50 : 1, для пчелиного яда 20 : 1, для яда муравья *P. badius* 29 : 1. Однако первые два яда инактивируются гепарином, тогда как яд *P. badius* не образует с ним комплекс. В механизме этого явления еще предстоит разобраться.

Яд *P. badius* характеризуется и своеобразным химическим составом. В яде обнаружены фосфолипазы А и В, гиалуронидаза, кислая фосфатаза, несколько эстераз и липаза, не характерная для насекомых. Свободные аминокислоты и гистамин содержатся в низких концентрациях, тогда как серотонин, кининоподобные пептиды, щелочная фосфатаза и протеазы отсутствуют.

Большая токсичность этого яда для позвоночных, возможно, связана с особенностями его биологии. *Pogonomyrmex* живут большими колониями и в отличие от других видов муравьев предпочитают растительную пищу. Поэтому свой яд они в основном используют не для охоты на других беспозвоночных, а для защиты от врагов, среди которых особенно много ящериц и птиц.

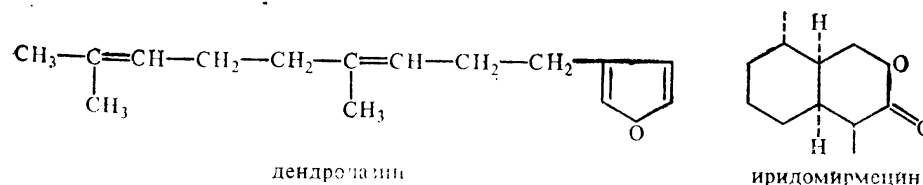
Род *Myrmecia*. Широко распространенный в Южной Австралии муравей-бульдог *M. pyriformis* способен наносить укусы более болезненные, чем пчелы. Кожная реакция характеризуется эритемой, переходящей в отек, ощущениями боли, зуда, удерживающимися иногда в течение нескольких дней.

Химический анализ яда показал наличие в нем гистамина, фосфолипазы А, гиалуронидазы, гистаминлибераторов, гемолизина и фактора, вызывающего сокращение гладкой мускулатуры, но не

кининовой породы. Токсичность яда *M. pyriformis* для мышей составляет 5 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Непосредственно после введения яда животные становились возбужденными и агрессивными, однако уже через 2 мин у 85% мышей наблюдается выраженная депрессия, сохраняющаяся вплоть до момента смерти. Инкубация изолированных гладкомышечных препаратов матки крысы и сосудов уха кролика с ядом *M. pyriformis* вызывает их сокращение, а обработка изолированных тучных клеток крысы ядом приводит к высвобождению из них гистамина.

Другие муравьи. Рассмотренные примеры, естественно, не исчерпывают многообразия форм химической защиты, используемые муравьями. Установление химической структуры того или иного компонента яда еще не гарантирует понимания его биологической роли. С другой стороны, многие биологически активные вещества ядов нуждаются в расшифровке своего строения. Среди муравьев рода *Pseudomyrmex* найдены два фактора, инактивирующих комплемент человека. Один из этих факторов является термолабильным трипсиноподобным ферментом, тогда как второй — полисахарид (или группа полисахаридов), не содержащий липиды и аминокислоты. Полисахаридный фактор включает маннозу, N-ацетилглюкозамин, галактозу, фукозу, N-ацетилгалактозамин и глюкозу. Белковый компонент, очевидно, вызывает деградацию компонентов комплемента, тогда как полисахаридный компонент, видимо, активирует систему комплемента, что приводит к истощению компонентов С2 и С4. Эта антикомлементарная активность яда применялась для облегчения течения ревматоидных артритов.

Широко представлены в ядах муравьев простые органические соединения. Кроме уже упоминавшихся органических кислот и 2,6-диалкилпиперидинов, в ядах обнаружены монотерпены (*Myrmecaria natalensis*), трансдиалкилпирролидины (*Solenopsis punctic*), скатол (*Pheidole falloxx*), 3-этил-2,5-диметилпиперазин (*Atta sexdens*), анабазин (*Aphenogaster fulva*). Большинство из перечисленных соединений уже утратили свое значение как токсины, а используются муравьями в качестве феромонов. В этом плане представляет интерес использование муравьями анабазина в качестве аттрактанта, тогда как у немертин этот алкалоид является нейротоксином (см. гл. 5). Некоторые муравьи секретируют активные инсектициды, например дендролазин из мандибулярных желез *Dendrolasius fuliginosus* или лактон иридомирмецин, выделенный из анальных желез муравья *Iridomyrmex humilis* и обладающий кроме инсектицидного антибиотическим действием:



8.3. ЯД ЖУКОВ (COLEOPTERA)

Жуки, или жесткокрылые, — крупный отряд насекомых, насчитывающий около 250 000 видов, среди которых известны и обладающие ядовитыми свойствами. Токсические вещества, вырабатываемые жуками, используются как средства химической защиты от врагов. У жуков наблюдается довольно широкое разнообразие форм применения токсических веществ, относящихся к разным классам химических соединений. Многие жуки обладают способностью к «кровопрысканию» (нарывники, божьи коровки) — выделению токсичной гемолимфы из отверстий на ногах. Другие (некоторые жужелицы, жуки-бомбардиры) выбрызгивают защитную жидкость из анальных желез. Водоплавающие жуки выделяют из проторакальных и пидигиальных желез секрет, ядовитый для рыб. Наиболее полно, с точки зрения химического состава и механизмов действия, изучены ядовитые вещества нарывников жуков, белковый токсин гемолимфы колорадского жука, а также оригинальный механизм химической защиты жуков-бомбардиров и некоторых других.

8.3.1. Нарывниковые жуки

Хорошо изучены жуки, относящиеся к семейству Staphylinidae (род *Paederus* с многочисленными видами) и к семейству Meloidae (роды *Meloë*, *Mylabris*, *Lytta*, *Epicauta*) (рис. 41).

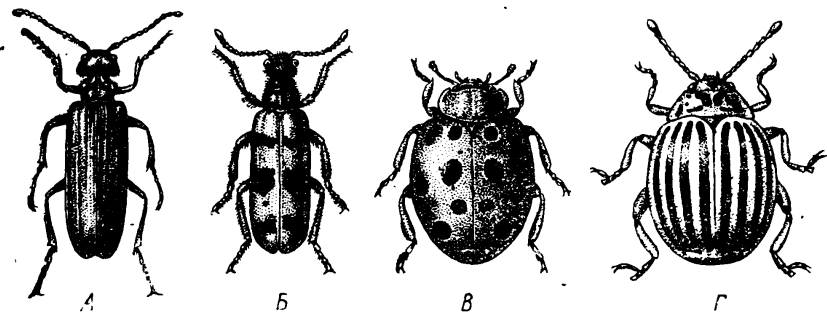


Рис. 41. Представители ядовитых жуков (по Павловскому, 1963):
А — шпанка *Lytta menetriesi*; Б — нарывник *Mylabris calida*; В — божья коровка *Epilachna chrysomelina*; Г — колорадский жук *Leptinotarsa decemlineata*

Клиника отравления. Ядовитые свойства педерусов (*Paederus*), шпанок (*Lytta*, *Epicauta*), маек (*Meloë*), нарывников (*Mylabris*) известны очень давно. Эти жуки не имеют ранящего аппарата, однако при раздавливании на поверхности кожи они вызывают

дерматит. Наиболее часто поражаются открытые части тела — руки, шея, лицо. На месте поражения развивается гиперемия, переходящая в папулезную сыпь, или появляются крупные волдыри. Специфика местных явлений зависит от вида жука. Педерусы вызывают папулезный дерматит, поражающий глубокие слои кожи, с небольшим выделением серозной жидкости. Майки, шпанки, нарывники поражают в основном устья фолликул, вызывая образование папулок с переходом в пустулы и возникновение характерных крупных волдырей (Павловский, 1963).

Отличия в характере поражения кожи послужили основанием для предположения о различной природе токсического начала, которое у нарывниковых жуков получило название кантаридин, а у педерусов — педерин. Оба токсина вырабатываются в половых железах взрослых жуков и разносятся гемолимфой по всему телу. В случае опасности нарывники и педерусы выделяют капельки гемолимфы из отверстий, расположенных между голенями и бедрами ног (так называемое кровопрыскание). Ядовитая гемолимфа защищает нарывников от некоторых врагов, например птиц. Однако многие амфибии, а также ежи используют этих жуков в пищу без вреда для себя.

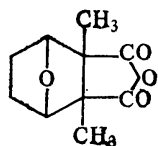
Раньше кантаридин применялся в медицине в составе нарывных пластырей, мазей, порошков, масляных растворов. В связи с высокой токсичностью и частым развитием тяжелых дерматитов в настоящее время практически не употребляется. Педерин в терапевтических целях не используется (Пигулевский, 1975).

Пищевые отравления педерином приводят к развитию энтеритов, в то же время почки поражаются в меньшей степени, чем при отравлении кантаридином. Пигулевский (1975) указывает, что энтериты наиболее часто наблюдались у жителей Маршалльских островов при употреблении пальмового вина, инфицированного педерусами в данном случае (*Paederus sabaesus*). Эпидемии пузырьчатого дерматита, вызываемого этим жуком, отмечались в Нижнем Поволжье, в Бразилии, Алжире, Индии (Павловский, 1963).

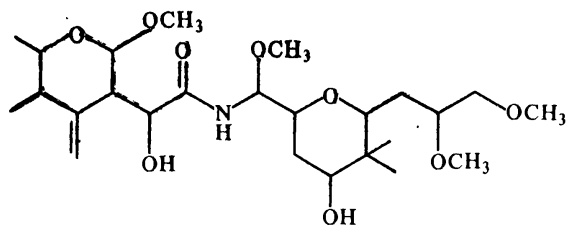
Специфических мер борьбы с отравлениями кантаридином и педерином нет, и лечение носит симптоматический характер. При системном отравлении рекомендуется тщательно очистить желудок и кишечник, после чего применяются назначенные обволакивающие средства. При обширных поражениях кожи волдыри следует вскрыть и продезинфицировать. В тяжелых случаях необходимо немедленно обратиться в медицинское учреждение. Важное значение имеет правильное соблюдение профилактических мер в местностях, где обитают нарывниковые жуки. Лучше всего жуков не брать в руки, а тем более не раздавливать их. При специальных работах необходимо пользоваться перчатками, марлевой маской, очками.

Химический состав и механизм действия.

Химическая природа кантаридина и педерина в настоящее время установлена:



кантаридин



педерин

Синтез кантаридина весьма трудоемок и многостадийен, поэтому его до сих пор получают экстракцией из высушенных нарывниковых жуков. Из 100 г сухих шпанок выход кантаридина составляет 0,3—1,5 г.

Экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что тяжесть поражения кантаридином и педерином при контактно-м способе зависит от состояния барьерных функций кожи. Раны, царапины или увлажнение кожи потом значительно увеличивают всасываемость ядов, что приводит к развитию общих симптомов отравления. Весьма чувствительны к этим токсинам слизистые поверхности носа, губ, языка, конъюнктивы глаз, поражение которых при неосторожном раздавливании жуков может протекать очень тяжело.

Наибольшую опасность представляет попадание кантаридина или педерина (либо целых жуков) в пищеварительный тракт. Интенсивное всасывание яда слизистыми желудочно-кишечного тракта приводит к быстро развивающемуся отравлению, часто со смертельными исходами. На вскрытии отмечается резкая гиперемия слизистых покровов, образование язв и геморрагических очагов. Диффузные очаги поражения наблюдаются в печени и почках — органах, участвующих в детоксикации и выведении ядов из организма. Гломерулонефриты и циститы — типичные последствия отравления кантаридином. Наблюдаемые в ЦНС застойные явления и гиперемия обуславливают у экспериментальных животных нарушения условно-рефлекторной деятельности и развитие параличей. DL_{50} кантаридина для кошек и собак 1 мг/кг. По данным Пигулевского (1975) и других авторов, смертельная доза для человека при приеме внутрь кантаридина 20—30 мг.

8.3.2. Колорадский жук

В 1965 г. энтомологи Иллинойского университета (США), изучая гормональную активность гемолимфы различных насекомых, обнаружили, что гемолимфа колорадского жука *Leptinotarsa decemlineata* (см. рис. 41) обладает токсическими свойствами (достаточно одного микролитра, чтобы убить в течение 1 ч взрослую домашнюю муху). Такой же токсичностью характеризуется только гемолимфа клопа-наземника *Oncopeltus fasciatus* в стадии нимфы и имаго. Гемолимфа других насекомых [например, нимфа *Carausius*

morosus (Orthoptera), личинка *Danaus plexippus* (Lepidoptera), имаго *Tetraopes tetraphthalmus* (Coleoptera)] менее токсична и вызывает гибель мух только через 12—24 ч.

Представляет интерес толерантность различных насекомых к гемолимфе колорадского жука (табл. 16).

Таблица 16. Токсичность гемолимфы колорадского жука для насекомых

Виды	Стадия	Число особей	Число погибших к	
			1 ч	4 ч
<i>Acheta domesticus</i>	Имаго	10	0	10
<i>Periplaneta americana</i>	Нимфа	15	0	12
<i>Oncopeltus fasciatus</i>	Имаго	15	12	15
<i>Galleria mellonella</i>	Личинка	10	8	10
<i>Ostrinia nubilalis</i>	»	10	0	6
<i>Tenebrio molitor</i>	»	10	0	4
<i>Musca domestica</i>	Имаго	20	20	20
<i>Phormia regina</i>	Личинка	10	10	10

Гемолимфа колорадского жука оказалась высокотоксичной и для млекопитающих. Внутривенное введение мышам 5 мкл гемолимфы вызывает смерть животных массой 25 г в течение 48 ч. При увеличении дозы до 50 мкл гибель животных наблюдается в интервале 1—8 ч. Лиофилизированная гемолимфа сохраняет свои токсические свойства. Ее токсичность для мышей составляет 25 мг/кг, а для домашней мухи — 500 мг/кг. Гемолимфы, полученной из 1 личинки колорадского жука, достаточно для гибели 5 мышей. У отравленных животных наблюдается контрактура мышц живота в месте инъекции токсина, прогрессивное снижение двигательной активности и функции внешнего дыхания. Перед смертью развиваются судороги, вращательные движения, сердце останавливается в диастоле. При вскрытии не обнаружено воспалительных явлений в месте введения гемолимфы и во внутренних органах.

Экспериментальная картина отравления крыс гемолимфой колорадского жука имеет некоторые отличия. У животных отмечается прогрессирующее падение температуры тела вплоть до момента смерти. В крови наблюдается повышение гематокрита на 45—70%, вдвое увеличивается концентрация мочевины и значительно возрастает активность аспартатаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы. Существенным является также нарушение электролитного баланса плазмы крови, характеризующегося повышением концентрации K^+ , Ca^{2+} и неорганического фосфора. Симптомы отравления крыс гемолимфой колорадского жука близки к картине анафилактического шока.

Активным началом гемолимфы является белок с молекулярной массой 50 000, получивший название *лептинотарзин*. Он не аккумулируется с пищей, а является естественным белком гемолимфы

колорадского жука. Кроме гемолимфы этот белок содержится в яйцах. Интересно, что лептинотарзин довольно устойчив к действию протеолитических ферментов. В то же время его инкубация с гомогенатом тела колорадского жука полностью инактивировала токсин, что указывает на присутствие у жука детоксицирующей системы, которой, по-видимому, нет у других насекомых.

Изучение нейротоксичных свойств лептинотарзина не выявило специфического участка его действия у насекомых. Однако на нервно-мышечном препарате лягушки было показано его действие на двигательную концевую пластинку.

Лептинотарзин не токсичен для насекомых и млекопитающих при приеме внутрь и, таким образом, не может быть отнесен к типичным токсинам, выполняющим защитную функцию. С другой стороны, имаго и личинка колорадского жука имеют апосематическую окраску, предупреждающую врага о возможной несъедобности. В физиологических и возможных защитных функциях лептинотарзина у колорадского жука еще предстоит разобраться.

8.3.3. Диамфидии

Ядовитые свойства личинки жуков диамфидий *Diamphidia locusta*, *D. nigro-ornata* (Chrysomelidae), обитающих в Африке, были описаны в середине прошлого века многими путешественниками. Бушмены северной части Калагари используют их для приготовления стрельного яда. Выкопанные куколки измельчаются ножом, смешиваются с растертыми семенами растения *Schwarzia madagaseariensis* и соком коры акации. Обработанные такой смесью наконечники стрел сохраняют свою ядовитость в течение 1 года, причем одной стрелы достаточно, чтобы убить взрослого жирафа массой около 500 кг.

Токсин, выделенный из куколок диамфидий, получил название *диамфотоксин*. Он представляет собой одиночную полипептидную цепь с $M_r \sim 60\,000$ и $pI\ 9,5$. Минимальная смертельная доза *диамфотоксина* для мышей составляет 25 $\mu\text{г/г}$ или 0,5 фмоль/л и, таким образом, он является одним из сильнейших природных токсинов. Уже в концентрации $5 \cdot 10^{-11}$ моль/л диамфотоксин вызывает гемолиз отмытых эритроцитов. Эта концентрация соответствует связыванию всего 65 молекул токсина с одним эритроцитом. Гемолитическая реакция, вызываемая диамфотоксином, двухфазная. В первой фазе, не требующей присутствия двухвалентных катионов, происходит связывание токсина с мембраной эритроцита. К собственно гемолитической относится вторая фаза, наступающая в присутствии 1 ммоль/л Ca^{2+} . Механизм гемолитического действия диамфотоксина, по-видимому, связан с образованием каналов в мембране эритроцита для малых ионов, например K^+ , поступление которых внутрь клетки и вызывает гемолиз. Внутрисосудистый гемолиз, наступающий при отравлении диамфотоксином, сопровождается интенсивной гемоглобинурией, развитием нефрита. Прогрессирующая гемолитическая анемия приводит к

динамии животных, резкому падению мышечного тонуса с последующим развитием параличей.

Другие жуки. Феномен «кровопрыскания» токсичной гемолимфы применяют не только нарывные жуки, но и многие другие виды. В ряде случаев он сопровождается апосематической окраской, кроме того, сама гемолимфа не обязательно должна быть токсичной или обладать резким запахом и вкусом. Всем хорошо известные божьи коровки (Coccinellidae) при опасности выделяют из суставов ног капельки ярко окрашенной гемолимфы, имеющей для человека противный вкус, который им придают горькие алкалоиды *адален* и *кокцинеллин*. Водные растворы гемолимфы божьих коровок при инъекциях токсичны для позвоночных и беспозвоночных животных. Однако токсичность кокцинеллина при контактном способе зависит от состояния кожи. Павловский (1963), втирая в кожу человека гомогенат из *Epilachna chrysomelina*, установил, что ярко выраженный дерматит в виде волдыря, окруженного эриматозным венчиком, наблюдается только при предварительном поранении кожи. Процесс продолжается около 12—20 ч с последующим полным выздоровлением. Неповрежденная кожа человека устойчива к действию гемолимфы кокцинеллид. Мариковский (1978) и Барбье (1978) приводят большое число примеров активной защиты жуков от врагов путем выбрызгивания едких или токсичных секретов (например, бензохинонов и толухинонов). Таким способом защищаются чернотелки, жужелицы и др.

Оригинальный механизм защиты от хищников был обнаружен у жуков-плавунцов *Dytiscus*, *Cybister*. Млечная жидкость, выделяемая из отверстий проторакальных желез этих жуков, содержит высокую концентрацию 11-дезоксикортикостерона, являющегося промежуточным продуктом биосинтеза альдостерона — гормона, регулирующего у высших позвоночных животных водно-солевой обмен. У самих жуков 11-дезоксикортикостерон не участвует в гормональной регуляции, а играет защитную роль. У *Cybister* содержание гормона может достигать 1 мг. При попадании в организм естественных врагов плавунцов — крупных рыб, 11-дезоксикортикостерон вызывает усиленное выведение калия и фосфатов и снижает выведение натрия, хлоридов и воды. Точкой приложения гормона является восходящее колено петли Генле в почечных канальцах, где он стимулирует обратное всасывание натрия в обмен на выведение ионов водорода и калия. Попадание 11-дезоксикортикостерона в организм рыбы в больших дозах приводит к быстрому нарушению водно-солевого и осмотического баланса и вызывает у них состояние шока, во время которого у жука есть возможность спастись. В худшем случае ценой гибели отдельной особи повышается вероятность на выживание у данной популяции жуков.

У жуков-вертячек (*Gyrinidae*) из пигидиальных желез выделяется ядовитая для рыб жидкость с резким запахом, активным началом которой является (E,E,E)-3-7-диметил-8,11-дикетододекатриен-2,6,9-аль.

Жуки-бомбардиры (*Brachinus*) являются прекрасным примером использования принципа ферментативного катализа для целей химической защиты. При возникновении опасности жук-бомбардир ловко подворачивает брюшко и из пары отверстий, расположенных на его кончике, выпускает едкую струю, сопровождающуюся звуком резкого хлопка. Брюшко весьма подвижно и жук может провести серию следующих друг за другом «взрывов».

Химические реакции, обеспечивающие «взрывы», были изучены сотрудниками Корнельского университета (США). Каждая железа *Brachinus* является двухкамерной. Во внутренней, большей по размеру камере накапливаются водные растворы пероксида водорода (25%) и гидрохинонов (10%), которые попадают в этот резервуар по протоку специальной железы. В свою очередь резервуар узким протоком, снабженным мускульным сфинктером, соединяется с наружной камерой, сообщающейся с внешней средой. Клетки внутренней камеры секретируют ферменты каталазу и пероксидазу. Порция субстрата (гидрохинона, метилгидрохинона и пероксида водорода) выдавливается из резервуара в наружную камеру, где мгновенно протекает взрывная реакция. Каталаза разлагает пероксид водорода на воду и молекулярный кислород, а пероксидаза окисляет гидрохиноны до соответствующих хинонов:



Под давлением образующихся газов смесь выстреливается в виде аэрозоля при температуре $\sim 100^\circ\text{C}$. Этот весьма эффективный способ защиты не является уникальным, он наблюдается каждый раз, когда используется ферментативный катализ для получения токсического соединения. Можно указать на многообразие *Apheloria*, у которых субстрат и фермент также разделены по разным камерам ядовитого аппарата, вырабатывающего синильную кислоту.

8.4. ЯД ЧЕШУЕКРЫЛЫХ, ИЛИ БАБОЧЕК (LEPIDOPTERA)

Чешуекрылые используют токсические вещества в качестве средств химической защиты от хищников. Ядовитыми могут быть взрослые насекомые, а также их личинки (гусеницы).

Ядовитый аппарат. Несмотря на то что ядовитый аппарат некоторых гусениц снабжен ранящими приспособлениями в виде различного рода заостренных волосков, секрет изливается из них наружу пассивно, так как вырабатывающая яд железистая клетка не имеет мышцы-компрессора. Некоторую роль в выдавливании секрета могут играть активные движения тела гусеницы, защищающейся от врага.

Как правило, ядовитая железистая клетка расположена в эпителии и прижимается к специальному волоску. Такие волоски всегда поперечны и заполнены ядовитым секретом. Изучение ультраструктуры ядовитых волосков гусеницы *Parasa consocia* с помощью сканирующей электронной микроскопии показало, что на острие волоска отверстия нет. Заостренный кончик волоска очень тонок и легко обламывается, в результате чего ядовитый секрет изливается наружу (рис. 42).

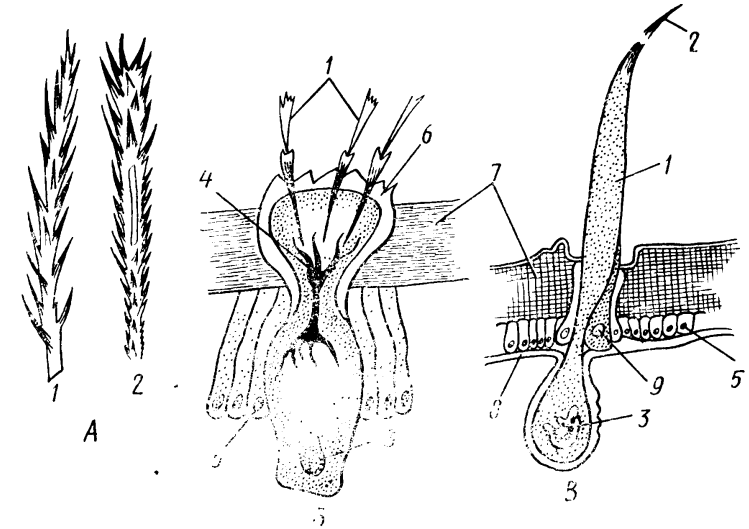


Рис. 42. Ядовитые волоски чешуекрылых (по Шванвичу, 1949): А — волоски златогуски *Nygmia chrysoorrhoea*: 1 — защитный; 2 — ядовитый; В — ядовитые волоски и железы *Nygmia phaeorrhoea*, В — схема строения ядовитого волоска; 1 — ядовитый волосок; 2 — обламывающийся кончик; 3 — ядообразующая клетка; 4 — внутриклеточные ядовитые каналы; 5 — гиподерма; 6 — сосочек; 7 — эндокутикула; 8 — базальная мембрана; 9 — трихогенная клетка

Однако у некоторых гусениц, например *Megalopyge*, канал волоска имеет отверстие на верхушке, закрытое пробочкой (Пигулевский, 1975). У златогуски (*Euproctis*) волоски имеют форму зазубренных стрелок и погружены острыми концами в резервуар железистой клетки. В каждой клетке находится от трех до двенадцати волосков, а железы образуют большие скопления на спинных бугорках гусеницы. Волоски очень малы, легко выпадают из желез, попадают на кожу человека, в глаза, дыхательные пути и т. д.

У некоторых гусениц бабочек имеются ядовитые кожные железы, выделяющие свой секрет наружу. Эти железы могут быть расположены на брюшной стороне переднегруды. У гарпии железа имеет мышечную оболочку и способна выбрызгивать свой секрет на некоторое расстояние. У *Euproctis* имеются абдоминальные железы в виде выворачивающихся бугорков, часто ярко окрашенные. С этими бугорками связаны версоновские железы, выделяющие при раздражении едкий секрет.

Клиника отравления. Клиническая картина отравления зависит от токсичности данного вида гусениц, а также интенсивности поражения, связанного с количеством внедрившихся волосков, и, наконец, от локализации их проникновения. Как правило, поражаются открытые части тела: лицо, шея, руки. Более серьезные страдания причиняют волоски, попавшие в глаз. Отмечены также случаи попадания ядовитых волосков в пищеварительный тракт и дыхательные пути. Дерматиты и конъюнктивиты — наиболее характерные симптомы поражений чешуекрылыми. Эти отравления

носят как случайный, так и профессиональный характер (у садовых рабочих, а также при разведении шелковичных червей). Как правило, поражение ядом чешуекрылых проходит для человека без серьезных последствий. Однако в некоторых случаях, например при поражении ядом гусеницы *Megalopyge urens* в Уругвае, кроме очень сильной местной боли развиваются иногда и симптомы общей интоксикации, выражающиеся в возбуждении, появлении страха смерти, брадикардии, диспноэ, судорог и рвоты.

Лечение отравлений носит симптоматический характер — карбонат натрия, хлорид кальция, антигистаминные препараты. Профилактические мероприятия заключаются в защите наиболее легко уязвимых частей тела (лица, шеи, рук) от попадания волосков гусениц. Для этого используют спецодежду, очки, сетки, перчатки. Целесообразно оповещать население о массовом выплоде шелкопряда, чтобы избежать посещений опасных участков леса.

Химический состав и механизм действия. По своему происхождению токсические вещества чешуекрылых можно разделить на две категории: первая группа — соединения растительного происхождения, накапливающиеся в тканях личинок и имаго без структурных изменений (дигиталис, пирролизидиновые алкалоиды), либо метаболизирующие в организме насекомых (метилазоксиметанол, дериваты пирролизидиновых алкалоидов); вторая группа — вещества, секретиромые насекомыми в разные фазы их жизненного цикла; HCN, β, β -диметилакрилилхолин, токсические белки и др.

Таким образом, среди чешуекрылых встречаются как первично-ядовитые, так и вторично-ядовитые.

Первично-ядовитые чешуекрылые. Для зоотоксинологии особый интерес имеют вещества, синтезируемые в организме первично-ядовитых насекомых. Изучение их химической природы и механизмов действия во многом способствовало пониманию патогенеза поражений, вызываемых чешуекрылыми.

Одним из характерных компонентов ядовитого секрета гусениц является гистамин, обнаруженный тонкослойной хроматографией у *Parasa consocia* и *Euproctis subflava*. Эффективность противогистаминных препаратов при поражении ядовитыми волосками гусеницы соснового походного шелкопряда *Thaumetopoea pityocampa*, обычной для Средиземноморья, также указывает на присутствие гистамина. Большое содержание гистамина обнаружено у бабочек *Callimorpha* (до 750 мг/г). А у бабочек-пестрянок *Zygaena* кроме гистамина имеется синильная кислота, чем объясняется высокая токсичность экстрактов из тела пестрянок для мышей.

При сравнительном анализе химического состава секрета ядовитых волосков *Euproctis subflava* (Япония) и *E. chrysorrhoea* (Нидерланды) были обнаружены белки с молекулярной массой от 32 000 до 96 000, обладающие протеолитической и эстеролитической активностью. Интересно, что в яде *E. chrysorrhoea* преобладала трипсиноподобная активность, тогда как для яда *E. subflava* было характерно химотрипсиноподобное действие. В обоих ядах обна-

ружена фосфолипазная активность, которая в 50—100 раз выше у *E. chrysorrhoea*. Особый интерес вызывает кининлибераторное действие яда *Euproctis*, очевидно связанное с его калликреиноподобным действием. Высвобождение кининов под действием яда может быть одним из основных патогенных факторов, вызывающих кожную реакцию при контакте с ядовитым волоском.

Хроматографическое разделение яда *Parasa consocia* на высоко- и низкомолекулярные белковые фракции показало наличие в них компонентов, вызывающих сильную боль и сокращение гладкой мускулатуры у экспериментальных животных. Для низкомолекулярной фракции этот компонент, возможно, идентичен брадикинину. Химическое изучение яда гусеницы *M. urens* обычной в феврале и марте для юга Уругвая показало, что он обладает аллогенной, протеазной и гемолитической активностью. Чувствительность эритроцитов разных видов животных к яду *M. urens* падает в ряду человек, собака, крыса.

Полипептидные токсины обнаружены у чешуекрылых и на стадии имаго, в частности, у бабочки медведицы кая *Arctia caya* (рис. 43). Из брюшка самок английские исследователи (Ротшильд

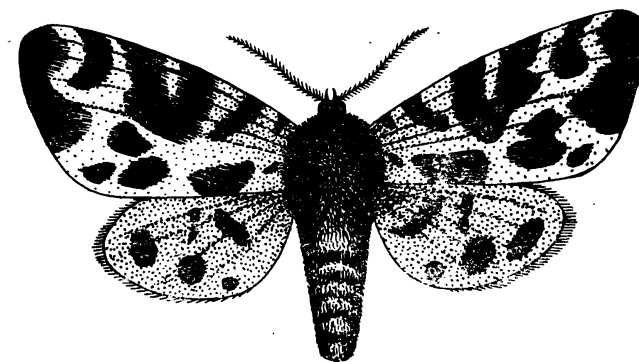


Рис. 43. Бабочка медведица кая *Arctia caya*

и др., 1979) выделили полипептид с молекулярной массой 1000, названный авторами *кайин*. Он в концентрации 1 мг/мл вызывает необратимую контрактуру нервно-мышечных препаратов саранчи (рис. 44, А), таракана и бабочки-капустницы, сопровождающуюся деполяризацией мышечной мембраны (рис. 44, В) и угнетением ПКП (рис. 44, В). При 5-минутной экспозиции кайин вызывает ультраструктурные нарушения саркоплазматического ретикулума и митохондрий мышц саранчи и эндоплазматического ретикулума слюнных желез мух *Calliphora*. В бескальциевой среде кайин неактивен, но добавление Ca^{2+} в раствор сразу же приводит к сокращению мышцы. Следует отметить, что структурные изменения, вызываемые кайином, имели место и в бескальциевой среде.

Кайин оказался токсичным и для млекопитающих. Так, внутрибрюшинное введение кайина мышам в дозе, эквивалентной вытяжке, полученной из 0,05—0,1 брюшка, вызывает через 1—2 мин остановку дыхания, судороги, смерть. Введение этого соединения

кошкам приводит к разрыву тахикардии, апноэ и двухфазному изменению АД. Существенной характеристикой токсина является отсутствие его действия на нервно-мышечный препарат амфибий, синаптическая передача которых имеет отличия от членистоногих по чувствительности к экстраклеточному Ca^{2+} , а также по химиз-

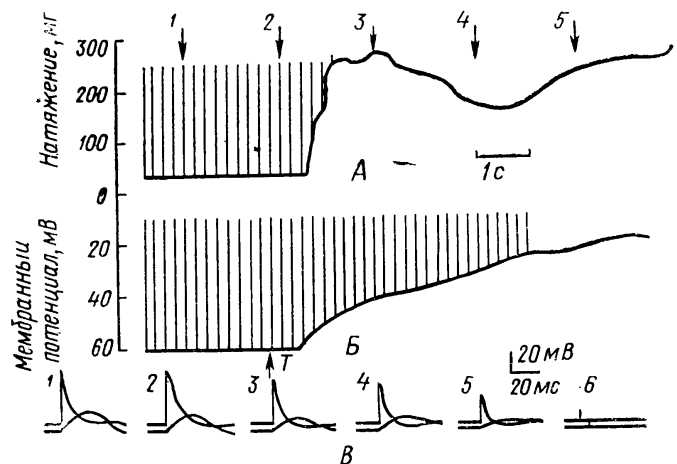
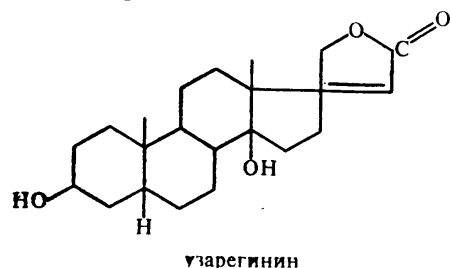


Рис. 44. Влияние активного гомогената (1 мг/мл) из бабочки кан *Arctia caja* на нервно-мышечный препарат саранчи (по Ротшильд и соавт., 1979):

на А стрелками отмечены моменты регистрации, соответствующие записям ПКП 1-5 на В, Т — момент введения токсина

му медиаторов. У членистоногих, как известно, развита глутаматергическая синаптическая передача. Поэтому в механизме действия кайина можно выделить по крайней мере два аспекта: первый — это возможная функция как кальциевого ионофора и второй — действие, аналогичное медиаторам беспозвоночных.

Вторично-ядовитые чешуекрылые. Среди них укажем бабочек данаид (*Danais chrisippus*). Исследование экстрактов, полученных из взрослых особей (самцов и самок), и яиц, собранных на о. Тринидад и во Флориде, показало, что данаиды содержат кардиотропные вещества группы карденолидов. В экстракте было обнаружено, по крайней мере, 10 индивидуальных карденолидов, пять из которых были идентифицированы как *калотоксин*, *калотропин*, *калактин*, *калотропагенин* и *узарегинин* — вещества, токсичные для птиц — естественных врагов данаид:



Узарегинин является минорным компонентом, тогда как первые четыре соединения встречаются в больших количествах. В 50 яйцах *D. chrisippus* общей массой 8 мг суммарное количество карденолидов составляет 0,012 мг. Поскольку аналогичные соединения были обнаружены в млечном соке растений *Calotropis procera* и *Asclepias curassavica*, которыми питаются данаиды, был сделан вывод, что эти токсины-карденолиды накапливаются в их организме по пищевой цепи. Приспособительный характер этого явления очевиден. Однако имеются примеры и специального синтеза карденолидов с защитными целями, например в кожных железах жаб (см. гл. 11).

Резюмируя рассмотрение токсинов чешуекрылых, отметим, что среди них представлены различные классы органических соединений, которые или накапливаются в организме с пищей, или присущи данному виду насекомых. Среди физиологически активных метаболитов уже описаны соединения с высокой степенью избирательного действия (например, кайин). Пока число их невелико, однако можно ожидать, что токсикологическое изучение чешуекрылых принесет новые открытия.

8.5. НАСЕКОМЫЕ С ЯДОВИТЫМ РОТОВЫМ АППАРАТОМ

Ядовитые насекомые, относящиеся к этой группе, лишены жалящего аппарата; ядовитый секрет в тело своих жертв они вводят во время укуса. Как правило, ядовитыми свойствами в этом случае обладает секрет слюнных желез, с помощью которого насекомые не только парализуют жертву, но и подвергают ее предварительному биохимическому перевариванию. Провести четкую границу между токсическими и пищеварительными компонентами слюны не всегда удается. В определенной степени такое разграничение имеет искусственный характер, поскольку наблюдается выраженный синергизм между различными составными частями секрета слюнных желез. Так, гидролитические ферменты облегчают доступ токсинов к клеткам-мишеням, тогда как цитотоксины, модифицируя клеточные мембраны, облегчают их гидролиз ферментами. Выработка ядовитого секрета слюнными железами или их гомологами известна и у других животных, она достигает высшей специализации у змей. Предметом нашего рассмотрения являются некоторые представители отрядов Diptera, Hemiptera и Neuroptera, для которых в настоящее время имеются сведения о токсических свойствах их слюнных желез.

8.5.1. Отряд Двукрылые (Diptera)

У двукрылых ядовитость секрета слюнных желез наиболее развита на личиночной стадии развития.

Личинки грибных комаров (сем. Mucetophilidae), относящиеся к родам *Platyura*, *Ceroplatus*, *Macrocera*, способны быстро пара-

лизовать свои жертвы, попавшие в их липкую паутину. Личинки обычно развиваются в грибах или на грибах, а также под корой, во влажной сырой древесине. Химический анализ секрета *Platyura* показал присутствие в нем высокого содержания (0,15%) щавелевой кислоты с рН 1,8, которая токсична для многих насекомых, в то время как сами *Platyura* к ней устойчивы.

Паралитический токсин обнаружен у личинки третьего возраста *Tetanocera plebia* и *T. elata* (Sciomyzidae). Личинки этих двукрылых обитают преимущественно между растениями на поверхности воды стоячих или медленно текущих водоемов. Объектом питания некоторых из них служат слизи. Экстракт из слюнных желез *T. plebia* вызывает у слизней блок нервно-мышечного проведения с педального нерва на *m. longitudinalis*. Обратимый характер действия этого токсина указывает, что он не является пищеварительным компонентом.

Другой пример паралитических токсинов, лишенных пищеварительной активности, находим у личинок ктырей (Asilidae). Введение мышам содержимого четырех слюнных желез *Philonicus dorsiger* вызывает пилоэрекцию, нарушение дыхания и смерть. Насекомые, в частности саранча *Locusta migratoria*, более чувствительны к яду *P. dorsiger*. Для получения обратимого паралича достаточно ввести саранче всего 0,08—0,25 содержимого железы. Личинки ктырей ведут хищнический образ жизни, охотясь в почве или разлагающейся древесине на личинок различных жуков (долгоносиков, чернотелок, хрущей и др.).

Укусы личинок слепней (Tabanidae) могут вызывать боль, сравнимую с ужалением пчелой. В некоторых районах Японии укусы *Tabanus* и *Chrysopus* на рисовых плантациях имеют эпидемиологическое значение по своей массовости. Боль в месте укуса удерживается от 10 мин до 2 дн. На коже возникает эритема (до 75 мм в диаметре), близлежащие лимфатические узлы опухают, ощущается сильный зуд. У беспозвоночных яд Tabanidae вызывает быстрый паралич.

8.5.2. Клопы, или полужесткокрылые (Hemiptera)

Биология клопов чрезвычайно разнообразна. Имеются наземные виды, надводные и водные, многие из которых хищники. Ротовой аппарат клопов колюще-сосущего типа, хорошо приспособленный для введения ядовитой слюны в тело жертвы.

Гигантские водяные клопы сем. Belostomatidae — хорошо известные хищники, некоторые, имеющие большие размеры (до 10 см), нападают даже на рыб. Клопы *Lethocerus cordofanus* вводят секрет слюнных желез в тело жертвы с помощью хоботка. Через 10—15 мин внутренности жертвы разжижаются и клоп легко высасывает содержимое. Подобный механизм действия слюны, очевидно, должен обеспечиваться наличием гидролитических ферментов. Действительно, в экстракте из слюнных желез *L. cor-*

dofanus была обнаружена протеолитическая активность, причем скорость расщепления казеина протеазами слюны клопа не уступала по своей эффективности трипсину. Кроме протеолитической секрет слюнных желез обладал гиалуронидазной, нуклеазной, фосфатазной и эстеразной активностью. Слюна другого вида *L. delapontei* быстро и обратимо парализовала лягушек и вызывала нарушение координации у гуппи при добавлении в воду секрета, содержащегося в одной железе на 700 мл воды.

Выраженными ядовитыми свойствами обладает и слюна клопов сем. Reduviidae. Они активно охотятся за различными насекомыми. Токсичная слюна большого клопа-редувия *Platymeris rhadamantus* быстро парализует неконспецифичных насекомых. Для таракана *Periplaneta americana* токсичность слюны *Platymeris* составляет 10,25 мг/кг.

Свежеполученный секрет слюнных желез имеет рН 6,6—6,8 и при электрофорезе дает 6—8 белковых полос. По крайней мере три из них обладают протеолитической активностью с оптимумом при рН 8,2. Эти протеиназы, видимо, не серинового типа, так как соевый ингибитор трипсина оказывает на них незначительное действие. Ядовитый секрет обладает гиалуронидазной и слабой фосфолипазной активностью.

Другим клопом-редувием, биохимические характеристики яда которого известны, является *Holotrichius innesi*. Укуса одного клопа достаточно, чтобы убить мыш, при этом DL₅₀ ядовитого секрета при внутривенном введении мышам составляет 1 мг/кг. Яд обладает желатиназной, эстеразной и гиалуронидазной активностью, но лишен фосфолипазы. Ацетилхолин, гистамин также не обнаружены. Яд обратимо блокирует нервно-мышечную передачу, однако нейротоксический компонент его неидентифицирован. Гемолитическое действие яда связано с термостабильным гемолизинном, вызывающим «прямой» гемолиз отмытых эритроцитов, что говорит об отсутствии фосфолипазной активности. Болезненные укусы наносят клопы *Triatoma*, слюна которых может приводить к аллергическим реакциям у человека.

Весьма болезненные уколы наносят клопы, относящиеся к сем. Nepidae, например водяной скорпион (*Nepa cinerea*), и сем. Notonectidae — гладыш (*Notonecta glauca*). Паралитическим действием на сердце таракана обладает яд клопа *Naucoris cimicoides* (Naucoridae), однако сведения о химическом составе слюны этих клопов весьма скудны.

8.5.3. Сетчатокрылые (Neuroptera)

Хищные личинки сетчатокрылых выпрыскивают в тело жертвы пищеварительные соки, содержащие в некоторых случаях сильные паралитические токсины. Личинки осмилов (Osmylidae) способны в течение 10 с парализовать личинку хирономид гораздо больших размеров, чем сам хищник.

Личинки муравьиных львов (Myrmeleontidae), например *Euroleon*, обездвиживают свою жертву в течение 2—4 мин. Личинки пальпары (*Palpares libelluloides*), относящиеся к этому же семейству, способны справиться с таким крупным и сильным жуком, как, например, волосатый хрущ (*Anoxia pilosa*).

Тропические и субтропические виды аскалофов (*Ascalaphidae*), например *Utulodes mexicanus*, продуцируют яд, парализующий крупного таракана всего за 1 с. В отличие от Hemiptera у сетчатокрылых более токсичными являются экстракты не головной, а торакальной части тела, что связывают с выработкой токсина не в слюнных, а в пищеварительных железах этих насекомых.

8.6. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МНОГОНОЖЕК

Класс Myriapoda включает 4 подкласса, из которых лишь Chilopoda (губоногие) и Diplopoda (двупарноногие) представляют интерес для токсинологии.

Все многоногие ведут скрытый образ жизни. Они, за редким исключением, очень чувствительны к влажности и избегают прямых солнечных лучей. Поэтому в дневные часы обычно прячутся в различного рода убежищах (в почве, под камнями, под опавшими листьями, корой деревьев и т. д.), а ночью становятся активными. Распространены многоногие очень широко, встречаясь во всех зонах, кроме тундры, как в Старом, так и в Новом Свете.

Ядовитый аппарат. У губоногих он представлен ногочелюстями. Каждая ногочелюсть губоногих состоит из шести члеников, последний из которых заострен и когтевидно изогнут внутрь (рис. 45). На поверхности его заметны продольные бороздки со слегка возвышенными краями. Внутри этого членика проходит тонкий канал ядовитой железы, которая лежит в этом и отчасти в предыдущем членике, заходя у некоторых видов и в основной членик (сколопендры). Канал открывается на конце когтевидного членика маленьким отверстием. Ядовитая железа имеет вид беловатых мешочков, состоящих из железистых альвеол, располагающихся радиально и открывающихся в общий проток. Снаружи железа покрыта мышечной и соединительной тканью.

Для получения яда применяют метод электростимуляции либо экстрагируют из гомогената изолированных ногочелюстей.

Двупарноногие многоножки не имеют ядовитых ногочелюстей. Диплоподы малоподвижны и, будучи потревожены, свертываются спиралью в брюшную сторону, что является у них средством защиты. Одновременно с этим из многочисленных отверстий, расположенных по бокам всех брюшных сегментов, за исключением первого (пятый по счету туловищный сегмент), изливается наружу секрет ядовитых желез, обладающих характерным запахом. В каждом сегменте ядовитые железы мешковидной формы. Выводной проток открывается в ампулу, которая представляет собой результат впячивания наружных покровов внутрь сегмента. Передний конец ампулы открывается отверстием на боковой поверхности сегмента.

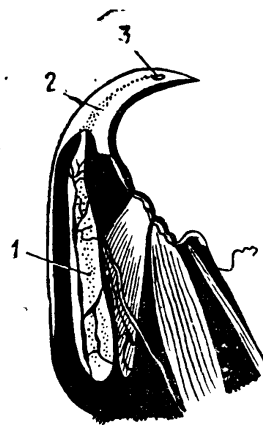


Рис. 45. Схема строения ногочелюсти сколопендры (по Физали, 1922): 1 — ядовитая железа; 2 — ядовитый проток; 3 — отверстие протока

8.7. ЯД МНОГОНОЖЕК

8.7.1. Подкласс Губоногие (*Chilopoda*)

Хищные многоножки, которые схватывают и умерщвляют свою добычу с помощью сильно развитых ногочелюстей.

Клиника отравления. Наиболее опасны для человека, безусловно, крупные тропические виды многоножек. Так, укус гигантской цейлонской сколопендры *Scolopendra moristans*, достигающей в длину до 30 см, вызывает у человека сильную боль, иррадирующую от места укуса по конечностям, и опухоль, возникающие через 30—60 мин и удерживающиеся в течение 5—7 дн. В тяжелых случаях может иметь место некроз тканей в месте укуса. Отравление иногда сопровождается рвотой, кожной сыпью, волдырями, лимфангоитом и лимфаденитом. Некоторые авторы описывали мышечные контрактуры, парезы и параличи, а также нарушения в деятельности сердца, возникающие после укуса сколопендрами.

Химический состав и механизм действия. Химическая природа яда сколопендры изучена крайне недостаточно. В яде идентифицированы ацетилхолин и биологически активные амины — гистамин, серотонин. Имеется указание на присутствие в нем ряда ферментов, в том числе протеолитических.

Экспериментальное изучение биологической активности яда сколопендры показало довольно существенные различия в их токсичности. Так, яд крымской сколопендры *Scolopendra cingulata* при внутрибрюшинном введении белым мышам имел DL₅₀ 22,5 мг/кг, тогда как яд *S. aral caspia* вызывал смерть у мышей в гораздо больших дозах — 300 мг/кг. Картина интоксикации ядом сколопендры характеризуется угнетением двигательной активности, депрессией. Наблюдается усиление саливации, сужение зрачка, фибриллярное подергивание отдельных групп мышц, затруднение дыхания и в итоге — смерть.

В сублетальных дозах яд сколопендры *S. aral caspia* пролонгирует действие снотворных веществ у мышей и нарушает условно-рефлекторную деятельность крыс, что указывает на поражение функций ЦНС.

Беспозвоночные животные весьма чувствительны к яду сколопендры. При естественном укусе яда *S. cingulata* наблюдается быстрая гибель саранчовых, жесткокрылых, чешуекрылых, паукообразных и др. Интраторакальное введение яда этой многоножки тараканам *Nauphaeta cinerea* в дозах 30—100 мкг/100 г массы тела приводит к нарушению координации движений, выраженной контрактуре конечностей с последующим развитием паралича.

Среди системных эффектов яда сколопендры *S. moristans* следует указать сильную гипергликемию. Повышение содержания в крови глюкозы, вызванное ядом, обусловлено усилением гликогенолиза в печени и мышцах (рис. 46). Гипергликемическое действие яда может быть связано с присутствующим в нем серотони-

ном. Последний, как известно, усиливает высвобождение адреналина из надпочечников, который, в свою очередь, запускает механизм распада гликогена и, как следствие этого, приводит к повышению уровня глюкозы в крови.

Для понимания механизмов действия яда сколопендры представляют интерес эксперименты, проведенные на препаратах изо-

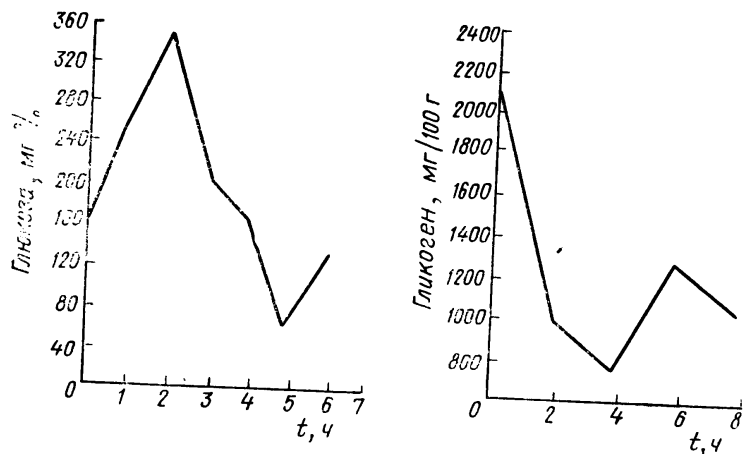


Рис. 46. Влияние экстракта ядовитых желез сколопендры *Scolopendra moristans* на уровень глюкозы в крови и гликогена в печени крысы (по Мохамеду и соавт., 1980)

лированных органов. Так, яд *S. cingylata* в концентрациях 10^{-6} — 10^{-5} г/мл вызывает положительный инотропный эффект на изолированном сердце лягушки, увеличивая амплитуду сокращений на 28%. Эффект кратковременный (до 1 мин) и сменяется нормализацией сокращений сердца. При увеличении концентрации яда (до 10^{-4} г/мл) наблюдается угнетение амплитуды и частоты сокращений сердца, вплоть до полной остановки. Сходным действием на изолированное сердце жабы обладает яд *S. moristans*. Фармакологический анализ действия яда показывает, что его угнетающий эффект блокируется предварительным введением атропина или ципрогептадина, ингибирующих соответственно действие ацетилхолина и серотонина. Холинергические и серотонинергические механизмы действия яда продемонстрированы и на изолированных гладкомышечных препаратах кишки кролика и матки крысы. Эти эффекты могут быть объяснены действием ацетилхолина и серотонина, содержащихся в яде, либо в результате аутофармакологических реакций. В пользу последнего предположения говорят и электрофизиологические данные о влиянии яда *S. cingylata* на синаптическую передачу в цервикальных ганглиях таракана *Pleuroplax americana*. Яд стимулирует начальное высвобождение ацетилхолина из пресинаптических терминалей (фаза деполяризации) с последующим истощением его запасов и блоком синаптической передачи на фоне фазы реполяризации в результате фер-

ментативного гидролиза ацетилхолина ацетилхолинэстеразой ганглия.

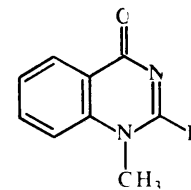
Таким образом, физиологические эффекты яда сколопендры связаны как с действием ацетилхолина, серотонина и других биологически активных веществ, присутствующих в яде, так и с воздействием токсических компонентов яда на процессы синаптической передачи.

8.7.2. Подкласс Двупарноногие (Diplopoda)

Двупарноногие многоножки относятся к невооруженным активно-ядовитым животным.

Химический состав и механизм действия. Химические вещества, используемые диплоподами для защиты, весьма разнообразны. Некоторые из них выделяют бензохиноны — исключительно ядовитую группу соединений, пары которых вызывают сильное раздражение кожи лица (особенно подвержены действию бензохинонов глаза). Токсическое действие хинонов во многом объясняется легкостью их взаимодействия с аминокруппами белков. Есть многоножки, вырабатывающие *n*-креозол, резкий запах которого действует отпугивающе на хищников, другие хранят в своих железах камфароподобные соединения, также характеризующиеся сильным запахом и раздражающим действием.

Небольшие многоножки *Glomeris maraginata* защищаются от пауков с помощью 1,2-диалкин-4(3H)-хинозаминнов, которые парализуют хищников. При раздражении многоножка свертывается клубком, выделяет капельки липкой ядовитой жидкости, активные начала которой были названы *гломерин* и *гомогломерин*:

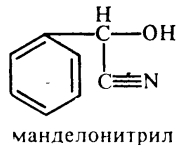


гломерин (R=CH₃)
гомогломерин (R=CH₂CH₃)

Особый интерес представляют многоножки, использующие для защиты синильную кислоту. Распространенное мнение о том, что в железах хранится свободная синильная кислота, было опровергнуто исследованиями ученых Корнельского университета в США, которые изучали химический состав и механизм выделения секрета диплоподы *Apheloria corrugata*, имеющего резкий запах горького миндаля. Ее ядовитая железа в отличие от большинства других диплопод является двухкамерной. Большая из камер представляет собой тонкостенный мешок и содержит секрет. Маленькая — наполнена жидким веществом и находится между большой камерой и выпускным отверстием. Между камерами имеется мускульный

Глава 9 | ЯДОВИТЫЕ ИГЛОКОЖИЕ (ECHIDERMATA)

сфинктер, препятствующий произвольному смешиванию содержимого большой и малой камер. При возбуждении одновременно происходит сжатие большой камеры и открывание сфинктера. Секрет большой камеры поступает в малую, их содержимое перемешивается, и смесь через выпускные поры поступает наружу. Размеры камер невелики и даже большая из них содержит всего около 1 мкл секрета. Химический анализ показал, что реакцию на синильную кислоту дает только смесь содержимого камер, но не их секреты в отдельности. Следует подчеркнуть, что процесс выделения паров синильной кислоты при раздражении многоножки длится в течение нескольких минут с постепенным декрементом. Следовательно, синильная кислота не хранится в организме, а образуется *ex tempore* (перед употреблением), ее выделение длится в течение некоторого времени, необходимого для завершения реакции, очевидно, в зависимости от количества прореагировавших веществ. Поэтому логично было предположить, что для образования синильной кислоты необходима какая-то цианогенная молекула, которая под действием другого вещества (очевидно, фермента) распадается с образованием синильной кислоты. Химический анализ показал, что это манделонитрил:



При его ферментативном распаде происходит выделение синильной кислоты и бензальдегида. Синильная кислота в связи с высоким давлением паров окутывает облачком свернувшуюся спиралью многоножку. Многоножки способны регулировать количество выделяющегося яда, и при локальном раздражении капельки яда выделяются только из пор данных сегментов. Общее количество синильной кислоты, которое может образовать *A. corrugat*, достигает 545 мкг. Длительность химической защиты около 20 мин — срок достаточный, чтобы уползти от источника опасности.

* * *

Насекомые и многоножки демонстрируют разнообразные способы адаптации с использованием широкого круга химических соединений. У жалоносных перепончатокрылых основные токсические компоненты представлены ферментативными белками и неэнзиматическими полипептидами, изучение структуры и функции которых создало в целом ряде случаев теоретическую основу для практического применения ядов (например, пчелиного). У невооруженных насекомых встречаются главным образом небелковые токсины, относящиеся к различным классам органических соединений. Представляет интерес принцип ферментативного катализа, используемый некоторыми насекомыми и многоножками для выработки защитных веществ.

9.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Среди иглокожих Echinodermata по своим токсинологическим характеристикам основное внимание привлекают морские ежи (Echinoidea), морские звезды (Asteroidea) и голотурии (Holothuroidea) (рис. 47).

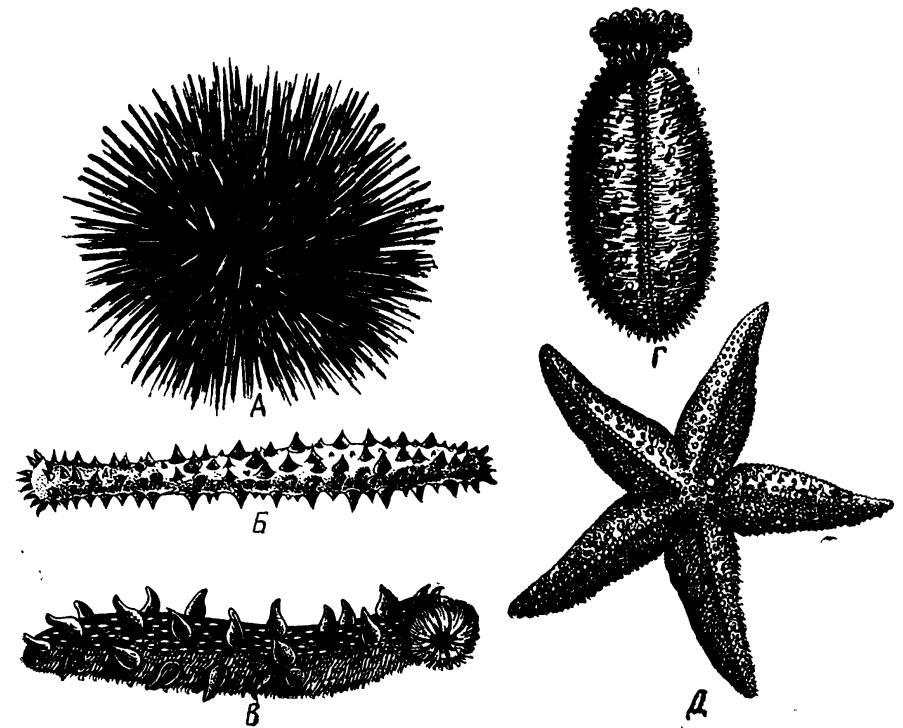


Рис. 47. Представители ядовитых иглокожих (по Холстеду, 1965): А — морской еж *Strongylocentrotus purpuratus*; Б — голотурия *Holothuria impatiens*; В — голотурия *Stichopus japonicus*; Г — голотурия *Cucumaria japonica*; Д — морская звезда *Asterias amurensis*

Иглокожие — морские донные животные, весьма чувствительные к солености воды. Так, например, они отсутствуют в Каспийском море, представлены одиночными видами в Черном и Балтийском морях, но многочисленны в наших северных морях. В целом иглокожие широко расселены в морях и океанах и обитают на разнообразных грунтах. У многих иглокожих диапазон вертикального распространения достигает 7 тыс. м (эврибатные формы). Морские звезды — хищники, охотящиеся на морских ежей, моллюсков и других беспозвоночных животных. Морские ежи питаются преимущественно организмами обрастаний, которые они соскабливают с каменистого грунта (литоральные и sublиторальные виды). Обитатели илистых грунтов заглатывают ил, содержащий органические остатки, к грунтоедом относятся и голотурии.

Ядовитый аппарат. Ядовитыми органами морских ежей являются иглы и педицеллярии. Иглы морских ежей (рис. 48) покрыты железистым эпителием, вырабатывающим ядовитый секрет. При контакте с жертвой хрупкий кончик иглы обламывается и ядовитый секрет изливается наружу. С помощью мышц у основания игла может наклоняться в стороны, принимая наиболее выгодное положение.

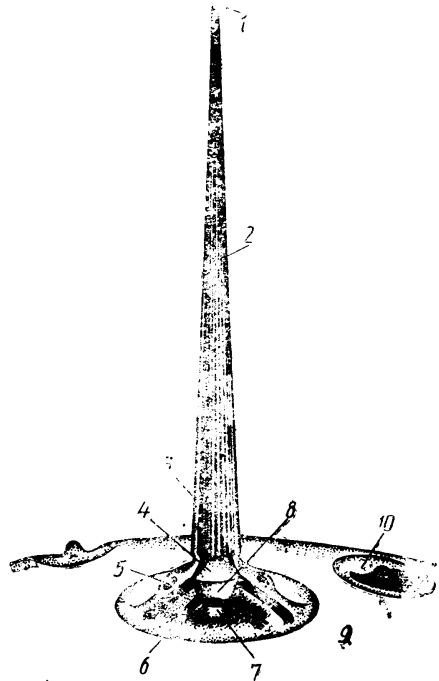


Рис. 48. Схема строения ядовитой иглы морского ежа (по Холстеду, 1965):

1 — кончик иглы; 2 — игла; 3 — эпителий; 4 — перетяжка; 5 — нервное кольцо; 6 — мышца,двигающая иглу; 7 — суставная головка; 8 — основание; 9 — суставная панциря; 10 — ареола

выпадающие в расширенный задний отдел кишечника — клоаку. Голотурии (при раздражении) через отверстие клоаки выбрасывают Кювьеровы органы наружу, и они в виде белых липких нитей обвалакивают врага, часто вызывая его обездвиживание. Токсические вещества голотурии содержатся не только в этих органах, но и в стенках тела.

Педицеллярии — гомологи игл, но отличаются от них сложным строением (рис. 49). Основная масса педицеллярий служит для очистки тела, и лишь некоторые являются ядовитыми. Каждая педицеллярия состоит из стебелька и головки. Головка, в свою очередь, состоит из створки, в свою очередь, состоит из створок различной формы, в которых расположены ядовитые железы. В зависимости от формы головки различают несколько типов педицеллярий, в том числе тридентные (трехзубые), трифильные (трилистные), глобиферные (шароносные). Именно глобиферные педицеллярии бывают ядовитыми. Дистальный конец створки сужен, и в нем проходит канал с протоком ядовитой железы, открывающимся на вершине острого зуба, которым заканчивается створка. При раздражении сенсорных волосков педицеллярия, обычно широко открытая, захлопывается, нанося жертве не только механическую травму, но и впрыскивая в нее свой яд.

У голотурий, в основном у представителей отряда щитовидно-щупальцевых голотурий (*Aspidochirota*), имеются особые Кювьеровы органы. Это многочисленные железистые клейкие трубочки,

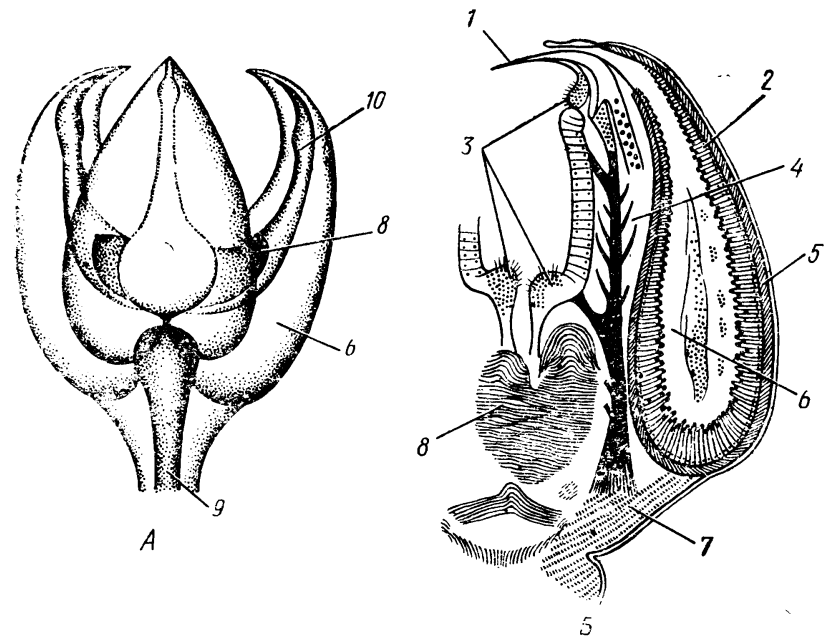


Рис. 49. Ядовитая глобиферная педицеллярия морского ежа (А) и схема ее строения (Б) (по Холстеду, 1965):

1 — кончик створки; 2 — железистый эпителий; 3 — сенсорные волоски; 4 — нерв; 5 — кольцевая мышца; 6 — полость ядовитой железы; 7 — связка; 8 — приводящая мышца; 9 — известковый стебелек; 10 — створка

9.2. ЯД МОРСКИХ ЕЖЕЙ (ECHINOIDEA)

В южных широтах морские ежи являются объектом промысла и поэтому поражения ими довольно часты.

Клиника отравления. Симптомы отравления полно описал японский ученый Фудживара, который получил уколы всего от нескольких педицеллярий морского ежа *Toxopneustes pileolus*, когда неосторожно взял его в руки. Сразу же развилась очень сильная боль, удерживающаяся около одного часа. Более грозные симптомы отравления связаны с параличом произвольной мускулатуры. У Фудживары развился паралич языка, век, лицевой мускулатуры. Наблюдалось расстройство речи и сильная слабость, особенно в ногах. Паралич мышц лица удерживался в течение 6 ч. Характерны также несчастные случаи с ныряльщиками (ловцы губок, жемчуга; аквалангисты и т. п.), которые, получив неожиданный болезненный укол морского ежа, теряли сознание и тонули.

Химический состав и механизм действия. Эксперименты Фудживары, проведенные еще в 1935 г., показали, что достаточно нанести укол несколькими педицелляриями в выбритое брюшко мы-

ши, чтобы у животного резко нарушилось дыхание и произошло падение температуры тела.

Изучение химического состава яда педициллярий морского ежа *T. pileolus* показало, что он является смесью токсических белков с молекулярной массой от 30 000 до 80 000 и различной фармакологической активностью. Эти токсины были названы *урхитоксинами* 2—5. Урхитоксин-2 вызывает снижение амплитуды сокращений изолированного сердца лягушки и предсердия кролика. Кроме того, наблюдаются нарушения сердечного ритма типа экстрасистол, которые не предупреждаются атропином и, следовательно, имеют нехолинергическую природу. Угнетающее действие на сердце урхитоксина-3 слабее, чем урхитоксина-2, а токсины 4 и 5, напротив, оказывают на изолированное сердце стимулирующее действие. Урхитоксин-2 вызывает кратковременный спазм сосудов изолированного уха кролика (рис. 50), а также повышает проницаемость периферических сосудов к трипановому синему. Этот эффект блокируется антигистаминным препаратом димедролом. Целый экстракт из педициллярий *T. pileolus* вызывает высвобождение гистамина из изолированных тучных клеток крысы. Урхитоксины приводят к сокращению гладкомышечных препаратов кишки морской свинки и матки крысы. Их действие на гладкую мускулатуру сопоставимо с эффектом брадикинина и составляет для урхитоксина-5 — 35%, урхитоксина-3 — 70% от его актив-

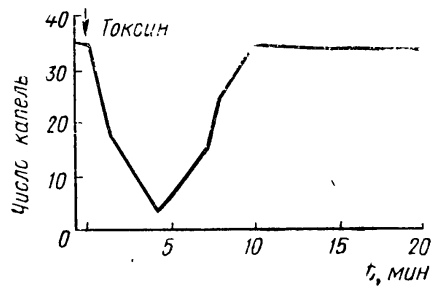


Рис. 50. Влияние урхитоксина F₂ (10⁻³ г/мл) из морского ежа *Triploneustes pileolus* на тонус сосудов изолированного уха кролика (по Кимуре и соавт., 1977)

ности. В дальнейшем японским исследователям удалось из урхитоксинов выделить компоненты, разобщающие окисление и фосфорилирование в митохондриях печени крысы. Таким образом, урхитоксины представляют собой смесь белков с различной биологической активностью, в том числе и кининоподобной.

Токсин белковой природы также выделен из педициллярий морского ежа *Triploneustes gratilla*, обитающего в прибрежных водах Гавайских островов. Он весьма активен; его DL₅₀ для мышей составляет 90 мкг/кг (рис. 51); эффективно высвобождает гистамин из кишечника, сердца, легких. Дальнейшие исследования показали, что токсин обладает и энзиматическими свойствами, избирательно действуя на фракцию α₂-макроглобулинов сыворотки крови человека. В результате деградации этих белков образуются кининоподобные пептиды, вызывающие сокращение гладкой мускулатуры. Субстратная специфичность токсина довольно высока, так как он не действует на бычий сывороточный альбумин или фракцию γ-глобулинов сыворотки крови. С помощью токсина, приготовленного обработкой токсина формалином, была проведе-

на иммунизация кроликов. Полученная иммунизация антисыворотка эффективно нейтрализовала токсин *T. gratilla* и давала перекрестные реакции с токсическими белками другого морского ежа *Strongylocentrotus purpuratus*.

Необходимо отметить, что ядовитый секрет игл морских ежей несколько отличается от токсинов педициллярий. Аллендер (1967) установил, что экстракт, полученный из секреторного эпителия игл ежей *Echinothrix calamaris*, *E. diadema*, при внутривенном введении кошкам вызывает у них повышение АД, а в более высоких дозах и нарушение в деятельности сердца. Кроме того, экстракт приводит к сокращению изолированной кишки морской свинки. Удалось идентифицировать биологически активные вещества игл. Выяснилось, что повышение АД связано с норадреналином, тогда как фактор, ответственный за сокращение гладкой мускулатуры, является белком. Возможно, что он же вызывает и боль, возникающую при уколе ядовитой иглой морского ежа. Таким образом, белковые токсины морских ежей служат причиной сильной боли, обладают паралитическим, спазмогенным и кардиотоксическим действием, а также высвобождают биологически активные вещества из физиологических депо, например гистамин и брадикинин.

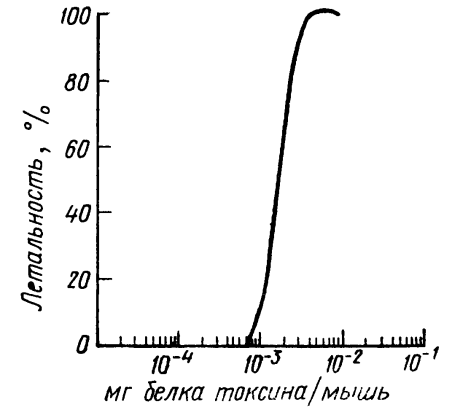
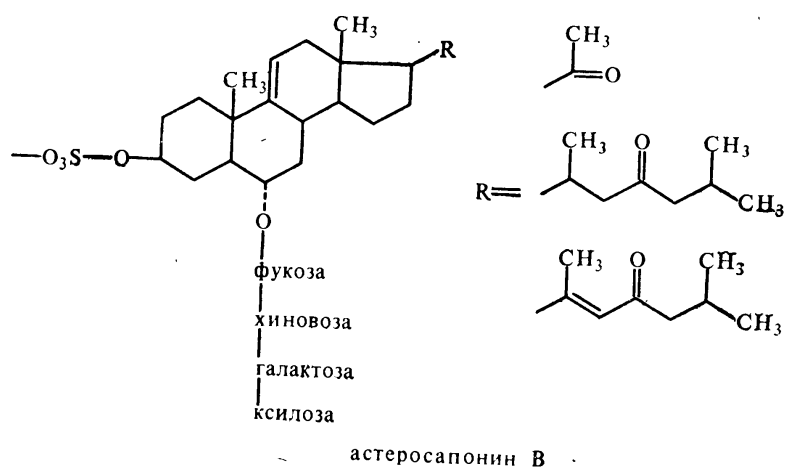


Рис. 51. Летальное действие на мышей токсина из морского ежа *Triploneustes gratilla* (по Файгену и соавт., 1968)

9.3. ЯД МОРСКИХ ЗВЕЗД (ASTEROIDEA)

Еще в прошлом веке Вольф (1886) наблюдал, что экстракты из морских звезд были ядовиты для кроликов при парентеральном введении. Довольно часто отмечаются случаи гибели кошек и собак, которые съедали высохших на берегу морских звезд.

Химический состав и механизм действия. Первые токсические сапонины из *Asterias amurensis*, обладающие гемолитическим и ихтиотоксическим действием, были названы *астеросапонином* А и *астеросапонином* В. При кислотном гидролизе они дают стероидные агликоны — астерогенины I и II, серную кислоту, а также сахара, набор которых специфичен для каждого из астеросапонинов. Так, астеросапонин А связан гликозидной связью с D-хиновозой и D-фукозой (2:2), тогда как сахара астеросапонины В представлены D-хиновозой, D-фукозой, D-ксилозой и D-галактозой в соотношении 2:1:1:1:



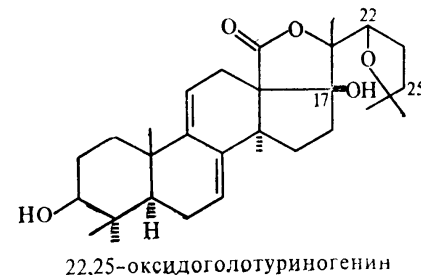
Астеросапонины А и В блокируют нервно-мышечную передачу. Добавление их в концентрации $1,5 - 3 \cdot 10^{-4}$ моль/л в раствор, омывающий изолированный нервно-мышечный препарат диафрагмы крысы, вызывает начальное быстрое сокращение мышцы с последующим ее расслаблением, на фоне которого развивается прогрессирующее угнетение передачи возбуждения на непрямую стимуляцию. Этот эффект необратим, так как повторное и длительное отмывание препарата не восстанавливает его функциональности.

Стероидный сапонин, обладающий поверхностно-активными свойствами, выделен и из морской звезды *Marthasterias glacialis*. В концентрации $1,33 \cdot 10^{-6}$ моль/л токсин вызывает гибель камбалы *Pleuronectes platessa* в течение 24 ч. По своей активности он не уступает синтетическим сурфактантам цетилтриметиламмонийхлориду и цетилпиридинийхлориду. Смерть рыб наступает в результате цитотоксического действия токсина на жаберный эпителий и, как следствие этого, нарушения обмена O_2 , CO_2 и натрия. Токсин гемолизует эритроциты камбалы и барана, причем гемолитическое действие его ингибируется холестерином, тогда как лецитин в этих экспериментах не эффективен. Эти данные указывают, что гемолитическое действие токсина связано с его взаимодействием с холестерином клеточных мембран.

9.4. ЯД ГОЛОТУРИЙ (HOLOTHUROIDEA)

Голотурии имеют экономическое значение, так как используются в качестве пищевого продукта — так называемого трепанга. Трепанг — это вываренные и высушенные голотурии, у которых предварительно тщательно удаляются внутренности. В случае некачественного приготовления наблюдаются пищевые отравления от желудочно-кишечных расстройств до острых гастритов. В тяжелых случаях отмечается гемолиз, поражение периферической нервной системы. Лечение носит симптоматический характер.

Химический состав и механизм действия. Экспериментальное изучение токсичности голотурий началось еще в прошлом веке, когда Купер описал воспалительные реакции кожи при поражении липкими нитями, выбрасываемыми при раздражении некоторыми видами голотурий (Кювьеровы органы). Современный этап изучения токсинов голотурий связан с именами Яманучи (1929) и Нигрелли (1952), которые выделили кристаллические токсины из голотурий *Holothuria vagabunda* и *Actinopyga agassizi* и назвали их голотурином. Как правило, экстракты из Кювьеровых органов голотурий содержат больше этого токсина, чем из стенок тела. Голотурины оказались смесью сапонинов, первый из которых — голотурин А — представляет собой агликон, соединенный с одной молекулой серной кислоты и остатками сахаров (*D*-глюкозы, *D*-ксилозы, *D*-хиновозы и 3-0-метил-*D*-глюкозы). Голотурин А идентичен голотурину, выделенному ранее Яманучи. Позднее из стенок тела голотурий *H. vagabunda*, *H. lubrica* были выделены голотурин А, а также новый компонент голотурин В. При кислотном гидролизе голотурин В давал смесь агликонов, серную кислоту и остатки *D*-хиновозы и *D*-ксилозы. Изучение смеси агликонов голотуринов показало, что 30% из них составляют 22, 25-оксидоголотуриногенин (20%) и 17-деокси-22,25-оксидоголотуриногенин (10%), являющиеся производными ланостерина:



Затем близкие по структуре агликоны были выделены из других голотурий.

Сапонины голотурий обладают высокой биологической активностью, в том числе противоопухолевым действием, антимикробной активностью, повышают фагоцитарную активность лейкоцитов, тормозят развитие оплодотворенных яиц морского ежа и синтез нуклеиновых кислот в них, характеризуются нейротропным действием и т. д. (табл. 17, по Алендеру и Расселу, 1966). Токсичность голотурина А для мышей составляет 7,5 мг/кг (DL_{50}). У животных наблюдаются судороги, затем паралич и смерть. В концентрации 150 мкг/мл голотурин А в течение 1 мин полностью блокирует распространение ПД в перехвате Ранвье одиночного волокна нерва лягушки. Голотурин В ($2,52 \cdot 10^{-5}$ моль/л) вызывает медленно развивающееся, но стойкое повышение тонуса поперечно-полоса-

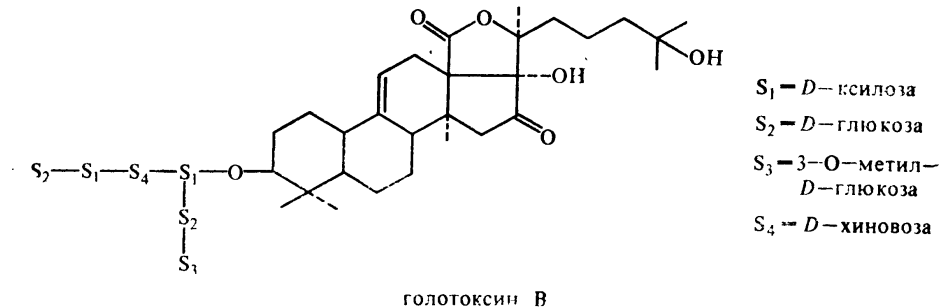
Таблица 17. Некоторые биологические свойства голотурина

Организмы	Голотурин, $\times 10^{-6}$ г/мл	Биологическое действие
Простейшие: <i>Euglena gracilis</i> <i>Amoeba proteus</i>	66 100	Торможение роста Гибель
Кишечнополостные: <i>Hydra sp.</i>	10	»
Плоские черви: <i>Lugesia tigrina</i>	0,1—100	Торможение процесса регенерации, гибель
Круглые черви: <i>Nematode</i>	100	Гибель
Моллюски: <i>Planorbis sp.</i>	1—10	»
Кольчатые черви: <i>Tubifex tubifex</i>	10	»
Членистоногие: <i>Drosophila melanogaster</i>	1000	Замедление окукливания
Иглокожие: <i>Arbacia punctulata</i> (яйца)	0,001—1000	Нарушение развития
Костные рыбы: <i>Sagarus bermudensis</i>	1—1000 1—10	Гибель »
Амфибии: <i>Rana pipiens</i>	10 (мг)	Гибель (мг/животное), гемолиз, увеличение гемопоза
Млекопитающие, мыши	9 (мг) 10 (мг)	DL ₅₀ (в/в, мг/кг) * DL ₅₀ (в/б, мг/кг)

* в/в — внутривенно; в/б — внутрибрюшно.

тых мышц, на фоне которого необратимо блокирует передачу через нервно-мышечный синапс. Наличие сульфатной группы придает голотурину А анионные свойства, которые могут играть важную роль в его физиологическом действии, поскольку при ее отщеплении нейротропная активность голотурина А падает.

Установленное впервые Нигрелли (1952) цитостатическое действие голотуринов на клетки саркомы-180 привлекло большое внимание исследователей. Активное изучение сапонинов других видов голотурий привело к выделению из них таких биологически активных соединений, как голотоксины, полученных из стенки тела голотурии *Stichopus japonicus*, а также стихопозидов, кукумариозидов и др. Метанольные экстракты из *S. japonicus* — голотоксины А, В и С, проявляли выраженную противомикробную активность. Из 55 кг исходного сырья Китагава выделил 10 мг голотоксина А, 5 мг голотоксина В и следы голотоксина С. Голотоксины очень близки по своей структуре с голотуринами, но отличаются отсутствием серной кислоты. Агликоны голотоксинов и стихопозидов оказались идентичными — эти структуры названы *стихопогенинами* А₂ и А₄:



Советские исследователи Еляков и другие из этого же вида голотурий *S. japonicus* выделили стихипозиды А, А₁ и С, отличающиеся набором углеводов от голотоксинов. Из другого вида *Cucumaria fraudatrix* Еляков, Анисимов и другие выделили новый тритерпеновый гликозид — кукумариозид С, состоящий из агликона с эмпирической формулой C₃₀H₄₄O₅ и остатков сахаров, включающих D-глюкозу, D-ксилозу и D-рамнозу. Кукумариозид С эффективно ингибирует биосинтез нуклеиновых кислот и белка в оплодотворенных яйцах морского ежа (рис. 52). Тритерпеновые гликозиды

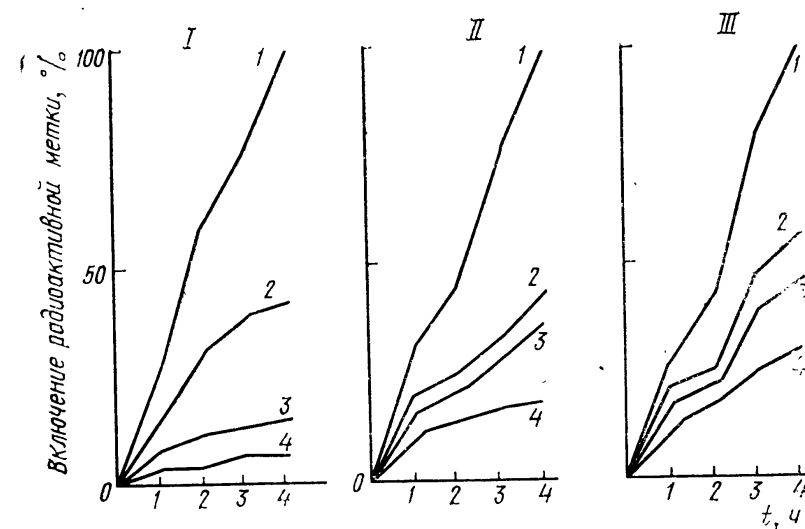


Рис. 52. Влияние кукумариозид С из голотурии *Cucumaria fraudatrix* на интенсивность синтеза ДНК, РНК и белка, оцениваемого по включению соответственно ¹⁴С-тимидина (I), ¹⁴С-уридина (II) и ¹⁴С-аланина (III) в делящиеся яйца морского ежа, через 14 ч после оплодотворения (по М. М. Анисимову и соавт., 1974):

1 — контроль; 2 — концентрация кукумариозид С 1 мкг/мл; 3 — 2 мкг/мл; 4 — 3 мкг/мл

обладают фунгицидным действием по отношению к грибкам *Saccharomyces*. В высоких концентрациях (3 мкг/мл) кукумариозид С не только тормозит развитие эмбрионов, но и вызывает их частич-

ное разрушение, вплоть до лизиса blastomeres. Следует подчеркнуть, что тритерпеновые гликозиды, выделенные из голотурий различных семейств, отличаются по своим свойствам, что обусловлено особенностями их химического состава.

* *
*

Данные о химическом составе биотоксинов иглокожих могут оказаться полезными для решения вопроса о их филогении, до сих пор вызывающего споры и дискуссии. Так, наличие стероидных сапонинов в морских звездах и голотуриях может указывать на их большее родство, чем с другими классами иглокожих. Например, у офиур и морских лилий сапонинов не обнаружено. У офиуры *Orphiosoma nigra* найдены кислые мукополисахариды, содержащие много остатков серной кислоты, аминсахара, серные и фосфорные эфиры, которые, возможно, соединены с белком. Слизь, выделяемая офиурами, имеет рН 1 за счет высокого содержания сульфат-аниона и может служить защитным средством. О родстве морских звезд и голотурий может говорить и сходный набор синтезируемых ими нафтохиноновых пигментов (Барбье, 1978).

Глава | ЯДОВИТЫЕ

10 | РЫБЫ

(PISCES)

И КРУГЛОРОТЫЕ

(CYCLOSTOMATA)

10.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Токсинологическая характеристика позвоночных (Vertebrata) будет дана, начиная с рассмотрения рыб и круглоротых, постоянной средой обитания которых является вода. Слизистые железы, характерные для водных организмов, обеспечивают не только улучшение гидродинамических характеристик тела, но и выполняют защитные функции. Защите от хищников служат также различные колючки и шипы, нередко снабженные специализированными ядовитыми железами. В других случаях уколы колючими лучами плавников способствуют попаданию в рану секрета слизистых желез, обладающего раздражающим и токсическим действием. Изучение строения и эволюции ядовитых и ранящих аппаратов рыб, начатое Боттаром (1889), Савченко (1886), Павловским (1909), Холстедом (1958), Пигулевским (1966) и другими, еще далеко от своего завершения и нуждается в продолжении.

Практическое значение рыб общеизвестно; также хорошо известно, что среди них много ядовитых, степень изученности которых весьма различна, а в некоторых случаях и явно недостаточна. Интенсификация рыболовного промысла неуклонно ведет к сокращению доли традиционно вылавливаемых для пищевых целей видов рыб и увеличению числа новых видов, нуждающихся в тщательной биологической характеристике. В настоящее время пристальное внимание уделяется комплексной утилизации пищевых и непищевых продуктов рыболовства, среди которых многие служат ценным сырьем для различных отраслей народного хозяйства — фармацевтической, пищевой, парфюмерной промышленности (Гурин, Ажгихин, 1981). В рассматриваемом плане изучение ядовитых рыб относится к важной медико-биологической проблеме, решение которой позволит не только успешно бороться с отравлениями, имеющими в некоторых районах мира эпидемиологическое значение, но и поставить на службу человека уникальные биоло-

гически активные вещества, содержащиеся в ядовитых рыбах.

Надкласс Рыбы (Pisces) делят на два класса: Хрящевых (Chondrichthyes) и Костных (Osteichthyes).

Хрящевые рыбы (Chondrichthyes). К этому классу относят морских рыб (лишь немногие виды пресноводные обитатели), у которых в скелете отсутствует костная ткань — отсюда и само название класса. Тело этих рыб покрыто кожей, несущей обычно плакоидную чешую, которая является одним из наиболее древних видов чешуйного покрова; реже кожа голая.

Систематически класс делится на два подкласса, очень неравноценных по числу входящих в них видов: пластинчатожаберные (или акулловые) Elasmobranchii и цельноголовые (или слитночерепадные) Holocerphali. К первому подклассу относят и скатов. Общее число видов пластинчатожаберных достигает 600.

Второй подкласс представлен в настоящее время незначительным числом видов, объединяемых в один отряд химерообразных (Chimaeriformes).

Среди всех трех групп хрящевых рыб (акул, скатов и химер) имеются виды, представляющие опасность для человека как ядовитые животные. Ядовитый аппарат хрящевых рыб представляет собой модифицированные плакоидные чешуи, которые преобразуются в шипы, находящиеся в спинных плавниках (акулы и химеры) или на хвосте (скаты) (рис. 53). Ткань ядовитой железы располагается чаще в бороздках, проходящих по шипу. Наличие ранящего аппарата позволяет отнести этих рыб к вооруженным активно-ядовитым. В то же время некоторые виды хрящевых рыб являются пассивно-ядовитыми. Холстед указывает, что употребление мяса акул и скатов также служит причиной отравления людей. При этом самые сильные отравления были при употреблении в пищу печени тропических видов акул, в том числе акулы-молота (*Sphyrna zygaena*), белой акулы (*Carcharodon carcharias*), семижаберной акулы (*Heptanchias perlo*), полярной акулы (*Somniosus microcephalus*), гребнезубой акулы (*Hexanchus griseus*) и черноперой пилозубой акулы.

Костные рыбы (Osteichthyes). По количеству входящих в него видов (около 20 тыс.) это самый многочисленный класс среди всех современных хордовых животных. Систематически класс подразделяется на большое количество отрядов (иногда до 100 с лишним) и семейств, весьма различающихся по видовому составу. Не вдаваясь в спорные вопросы систематики всей группы, отметим, что современных костных рыб принято делить на два подкласса: лопастеперых рыб Sarcopterygii и лучеперых рыб Actinopterygii.

К первому подклассу относится очень ограниченное число видов (менее 10), среди которых нет ядовитых представителей. Второй подкласс объединяет практически все видовое разнообразие класса. Среди многочисленных их представителей известно немало видов, которые представляют опасность для человека как ядовитые животные. Необходимо к этому добавить, что степень ядовитости и опасности у разных видов колеблется в весьма сильных

пределах. Подкласс Костные рыбы включает виды, вооруженные ранящим ядовитым аппаратом в виде различных колючек и шипов, — активно-ядовитые формы. Кроме того, имеется большое число видов, ядовитость которых связана с внутренними органами (чаще гонадами), мышцами, кожей, — пассивно-ядовитой формы.

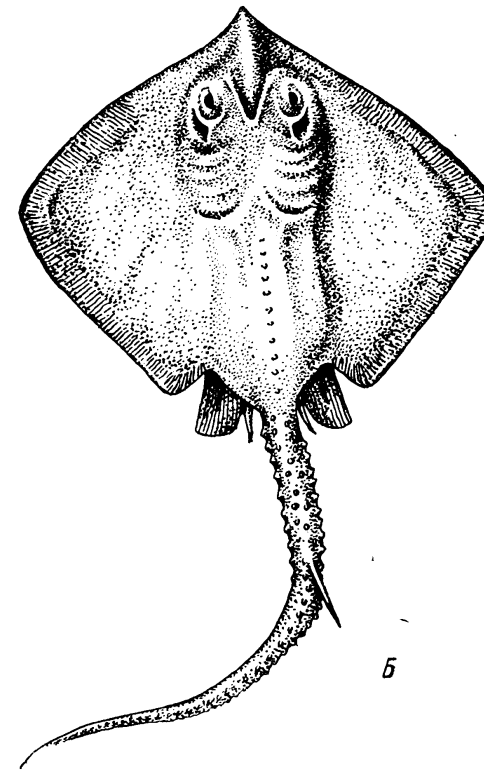
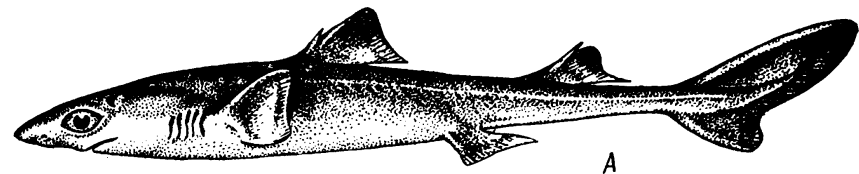


Рис. 53. Колючая акула *Squalus acanthias* (A) и скат-хвосток *Dasyatis aspera* (по Холстеду, 1970)

К активно-ядовитым рыбам относят большинство видов из отряда сомообразных Siluriformes, окунеобразных Perciformes, скорпенообразных Scorpaeniformes. Наибольшую известность среди активно-ядовитых рыб получили некоторые представители из сем. скорпеновых — Scorpaenidae, например полосатая крылатка *Pterois volitans*, европейская скорпена *Scorpaena porcus*, которая встречается и в Черном море. Хорошо известны также бородавчатки, или камень-рыбы (Synanceidae); морские дракончики, или

рыбы-змейки (Trachinidae), которые также имеют одного представителя в Черном море — большой дракончик *Trachinus draco*, жабы-рыбы (Batrachoididae), звездочеты, или морские коровки (Uranoscorpidae), и разнообразные рыбы коралловых рифов в тропических водах (рис. 54).

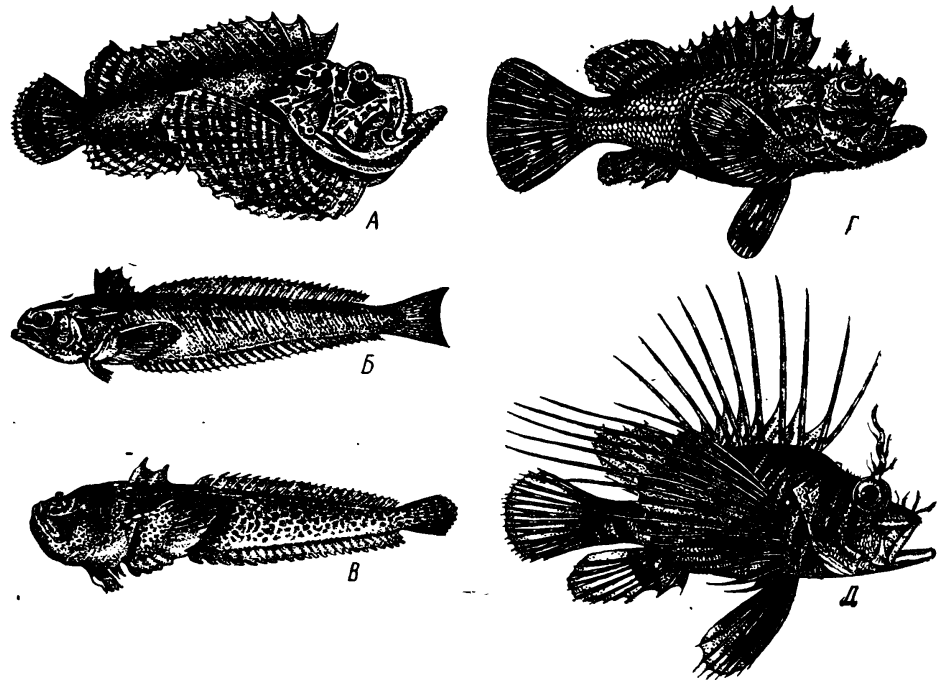


Рис. 54. Активно-ядовитые рыбы (по Физали, 1922):

А — бородавчатка *Synanceja verrucosa*; Б — большой дракончик *Trachinus draco*; В — жабун *Thalassophryne reticulata*; Г — скорпена *Scorpaena scrofa*; Д — крылатка *Pterois antennata*

Пассивно-ядовитые рыбы, имеющие ядовитые внутренние органы, мышцы и кожу, весьма разнообразны. Здесь прежде всего необходимо заметить, что наряду с видами безусловно ядовитыми имеется много представителей, которые вызывают спорадические отравления (в ряде случаев массовые) либо в отдельные сезоны или даже годы, либо только в некоторых районах своего распространения.

Среди безусловно ядовитых известны виды из различных отрядов и семейств: мурены *Muraenidae*; кузовковые *Ostraciontidae*; иглобрюхие *Tetraodontidae*, например фугу, яд которой хорошо изучен; карповые *Cyprinidae*, например встречающаяся у нас в Средней Азии маринка *Schizothorax argentatus*, имеющая ядовитую икру и брюшину, и др.

Среди спорадически ядовитых рыб можно назвать такие виды, как барракуда *Sphyraena barracuda*; мата-хари *Lethrinus miniatus*; богар *Lutianus bohar*; полосатый тунец, или скипджек *Katsuwonus pelamis*; японский анчоус *Engraulis japonicus*; красный морской

карась *Pagellus erythrinus*; длинноусая султанка *Parupeneus chryserydros*; сельдь-тупорылка *Clupeodon thrissa* и многие другие (рис. 55).

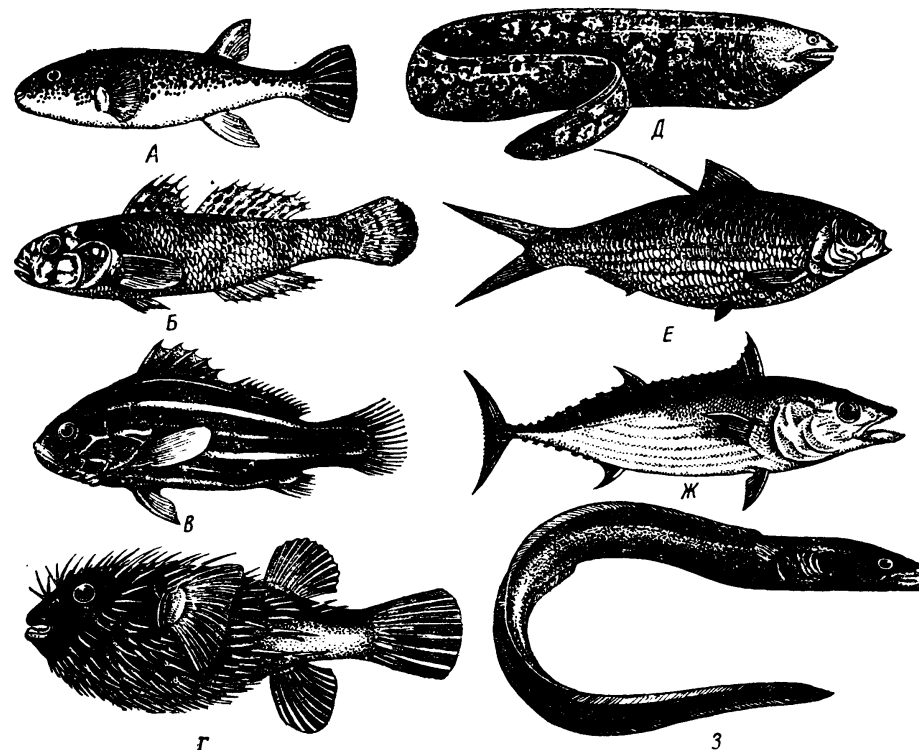


Рис. 55. Пассивно-ядовитые рыбы (по П. Н. Савченко, 1886, и Физали, 1922):
А — фугу *Fugu vermiculare*; Б — бычок *Gobius criniger*; В — граммист *Grammistes sexlineatus*; Г — еж-рыба *Diodon hystrix*; Д — мурена *Muraena helena*; Е — сельдь *Clupea thrissa*; Ж — барракуда *Sphyraena picuda*; З — угорь *Conger conger*

10.2. ЯД АКТИВНО-ЯДОВИТЫХ РЫБ

Известно около 200 видов рыб, вызывающих отравление с помощью ядовитых колючек или шипов, которые, как правило, снабжены ядовитой железой. Обычно активно-ядовитые рыбы ведут малоподвижный образ жизни, подкарауливая свою добычу. Ядовитые колючки являются их орудием защиты.

Ядовитый аппарат. Ядовитый аппарат и его вооружение у различных активно-ядовитых рыб имеют общие черты строения. Обычно это колючка или шип, прикрытые сверху тонким кожистым чехлом, под которым находятся ядовитые железы, выделяющие секрет. Иногда развиваются специальные железы, соединенные с шипом коротким протоком. В колючки превращаются передние лучи спинного и анального или наружные лучи грудных и брюшных плавников. Шипы развиваются на различных костях черепа, чаще на жаберных крышках. Выработка аппарата такого типа свидетельствует о его приспособительном, защитном характере (на это указывают и особенности поведения рыб в случае грозящей им опасности).

У скатов ранящий аппарат представлен зазубренными шипами, в желобах

центральной поверхности которых расположены ядовитые железы (рис. 56). Шипы могут достигать значительных размеров — до 30 см и более у *Dasyatisformes*. При сильных ударах они нередко обламываются, обломок прочно удерживается в тканях жертвы, благодаря направленным назад зазубринам. Специальных протоков ядовитые железы не имеют, и секрет накапливается в желобах шипа. В момент удара под давлением тканей жертвы секрет выделяется вблизи

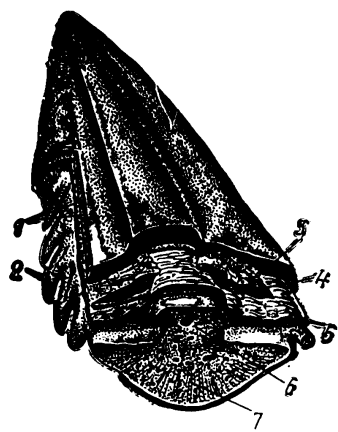


Рис. 56. Схема строения шипа ската-хвостокола (по Холстеду, 1970):

1 — интегументарный чехол; 2 — зубы; 3 — эпидермис; 4 — ядовитая железа; 5 — дерма; 6 — медиевентральный гребень; 7 — шип

жаты ядовитые железы. У основания лучей имеется своеобразная система «затворов», фиксирующих лучи в выпрямленном положении. При сокращении приводящих мышц отросток одного луча заходит в отверстие другого — таким образом все лучи плавника закрепляются в напряженном состоянии. Сокращение мышц-антагонистов укладывает лучи вдоль тела.

У *Pterois* и *Scorpaena* железы не имеют выводных протоков и секрет выделяется в тело жертвы непосредственно из полости борозды, где он скапливается так же, как это имеет место у скатов. Павловский (1909), впервые описавший ядовитые железы у морского окуня *Sebastes norvegicus*, считает, что под давлением тканей жертвы некоторое количество железистых клеток целиком переходит в секрет (головкринная секреция). При этом разрушаются перегородки из опорных клеток и в дистальной части железы образуется «ложный выводной проток», не имеющий ни определенных стенок, ни определенных размеров. Секрет стекает в рану по борозде колючего луча плавника. Однако такой механизм выделения секрета принимается не всеми.

Если вопрос о наличии «ложных выводных протоков» у скорпеновых рыб является дискуссионным, то у бородавчатки *Synanceja* (*Synanceidae*) ядовитая железа снабжена настоящим выводным протоком, открывающимся отверстием на вершине луча (рис. 58). Сами железы — крупные бобовидной формы — лежат в средней трети борозды колючки.

Наконец, у жабуна *Thalassophryne* (*Batrachoididae*) ядовитый шип по своему строению напоминает ядовитые зубы змей. Шип представляет собой полую заостренную иглу (см. рис. 57), у проксимальной части которой расположена крупная ядовитая железа. Проток железы входит в проксимальное отверстие шипа. При надавливании на железу из дистального отверстия шипа выступает довольно крупная капля ядовитого секрета.

Описанными примерами не исчерпывается все многообразие форм ядовитых ранящих аппаратов рыб — существует множество переходных форм.

копьевидного наконечника шипа. Электронная микроскопия ядовитой железы *Dasyatis sabina* выявила в ядообразующих клетках систему микротрубочек, окруженных общей мембраной. На поперечном срезе внутри овала, образованного замкнутой мембраной, можно насчитать до 5000 микротрубочек, средний диаметр которых составляет ~20 нм. Предполагается, что в этих микротрубочках содержится ядовитый секрет.

У акул сем. *Squalidae* (колючие или катрановые) перед первым и вторым спинными плавниками расположены острые колючие шипы, которые могут нанести болезненные уколы. Это относится и к обычной у нас черноморской акуле — катрану (*S. acanthias*). Верхушка колючки голая, нижняя же ее часть покрыта кожистым чехлом, под которым расположены ядовитые железы. При давлении тканей жертвы на железу акулы происходит выделение ядовитого секрета.

Ранящий аппарат колючеперых костистых рыб (*Pterois*, *Scorpaena*, *Synanceja*) представлен жесткими лучами спинного плавника. Ядовитыми могут быть и лучи брюшного и анального плавников. Лучи имеют вытянутую иглообразную форму. На поверхности лучей видны глубокие борозды, придающие лучам на поперечном срезе Т-образную форму (рис. 57). В этих бороздах лежат

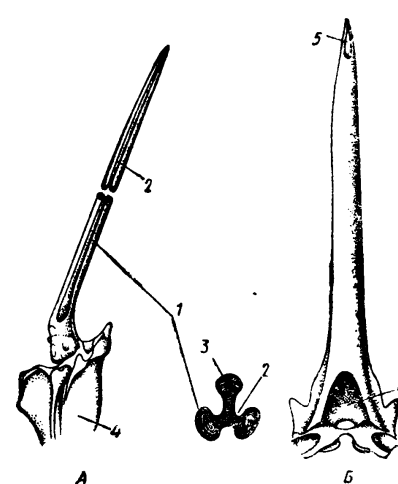


Рис. 57. Схема строения колючки спинного плавника некоторых активно-ядовитых рыб (по Холстеду, 1970):

А — скорпены *Scorpaena guttata*; Б — жабуна *Thalassophryne dowi*; 1 — постеролатеральный гребень; 2 — антеролатеральная железистая борозда; 3 — антеромедиальный гребень; 4 — интернейральный шип; 5 — дистальное отверстие; 6 — проксимальное отверстие

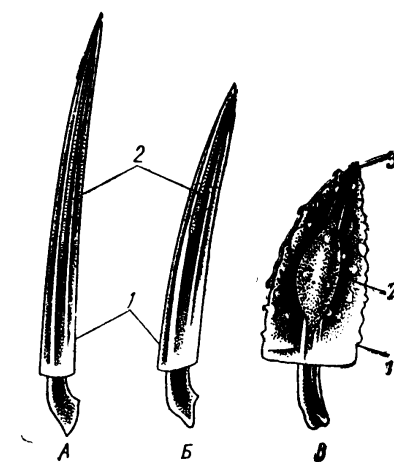


Рис. 58. Строение ядовитой железы активно-ядовитых рыб (по Холстеду, 1970):

А — крылатки *Pterois*; Б — скорпены *Scorpaena*; В — бородавчатки *Synanceja*; 1 — интегументарный чехол; 2 — ядовитая железа; 3 — проток железы

10.2.1. Скаты-хвостоколы (*Dasyatisformes*)

Уколы, которые наносят своими зазубренными шипами скаты-хвостоколы, отнюдь не редкость. На побережье Северной Америки скаты ранят ежегодно около 750 человек. Количество жертв по всему побережью Мирового океана исчисляется тысячами. Среди скатов имеются и пресноводные формы, например речной скат *Potamotrygon motoro*, обитающий в бассейне Амазонки, укол которого вызывает серьезное отравление. Интересно, что некоторые индейские племена используют зазубренные шипы пресноводных скатов для изготовления наконечников копий и стрел.

Чаще страдают от укусов скатов рыбаки, аквалангисты и просто купающиеся. Полезно помнить, что сила удара хвоста ската, особенно у крупных, такова, что они без труда пробивают одежду и даже обувь. Тем не менее скаты практически никогда не используют свой шип для нападения; поражения человека, как правило, являются следствием неосторожного обращения или несчастного случая. Боль, вызываемая укусом, чрезвычайно сильная. Отравления характеризуются развитием слабости, иногда потерей сознания, диареей, развитием судорог и нарушением дыхания. И у человека, и у экспериментальных животных яд хвостокола вызывает падение артериального давления и нарушения в деятельности сердца. Поражения конечностей обычно заканчиваются

выздоровлением через несколько дней. Однако укол в грудь или живот может закончиться смертельным исходом.

Химические свойства и механизм действия. Токсин, выделенный из ядовитого секрета ската *Urolophus halleri*, представляет собой весьма лабильный белок с молекулярной массой ~100 000. Электрофоретическое изучение белка показало, что он не является гомогенным и может быть разделен на 10 фракций, из которых по крайней мере 5 токсичны. Для мышей DL_{50} токсического вещества ската составляет 28 мг/кг. Ядовитый секрет скатов обладает своеобразным ферментативным составом, в частности, в нем обнаружены 5'-нуклеотидаза и фосфодиэстераза, тогда как фосфолипазная и протеолитическая активность отсутствует.

10.2.2. Морские дракончики (Trachinidae)

Клиника отравления. Большинство поражений колючками морского дракончика происходит из-за неосторожного обращения с ними. Чаще всего оказываются жертвами рыбаки, вынимающие дракончика из сетей или случайно наступившие на него. Укол, как правило, не смертелен, но вызывает сильную боль, отек и некроз пораженного участка. Иногда наблюдаются параличи, дыхательные и гемодинамические расстройства.

Химические свойства и механизм действия. Для выделения яда используют либо экстракцию из интегументарного чехла, либо дают яду изливаться в губку с последующей экстракцией. Описан также способ отсасывания яда из колючки под вакуумом. Так, используя последний вариант, удалось получить от 600 ядовитых колючек до 60 мл ядовитого секрета, токсичность которого для мышей массой 16—18 г составила 0,5 мкл. Яд очень нестабилен и легко инактивируется при хранении (при $t = -60^\circ\text{C}$) или лиофилизации. Однако при фильтрации через бактериальные фильтры с последующим замораживанием сухим льдом в присутствии 15%-ного раствора глицерина можно получить яд, сохраняющий свою активность в течение 2 лет при $t = -60^\circ\text{C}$.

Электрофоретическое изучение яда дракончика показало наличие в нем двух альбуминовых фракций и одной полисахаридной. Возможно, токсичность обеспечивается комплексом альбумина с полисахаридом. В яде обнаружены серотонин и гистамин, которые могут вызывать болевой эффект. При введении яда у экспериментальных животных развивается быстрая гипотензия, расстраивается дыхание и отмечается сердечная недостаточность. Несмотря на то, что смерть наступает от остановки дыхания, искусственная вентиляция легких не спасает животного. На нервно-мышечную передачу яд не действует, хотя в нем обнаружена холинэстераза.

10.2.3. Бородавчатковые (Synanceidae)

Клиника отравления. Бородавчатки (*Synanceja*) — чрезвычайно опасные для человека рыбы. Их иглы настолько прочны, что могут пробить толстую резиновую подошву и ранить ногу. Чаще

всего бородавчатки обитают среди рифов, где прекрасно маскируются среди кораллов и камней. Симптомы отравления развиваются быстро, и на первый план выступает очень сильная боль, доводящая человека буквально до иступления. На месте поражения развивается ишемия, отек, которые сохраняются от нескольких дней до нескольких недель и заканчиваются некрозом тканей. В тяжелых случаях больной теряет сознание, дыхание затрудняется, кожные и слизистые поверхности становятся цианотичными, иногда наблюдаются судороги. Перед смертью, которая может наступить в течение 5 ч после укола, больной впадает в кому. Специфических средств лечения нет, применяется только симптоматическое.

Химический состав и механизм действия. Из каждого ядовитого пузырька на игле бородавчатки можно получить 0,03 мл яда. По своим фармакологическим свойствам яд большинства видов *Synanceja* схож. Свежесобранный яд нестойк, его стабилизируют 40%-ным глицерином и хранят при $t = -20^\circ\text{C}$. Яд имеет белковую природу, термолабилен. Из ферментов обнаружена гиалуронидаза. Хроматографической очисткой из яда бородавчатки выделена белковая фракция с молекулярной массой ~150 000, токсичная для крыс и увеличивающая сосудистую проницаемость.

Целый яд блокирует нервно-мышечную передачу, чем, в частности, объясняются столь типичные симптомы удушья у человека.

Характерная особенность яда — его действие на капиллярную проницаемость. При введении лабораторным животным он вызывает дерматонекроз, отек легких, геморрагии в грудной полости. Для мышей DL_{50} при внутривенном введении составляет 200 мкг белка/кг. Сердечно-сосудистая система также страдает при действии яда. Наблюдается падение АД, периферическая вазодилатация, а на поздних стадиях отравления — снижение сократительной способности сердечной мышцы.

Таким образом, в яде бородавчатки содержатся следующие группы биологически активных веществ: 1) гиалуронидаза; 2) фактор, увеличивающий проницаемость мембраны сосудистых капилляров; 3) летальный фактор, вызывающий также гипотензивный эффект; 4) болевой фактор.

10.2.4. Скорпеновые (Scorpaenidae)

Клиника отравления. Довольно подробно изучены яды *Scorpaena guttata* и *Pterois volitans*, а также морских окуней *Sebastes*. Крылатка, или рыба-зебра (*P. volitans*), очень красива, грациозна и ярко окрашена. Однако следует иметь в виду, что это отпугивающая окраска, а многочисленные иглы весьма ядовиты. В случае опасности крылатка предпринимает активные попытки поразить противника своими колючками. Укол колючками этой красивой рыбки (ее размер до 30 см) вызывает ощущение, как будто в руку вогнали раскаленный гвоздь. На месте поражения развивается

гиперемия и отек. По мере дренирования яда лимфатической системой развиваются лимфоденит и лимфангоит. Самочувствие больного резко ухудшается уже в течение первых 10—15 мин после поражения. К жгучей боли присоединяются и общие симптомы отравления: падение АД, параличи скелетной и дыхательной мускулатуры и как следствие дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность. Пигулевский (1966) указывает на возможность смертельных исходов. В случае выздоровления длительное время беспокойство причиняет некротический очаг в месте инокуляции яда.

Сходные симптомы отравления наблюдаются при уколах скорпен (*Scorpaena*, *Apistus*, *Inimicus*). Интоксикация ядом скорпен имеет более умеренную клиническую картину, чем при отравлении ядом крылаток. Однако и в этом случае на первый план выступают мучительные боли в месте укола. Иногда отмечаются парезы мышц конечностей. Часто поражения скорпеновыми рыбами осложняются попаданием в рану вторичной инфекции. Так, в литературе описан случай инфекционного перикардита, вызванного уколом *S. guttata*. Поражение ядовитыми колючками *Sebastes* чаще всего наблюдаются при ручной разделке улова. Нередко в рану вместе с ядовитой слизью попадает вторичная инфекция. В этом случае отравление может протекать в более тяжелой форме.

В последнее время югославские ученые приготовили сыворотку против яда скорпен и дракончика, обитающих в Адриатическом море. Антисыворотки давали хороший защитный эффект только против гомологичных ядов. Положительный терапевтический эффект отмечен при лечении 20 человек, пораженных скорпенами, и 4 — дракончиком.

Химический состав и механизм действия. Токсичность яда *S. guttata* (DL₅₀) для мышей составляет 26 мг белка/кг, а для *P. volutans* — 1,1 мг белка/кг.

Летальный фактор обоих видов рыб — нестабильный белок, вызывающий у мышей параличи, гипотензию, нарушение деятельности сердца и дыхания. Фракционированием на сефадексах G-50 и G-200 показано, что токсичность связана с белками, имеющими молекулярную массу между 50 000 и 800 000. После очистки летального фактора его DL₅₀ при внутривенном введении составила 0,9 мг белка/кг.

10.3. ЯД ПАССИВНО-ЯДОВИТЫХ РЫБ

Подавляющее большинство видов рыб Мирового океана, вызывающих отравление человека, относится к пассивно-ядовитым. Степень их изученности значительно колеблется и определяется, в первую очередь, пищевой ценностью. С другой стороны, рыбы, не являющиеся предметом интенсивного промысла, но отличающиеся очень высокой токсичностью, также издавна привлекали внимание

исследователей. Из последних классических примером можно считать рыб сем. Tetraodontidae (Иглобрюхие) — *Fugu*, *Sphaeroides*, *Tetraodon* и др.

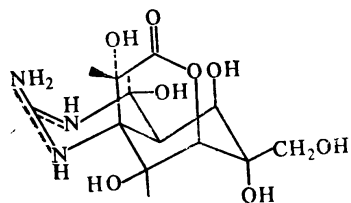
10.3.1. Тетродотоксин

Сведения о ядовитости иглобрюхов восходят к глубокой древности (~2500 лет до н.э.). Среди европейцев одно из первых описаний дал известный мореплаватель Кук, который вместе со своими 16 товарищами отравился иглобрюхом во время второго кругосветного путешествия в 1774 г. Ведущее место в мире по отравлениям иглобрюхами (особенно фугу), несомненно, занимает Япония, где эту рыбу, несмотря на ядовитость, считают деликатесом. Начиная с 60-х годов прошлого столетия в Японии стали регистрировать случаи отравления фугу — ежегодно до 50—100 человек, причем смертность достигает 60—70% от всех пищевых отравлений. Наиболее ядовитыми у фугу являются яичники, печень, в меньшей степени кожа и кишечник. Токсичность этой рыбы имеет сезонные колебания и повышается во время нереста — с мая по июль, что указывает на связь токсина с репродуктивными органами. Тем не менее биогенез ядовитого начала изучен недостаточно. Предполагается, что предшественником ТТХ может быть высокомолекулярное соединение, в котором ТТХ связан с РНК. Токсичность яичников и печени некоторых видов фугу (*F. ocellatus obscurum*, *F. niphobles*, *F. poecilonotum*) такова, что достаточно 2 г ткани, чтобы вызвать смертельное отравление.

Клиника отравления. Первые симптомы отравления появляются в интервале от нескольких минут до 3 ч после приема фугу в пищу. В острых случаях смерть может наступить в течение первого часа, но обычно между 4 и 6 ч. Вначале отравленный ощущает странное покалывание и онемение языка и губ, которое может распространяться и на тело. Затем больные начинают жаловаться на головную боль, боль в животе и руках. Походка становится шатающейся, появляется рвота, причем при ее отсутствии прогноз неблагоприятный. Вскоре после рвоты развивается атаксия, больной стремится лечь. Наблюдается ступор, афазия. Дыхание затруднено, артериальное давление обычно снижено, характерно также понижение температуры тела, развивается цианоз слизистых и кожи. Больной впадает в коматозное состояние, и вскоре после потери сознания наступает остановка дыхания, однако сердечная деятельность еще продолжается некоторое время. К сожалению, эффективных мер помощи, кроме искусственного дыхания, до настоящего времени нет.

Химическая структура и механизм действия. В 1909 г. японский исследователь Тахара выделил активное начало из фугу и назвал его *тетродотоксином*. Однако только спустя 40 лет удалось получить тетродотоксин (ТТХ) в кристаллическом виде и уже в 60-е годы установить его химическую структуру. Любопытно, что для получения 10 г ТТХ японскому ученому Тсуда (1967) при-

шло переработать 1 т яичников фугу. ТТХ представляет собой соединение аминопергидрохиназолина с гуанидиновой группой. В 1972 г. был произведен синтез ТТХ группой японских ученых, подтвердивший правильность его структуры:



ТТХ обладает чрезвычайно высокой биологической активностью, его DL_{50} для мышей при внутрибрюшном введении составляет всего 10 мкг/кг. Ведущими симптомами отравления ТТХ-у животных являются быстро наступающая гипотензия, угнетение дыхания, паралич скелетной мускулатуры. Падение АД происходит в результате паралича гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Нарушение функции дыхания имеет или периферическую природу (паралич дыхательной мускулатуры), или связано с угнетающим действием ТТХ на дыхательный центр.

В основе патологического действия ТТХ лежит его способность блокировать проведение нервного импульса в возбудимых тканях (нервных и мышечных), чем и обусловлены разнообразные фармакологические эффекты токсина.

Уникальность действия ТТХ заключается в том, что он в очень низких концентрациях (10^{-7} моль/л) блокирует входящий натриевый ток во время развития потенциала действия. Другая его особенность заключается в том, что он действует только с наружной стороны мембраны аксона (рис. 59). На основании этих данных японские ученые Као и Нишияма (1965) высказали гипотезу, что ТТХ, гуанидиновая группа которого близка по своим размерам к диаметру гидратированного иона натрия, входит в устье натриевого канала и застревает в нем, удерживаясь остальной частью молекулы, размеры которой превышают диаметр канала. Напомним, что аналогичные данные были получены при изучении химической структуры и механизма действия сактитоксина (см. рис. 3).

Выяснение удивительных свойств ТТХ резко повысило внимание к этому веществу и стимулировало поиск его аналогов у других животных. Было выяснено, что давно известный тарихатоксин, выделенный из яиц калифорнийского тритона *Taricha torosa*, идентичен ТТХ. В 70-х годах ТТХ обнаружили у рыб рода *Gobiodon*, а затем в коже центрально-американских лягушек рода *Atelopus*. Имеются сведения, что макулотоксин, выделенный из слюнных желез осьминога *Naralochlaena maculosa*, по своим фармакологическим и химическим свойствам близок к ТТХ. Недавно ТТХ был обнаружен в моллюсках *Charonia saulinae* и *Babylonia japonica*.

Замечательно, что виды, вырабатывающие ТТХ, как правило, чрезвычайно к нему устойчивы. Так, например, устойчивость бра-

хиального нерва фугу к ТТХ в 1000 раз, а седалищного нерва тритона (*T. torosa*) в 30 000 раз больше, чем седалищного нерва лягушки.

По механизму своего действия ТТХ весьма близок с другим небелковым нейротоксином — сакситоксином (STX), продуцируемым токсическими динофлагеллятами. Однако существуют и не-

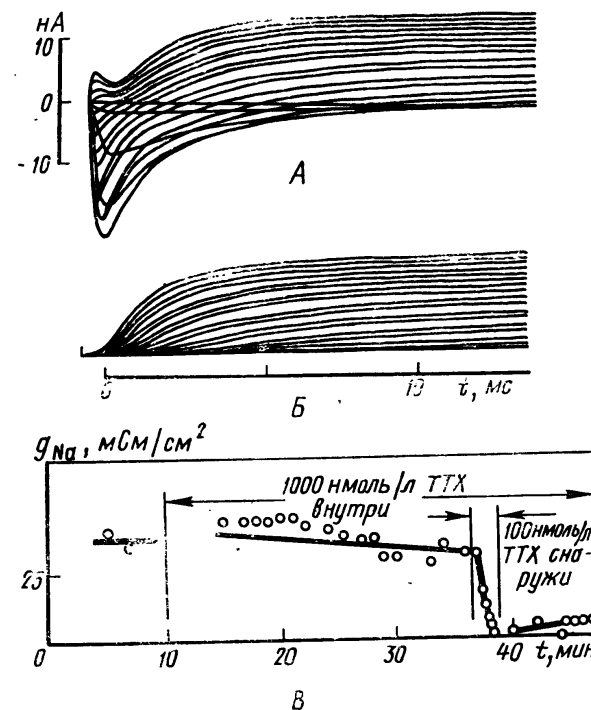


Рис. 59. Влияние тетродотоксина на мембрану нервного волокна (по Хилле, 1970):

А — ионные токи перехвата Ранье в растворе Рингера; Б — при добавлении в омывающий раствор тетродотоксина концентрацией $3 \cdot 10^{-7}$ моль/л; В — натриевая проводимость мембраны гигантского аксона при введении тетродотоксина в перфузирующую жидкость, а затем при добавлении в омывающий раствор

которые различия в их свойствах. Так, ТТХ обладает более сильным гипотензивным действием. В свою очередь STX блокирует нервную проводимость седалищного нерва тритона, устойчивого к ТТХ, хотя оба токсина не действуют на мышцы фугу. Наконец, нагревание до 100°C при pH 1 в течение 25 мин устраняет токсичность ТТХ, но не действует на STX. Эти данные имеют важное значение для дифференцировки этих близких по своим свойствам токсинов.

Применение тетродотоксина в нейробиологии и медицине. Значение этих исследований трудно переоценить, поскольку они впервые позволили приблизиться к пониманию таких фундаментальных явлений, как селективная ионная проницаемость клеточных мембран, лежащая в основе регуляции жизненных функций организма. В этом случае ТТХ предстает как уникальный «инструмент», подаренный природой. Используя высокоспецифическое связывание меченного тритием ТТХ, удалось подсчитать плотность натриевых каналов в мембране аксонов различных животных.

Первые подобные подсчет был сделан Муром и соавт. в 1967 г.; они установили, что на 1 мкм² поверхности гигантского аксона кальмара приходится 13 каналов. Впоследствии эти данные были уточнены и плотность натриевых каналов в аксоне кальмара принимается равной 553 мкм⁻², а в портняжной мышце лягушки 380 мкм⁻². Другой аспект использования специфического взаимодействия ТТХ с рецептором натриевого канала связан с попыткой выделить комплекс ТТХ-рецептор для его последующего изучения.

Специфическое блокирование нервной проводимости характеризует ТТХ как мощный местный анестетик. В настоящее время в некоторых странах уже налажено производство обезболивающих препаратов на основе ТТХ, применяемых при неоперабельных формах рака, проказе. Кроме того, имеются сведения о положительном терапевтическом эффекте препаратов ТТХ при бронхиальной астме, судорожных состояниях.

Важное практическое значение имеет разработка методов идентификации ТТХ в биологических тканях для профилактических и лечебных мероприятий. Наиболее распространенный способ обнаружения ТТХ — изучение токсичности данного образца на мышцах. В последнее время применяются более точные количественные методы, например газовая хроматография. Чувствительность метода 0,4 мкг ТТХ/проба позволяет определить 83,7% токсина в содержимом желудка.

10.3.2. Сигуатера

Это название обычно нелетального, пищевого отравления, вызываемого рифовыми рыбами в тропической и субтропической областях. Термин сигуатера происходит от местного названия моллюска *Cittarium (Livona) pica* — «сигуа», впервые введенного на Кубе испанскими конкистадорами. Этим словом обозначали пищевые отравления брюхоногими моллюсками, сопровождающиеся желудочно-кишечными и неврологическими расстройствами. Позднее также стали называть отравления рыбами.

Токсин, который ответствен за сигуатеру, называют *сигуатоксином*. Известный американский исследователь Холстед относит к сигуатеровым около 400 видов рыб. Он предложил для отравлений этого типа термин «ихтиосаркотоксизм». Наиболее неприятная особенность сигуатеры заключается в том, что его может вызвать рыба, которая еще накануне была вполне съедобная. Такие спорадические вспышки особенно опасны на некоторых островах Полинезии. В настоящее время частота отравлений сигуатеровыми рыбами составляет около 800 случаев в год, однако эта цифра считается заниженной. Сигуатера зафиксирована в большинстве островных тропических районах. Здесь эта проблема имеет важное значение, так как рыба — практически основной источник животного белка в этом регионе, население которого быстро увеличивается. В настоящее время среди наиболее опасных сигуатеровых рыб необходимо указать следующие:

Лутриан	<i>Lutianus bonar</i> <i>L. monostigma</i> <i>Glabilutianus nematophorus</i>	Барракуда Группер	<i>Sphyræna barracuda</i> <i>Epinephelus fuscoguttatus</i>
Мурена	<i>Gymnothorax javanicus</i>	Каранкс	<i>Caranx sexfasciatus</i>
Рыба-хирург	<i>Ctenochaetus striatus</i>	Сернола Рыба-попугай	<i>Seriola anteovitata</i> <i>Scarus gibbus</i>

Клиника отравления. Признаки отравления могут развиваться через несколько часов, а могут появиться и на следующий день. Вначале ощущается покалывание и онемение языка и губ, металлический привкус и сухость во рту, тошнота. Больной жалуется на сильные боли в животе, конечностях, суставах. Иногда на коже обнаруживается сыпь, волдыри. Очень характерным неврологическим нарушением является извращение температурной чувствительности, когда больному холодные предметы кажутся горячими и наоборот. При тяжелых формах наблюдаются нарушение координации движений, параличи и парезы скелетной мускулатуры, кома и смерть. Все же смертность от сигуатеры сравнительно низкая. Выздоровление длительное, иногда несколько месяцев. Симптоматику отравления сигуатерой можно разделить на 4 группы: 1) желудочно-кишечные — рвота, диарея; 2) сердечно-сосудистые — гипотензия, брадикардия; 3) неврологические — извращение чувствительности; 4) прочие — астения, артралгия. Как правило, желудочно-кишечная форма вызывается травоядными рыбами (рыба-хирург и др.), а сердечно-сосудистая — хищными (лутриан, барракуда).

Химический состав и механизм действия. Изменчивость сигуатеры чрезвычайно затрудняет ее исследование. Тем не менее профессору университета на Гавайях Шойеру вместе с сотрудниками в 1967 г. удалось выделить сигуатоксин. Наибольшее количество сигуатоксина содержится в печени, мышцах, внутренних органах, откуда он извлекается метанолом и хлороформом. Токсичность наиболее очищенного препарата из печени мурены для мышей составила 10 мкг/кг, что сравнимо с ТТХ. Сигуатоксин — липофильное вещество с молекулярной массой 1500, содержащее азотистые группы. Весьма возможно, что сигуатера вызывается более чем одним токсином, на что указывает сложность симптоматики.

Сигуатоксин стимулирует увеличение проницаемости нервных мембран для натрия как в ЦНС, так и на периферии. Антагонистами его являются ТТХ и кальций. Поэтому в качестве антидотов можно рекомендовать двухвалентные ионы (соли кальция и магния). При обработке изолированного предсердия кролика сигуатоксином наблюдается двухфазное действие: начальная брадикардия и снижение амплитуды сердечных сокращений сменяется положительным ино- и хронотропным эффектом. Первая фаза имеет холинергическую природу, на это указывает ее чувствительность к атропину. Вторая фаза связана с увеличенным высвобождением катехоламинов, так как предупреждается резерпином и гуанетидином. Сведения об антихолинэстеразной активности сигуатоксина

носят противоречивый характер, ибо не подтвердились для высокоочищенных препаратов. Поскольку сигуатеру вызывают ценные в промысловом отношении рыбы (рифовые окуни, груперы), важно уметь отличать ядовитых рыб от съедобных.

Для скрининга сигуатоксина используют различных животных. Кошки весьма чувствительны к токсину, однако у них часто бывает рвота при поедании недоброкачественной рыбы, что затрудняет количественную оценку. Характерное отравление у кошек сопровождается развитием через 20 ч после приема пищи паралича задних конечностей, диарреи, гиперсаливации. На третьи сутки животные погибают в условиях комы. В качестве тест-объектов используют также мангуст, но они отличаются большой индивидуальной чувствительностью. Мыши менее чувствительны к сигуатоксину, но более удобны для массовых обследований. Симптомы отравления у мышей следующие: снижение двигательной активности, диаррея, лакримация, гиперсаливация, диспноэ, паралич и смерть в интервале от 40 мин до 48 часов. Токсичность экстрактов из лутяны, мурены и других составляет для мышей при внутрибрюшинном введении 500—1000 мкг/г. Интересно, что комары *Aedes aegypti* также чувствительны к сигуатоксину и с их помощью можно определить ядовитость рыб. В настоящее время для оценки количества сигуатоксина в тканях подозрительных на сигуатеру рыб начинают применять высокочувствительный радиоиммунный анализ, позволяющий выявлять ядовитых рыб в 93% проб.

Происхождение сигуатеры до сих пор является предметом оживленных дискуссий и интенсивных исследований. Наиболее вероятной считается гипотеза, согласно которой токсины аккумулируются (и быть может подвергаются метаболическим превращениям) в организме рыб по пищевым цепям. Травоядные рыбы питаются водной растительностью, планктоном, содержащими токсические вещества, хищники поедают травоядных и, наконец, те и другие являются пищей человека. В самое последнее время появилось сообщение, что динофлагелляты *Gambierdiscus toxicus*, обитающие в районе Полинезии, продуцируют токсин, идентифицированный как сигуатоксин.

Следует отметить, что среди сигуатеровых рыб имеются виды, у которых помимо этого токсина присутствуют и другие токсины. Так, например, из рыбы-хирурга *C. striatus* наряду с жирорастворимым сигуатоксином выделен водорастворимый токсин — *маитотоксин* (названный по местному названию этой рыбы на о. Таити). Наибольшее количество его содержится в желудке и кишечнике. Японским исследователям (Ясумото и др., 1982) удалось получить из динофлагеллят *G. toxicus* очищенный маитотоксин, DL₅₀ которого для мышей составила всего 0,17 мкг/кг, т. е. почти в 50 раз меньше, чем для одного из самых сильных токсинов — ТТХ. Он обладает сильным действием на гладкую мускулатуру, вызывая ее сокращение в концентрациях 10⁻¹⁰—10⁻⁸ г/мл. В основе его механизма лежит усиление входа Ca²⁺ внутрь клетки через Ca²⁺-каналы. Таким образом, маитотоксин, так же как и сигуатоксин, по-

видимому, накапливается в организме рыб по пищевым цепям.

Другой пример связан с рыбой-попугаем *S. gibbus*, отравление которой вначале проходит по сигуатеровому типу, однако через 5—10 сут появляются новые угрожающие симптомы: нарушение статического и динамического равновесия, дисметрия, тремор, что указывает на повреждение мозжечка. Болезнь в острой форме длится около недели, и требуется более месяца для полного выздоровления. Токсин, вызывающий это отравление, назвали *скаритоксином*. Удалось отделить скаритоксин от сигуатоксина элюцией из хроматографического материала хлороформом, тогда как сигуатоксин элюируется смесью хлороформ: метанол (1:1). После очистки токсичность скаритоксина для мышей составила 30 мкг/кг. Токсин, сходный со скаритоксином, выделен также из лутяна *G. nematophorus*.

10.3.3. Галлюциногены

Некоторые виды кефали и султанок вызывают отравления, сопровождающиеся галлюцинациями (ихтиоаллиэйнотоксизм). Первая вспышка отравления была зарегистрирована в 1927 г. в Японии, когда несколько десятков человек отравились султанкой *Upeneus arge*. Больные жаловались на галлюцинации и кошмары, которые их преследовали, особенно во время сна. Полагают, что токсин локализуется в голове рыбы. Из других симптомов отмечают зуд и чувство жжения в горле сразу же после приема пищи, мышечную слабость, частичный паралич ног. Симптомы появляются через 10 мин — 2 ч и могут длиться 5—24 ч, причем отравление вызывается как сырой, так и вареной рыбой. На Гавайях в июне — августе опасны два вида кефали *Mugil cephalus*, *Neomuxus chaptalli* и два вида султанок *Mulloidichthys samoensis*, *Upeneus arge*, вызывающие галлюцинации.

Другое сообщение о подобных отравлениях связано с так называемыми «сонными рыбами» на о. Норфок в море Фиджи у берегов Австралии. Подозрение падает на *Kyphosus vaigiensis* (Girpeliidae), после приема в пищу которой у людей развиваются кошмары, галлюцинации, вскоре переходящие в длительный сон. Однако воспроизвести эти феномены в эксперименте на животных пока не удалось.

10.3.4. Ихтиотоксины

Наряду с рассмотренными ядовитыми рыбами по предложению Холстеда в особую группу выделяют отравления, вызываемые зрелыми половыми продуктами, тогда как другие части тела рыб вполне съедобны. Симптомы отравления ихтиотоксинами: расстройство желудочно-кишечного тракта, рвота, боли в животе, диаррея. Подобные ихтиотоксины вырабатываются в икре и молоках свыше 50 видов рыб, в числе которых можно указать *Acipenser sp.*, *Abramis brama*, *Barbus sp.*, *Cyprinus carpio*, *Tinca tinca*, *Perca*

fluviatilis, *Stichaeus grigorjewi*, *Schizothorax intermedius* и др.

В качестве примера можно назвать «барбусовую холеру», вспышки которой наблюдались в Европе. У нас в Средней Азии ядовитой икрой и молоками обладает маринка *S. intermedius*. По данным Пигулевского (1966), яд, содержащийся в икре маринки, усачей и османов (Cyprinidae), — ципринидин — вызывает падение АД, адинамию, снижение температуры тела, паралич скелетной и дыхательной мускулатуры, а в токсических дозах остановку сердца. Химическая природа яда не известна. Сведения о химической природе ихтиотоксинов очень ограничены. Так, японским исследователям Асано и Ито (1962) удалось выделить из *S. grigorjewi* токсический липопротеин, названный *диногунеллином* (или *липо-стихаерином*). Разделение токсина на белковую (стихаерин) и липидную субъединицы показало, что последняя необходима для обеспечения токсического действия. По своей химической природе липидная субъединица является сложным соединением, состоящим из компонентов А и В. Компонент В представлен 2-аминосукцинамидом, тогда как компонент А является аденозин-5-фосфор-N-[(2- или 3-амино-3-карбамоил)]-пропионил амидом. DL₅₀ диногунеллина для мышей 25 мг/кг. Токсический компонент, близкий по химическому составу с диногунеллином, получен также из икры мраморника *Scorpaenichtys marmoratus*. Ядовита икра также у панцирников или каймановых рыб (Lepisosteidae). Из икры миссисипского панцирника *Lepisosteus spatula* выделено кардиотоксическое вещество, угнетающее деятельность сердца черепахи.

10.3.5. Ихтиокринотоксины

В особую группу выделяют также рыб, вырабатывающих ядовитую слизь кожными железами или отдельными клетками, которую называют *ихтиокринотоксинами*. Как правило, эти токсины имеют горький вкус, токсичны для рыб и обладают гемолитическим действием.

В настоящее время установлена идентичность ихтиокринотоксинов в коже рыб нескольких семейств (табл. 18). Успехи в изучении их химической природы позволили выделить несколько родов каменных окуней из сем. Serranidae в новое семейство Grammistidae, в том числе *Grammistes sexlineatus*, *Pogonoperca punctata*, *Rypticus saponaceus* и некоторые другие.

Из кожи кузовка *Ostracion meleagris* (Ostraciontidae) выделен *пахутоксин* (от паху — местное название рыбы на Гавайях). Обычно для получения токсина рыбу помещают в дистиллированную воду, из которой его экстрагируют L-бутанолом. После хроматографической очистки выход пахутоксина составляет 60 мг (на взрослую рыбу). Его эмпирическая формула C₂₃H₄₆NO₄Cl⁺, или

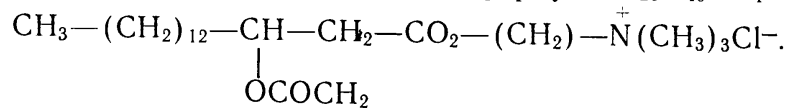


Таблица 18. Ихтиокринотоксины некоторых рыб

Семейство	Виды	Токсин	Свойства токсина		
			горький	токсичность для рыб	гемолитическое действие
Tetraodontidae	<i>Arothron hispidus</i>	TTX (?)	—	+	—
Ostraciontidae	<i>Ostracion lentiginosus</i>	Пахутоксин	+	+	+
Grammistidae	<i>Grammistes sexlineatus</i> <i>Rypticus saponaceus</i>	Граммистин	+	+	+
Soleiidae	<i>Pardachirus marmoratus</i>	Пардаксин	+	+	+
Gobiidae	<i>Gobiodon quinquestrigatus</i>	Полипептид	+	+	+
Muraenidae	<i>Gymnothorax nudivomer</i>	Белок	—	+	+

Пахутоксин обладает сильным гемолитическим и ихтиотоксическим действием. У рыб, пораженных этим токсином, нарушается жаберное дыхание, координация движений. Кроме того, пахутоксин вызывает снижение чувствительности щупалец анемоны и медуз, а также тормозит фертилизацию яиц морского ежа. В последнее время создан синтетический пахутоксин. Из кожного секрета другого кузовка *Lactophrys triqueter* выделен кристаллический токсин, отличающийся от пахутоксина только отсутствием β-ацетоксигруппы.

Каменные окуни (Grammistidae) продуцируют очень большое количество слизи, смертельной для других рыб. Слизь *Pogonoperca punctata* очень горького вкуса, обладает гемолитическим действием. Из нее выделены полипептидные токсины, названные *граммистинами* А₁, А₂, В и С. Граммистины обладают антибиотическим и цитолитическим действием. Токсины продуцируются специальными слизистыми клетками кожи. Молекулярная масса граммистинов А₁, А₂, В и С соответственно 3400, 3420, 4450 и 3940. Другой гемолитический токсин *риптицин* выделен из слизи *Rypticus saponaceus*. Его молекулярная масса 2700. Он характеризуется большим содержанием гидрофобных аминокислот. В молекулу граммистинов и риптицина кроме полипептидного компонента входит третичное или четвертичное азотистое основание. В воде, содержащей слизь каменных окуней, гуппи могут погибнуть в течение нескольких минут. Внутривентральное введение риптицина мышам вызывает паралич конечностей, затруднение дыхания и смерть через 24—48 ч. Если кошкам скормить экстракт слизи каменного окуня, у них развиваются симптомы отравления, сходные с сигуатерой: диарея, атаксия, рвота, гиперсаливация, паралич конечностей, кома, смерть может наступить через 5 сут. Рептицин обладает также гипотензивным действием.

Гемолитические токсины, сходные по химическим и биологическим свойствам с граммистином, выделены из бычков *Gobiodon sp.* (Gobiidae) и ежовых уточек *Diademichthys lineatus* (Gobiesocidae).

У *Pardachirus marmoratus* (Soleidae) секретируется млечный секрет, летальный для небольших рыб и морских ежей. Секретирующие железы расположены у основания дорзального и анального плавников, их общее количество может достигать 100—200. Из секрета выделен токсин белковой природы — пардаксин — с молекулярной массой 15 000, содержащий 4 дисульфидные связи и обладающий гемолитическим действием. DL_{50} пардаксина для мышей при внутрибрюшинном введении составляет 24,6 мг/кг. При введении наркотизированным крысам пардаксина в дозе 0,5 мг/кг наблюдается сильный гипотензивный эффект. Возможно, что его гипотензивное действие связано со способностью усиливать высвобождение ацетилхолина из постганглионарных нервных окончаний. В концентрации $7 \cdot 10^{-5}$ моль/л токсин вызывает увеличение эстеразной активности мембранной фракции, полученной из жабер рыб и ракообразных.

Интересно, что в низкомолекулярной фракции секрета кожных желез найден также фактор, нейтрализующий гемолитическое и икhtiотоксическое действие пардаксина. Этот же фактор угнетает токсическое действие мелиттина — основного цитолитического полипептида пчелиного яда — и снижает гемолитическое действие ядов змей и скорпионов.

Давно замечено, что мурены *Gymnothorax nudivomer* (Muraenidae) производят много кожной слизи, которая при попадании на руки вызывает боль. Фармакологический анализ слизи показал, что она летальна для мышей, обладает гемолитическим действием, причем активные начала слизи имеют белковую природу. Гемолизин, выделенный из слизи, очень нестоек, и его активность быстро падает даже при лиофилизации. Молекулярная масса гемолизина $\sim 100\,000$, и он чувствителен к трипсину. В коже мурены обнаружены специальные клетки, секретирующие токсическую слизь.

10.3.6. Ихтиохемотоксины

Токсины, содержащиеся в сыворотке крови некоторых рыб, принято называть *ихтиохемотоксинами*. Отравление наступает, как правило, при приеме с пищей больших количеств свежей крови этих рыб. В эксперименте введение животным даже небольших количеств крови ядовитых рыб вызывает быструю смерть. К ядовитым относятся морской угорь *Conger conger*, мурена *Muraena helena*, пресноводный угорь *Anguilla vulgaris*. Симптомы отравления: диаррея (причем стул часто с кровью), рвота, саливация, цианоз, нерегулярный пульс, парестезия, параличи, дыхательные расстройства, в тяжелых случаях смерть. Летальный фактор можно осадить из сыворотки сульфатом аммония с последующей экс-

тракцией эталоном. Белковая природа ихтиохемотоксинов доказывается их чувствительностью к протеазам.

Другие токсины. Сильные нейротоксины обнаружены у большого атлантического *Hoplosthetus atlanticus* — *гоплостатин* и кубохвоста *Tetrogonurus civeri* — *кубо́токсин*. По мнению Гурина и Ажгихина, гоплостатин хотя и близок по своим химическим характеристикам к ТТХ и макулотоксину, не исключено, что его молекула претерпевает в организме большого голова метаболитические превращения, что приводит к образованию нового токсина.

Очень опасны отравления, вызываемые некоторыми сельдевыми рыбами и анчоусами (клупеотоксизм). Первые признаки отравления появляются уже во время еды — резкий металлический привкус во рту. Затем быстро развиваются диаррея, рвота, недомогание. Артериальное давление падает, кожные и слизистые покровы бледнеют, больной впадает в кому, за которой следует смерть. В некоторых очень тяжелых случаях смерть может наступить через 15 мин после приема пищи. Смертность при отравлении *Clupanodon thrissa*, *Engraulis sp.* и других может достигать 42%. К сожалению, ни механизм действия, ни химизм яда не известны.

Среди других промысловых рыб, часто вызывающих отравление, следует назвать тунца. Токсичными могут быть как мясо, так и икра. Отравленные испытывают общее недомогание, головокружение, покраснение лица и шеи, ощущение жара в теле, затем могут появиться отеки, тахикардия. Все эти симптомы указывают на аллергическую природу отравления. И действительно, оказалось, что мясо тунца богато аминокислотой гистидином, которая путем декарбоксилирования (возможно, бактериальной декарбоксилазой) превращается в физиологически активный амин гистамин, вызывающий аллергические реакции. По данным газовой хроматографии, в мясе таких рыб может содержаться до 335 мг гистамина на 100 г мяса, что превышает обычные цифры почти в 100 раз. Кроме того, в ядовитых особях тунцов могут содержаться такие токсические вещества, как путресцин, кадаверин, спермидин.

10.4. ЯД КРУГЛОРОТЫХ (CYCLOSTOMATA)

Этот класс объединяет немногочисленных в настоящее время (около 40 видов), примитивных и наиболее древних из современных позвоночных животных, имеющих угребразную или червеобразную форму тела (рис. 60). Круглоротые подразделяются на два подкласса (принимаемые некоторыми систематиками за самостоятельные классы — к чему есть достаточно оснований): миноги *Petromyzones* с одним отрядом *Petromyzoniformes* и миксины *Mixini* также с одним отрядом *Mixiniformes*.

Для всех круглоротых характерно отсутствие челюстей, в связи с чем их относят к особому разделу бесчелюстных позвоночных *Agnatha* и расположение ротового отверстия на дне предротовой присасывательной воронки округлой формы. В коже у круглоротых содержится большое количество одноклеточных желез, выде-

ляющих слизь, имеющую защитное значение. Особенно сильно они развиты у миксин, у которых имеются, кроме того, специальные многоклеточные слизеотделительные железы, расположенные снизу по бокам всего тела (рис. 61).

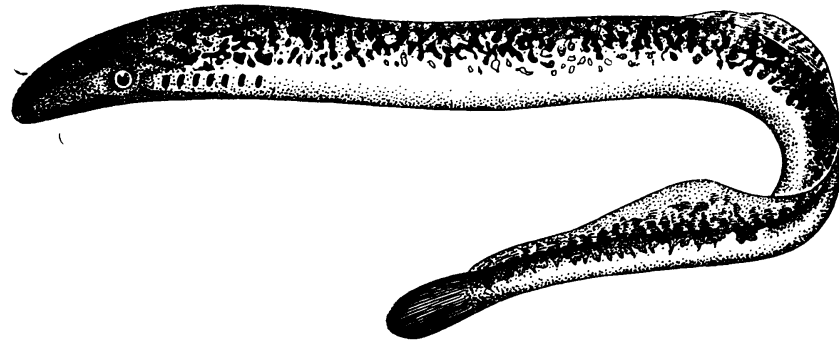


Рис. 60. Минога *Petromyzon marinus* (по Физали, 1922)

Миксины являются исключительно морскими обитателями, придерживающимися, как правило, неглубоких участков морей в умеренных и субтропических поясах северного и южного полушарий. Они очень чувствительны к солености воды и при снижении ее ниже 25% погибают. Миксины ведут паразитический образ жизни, нападая на различных рыб, в том числе и хозяйственно ценных, чем наносят местами существенный вред рыболовству. Некоторые их виды употребляются в пищу после тщательной очистки тела от слизи, которая может вызвать отравление. У пиявкоротых миксин

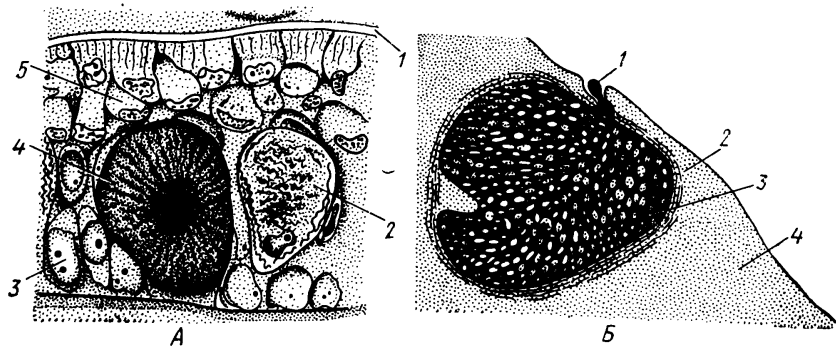


Рис. 61. Слизистые железы миксины *Myxine glutinosa* (по Холстеду, 1970):
 А — продольный срез эпидермиса; 1 — слизистый слой; 2 — трихогенные клетки; 3 — неидентифицированные клетки; 4 — большие слизистые клетки; 5 — малые слизистые клетки; Б — срез через слизистую железу, расположенную в каудальной части миксины; 1 — экскреторный проток; 2 — соединительная ткань; 3 — слизистые клетки (темные) и трихогенные (светлые); 4 — эпидермис

(*Eptatretus*), например *E. stoutii*, обитающей у берегов Северной Америки от Аляски до Калифорнии, обнаружен мощный кардиостимулирующий агент — *эптатетрин*. Он довольно неустойчив и легко инактивируется при нагревании, изменении pH и др. Эптатетрин способен нормализовать биохимические процессы в миокар-

де в условиях экспериментальной ишемии, предотвращая развитие шокового состояния. Все это дает основание считать это соединение перспективным для использования в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Отметим, что сами пиявкороты очень удобны как источник сырья. Они неприхотливы, легко переносят длительное отсутствие воды, могут подолгу голодать.

Миноги так же, как и миксины, встречаются преимущественно в северном полушарии, населяя при этом лишь умеренную зону. В отличие от миксин среди них есть морские (проходные) и пресноводные формы, так как размножаются они в пресной воде, проходя стадию личинки, называемую пескоройкой. По характеру питания эта группа также более разнообразна — наряду с типичными паразитическими видами есть и непаразитические, питающиеся детритом, водорослями и т. д. Некоторые миноги во взрослом состоянии вообще не питаются.

Миноги употребляются в пищу, а некоторые из них (например, речная минога *Lampetra fluviatilis*) являются ценными промысловыми видами. Мясо их обладает высокими питательными и вкусовыми качествами. Однако в литературе описаны случаи отравления миногами, что связывают с токсическим действием секрета кожных желез. Кроме того, их кровь обладает ядовитыми свойствами. В эксперименте введение свежей сыворотки крови миноги мышам (0,3—0,4 мл) вызывало у них отравление. Наблюдалась потеря чувствительности, парезы, нарушение координации движений. *In vitro* кровь миноги характеризуется слабым гемолитическим действием.

Другой аспект ядовитости миног связан с так называемыми буккальными железами, которые иногда принимают за слюнные. Оказалось, что эти железы секретируют антикоагулирующее вещество, которое облегчает питание паразитических форм кровью жертвы. Изучение этого вещества показало, что оно способно удлинять время свертывания крови не только рыб, но и человека. Кроме антикоагулянтных свойств вещество обладает и гемолитическим действием. Гистологическое исследование буккальных желез выявило, что они по своему строению напоминают ядовитые железы змей. Таким образом, наличие буккальных желез у миног является хорошей иллюстрацией адаптации к особенностям их биологии.

* * *

Подведем некоторые итоги рассмотрению ядовитых рыб и круглоротых. Прежде всего обращает на себя внимание тот факт, что несмотря на большое разнообразие форм ядовитости у этих животных, все они имеют четко выраженную защитную направленность. У ядовитых колючеперых рыб (*Trachinidae*, *Scorpaenoidae*, *Batrachoididae*), вооруженных ранящим аппаратом в виде колючек и шипов, последние, в силу своего анатомического расположения, не могут использоваться для нападения и выполняют лишь защитную функцию. Исключение могли бы составить скаты, под-

вижный хвост которых вооружен ядовитым шипом. Однако особенностями биологии скатов и многочисленные наблюдения также указывают на защитное назначение ядовитого аппарата. Здесь же следует упомянуть о буккальных железах миног, питающихся кровью своих жертв. Это, видимо, единственный пример связи ядовитого органа с ротовым аппаратом, не имеющим своего аналога среди рыб.

Большой интерес представляет вопрос об эволюции ядовитых аппаратов у рыб и рыбообразных. Некоторые авторы (Пигулевский, 1966) считают, что вначале защитный аппарат формировался на основе колючек, к которым позднее присоединились ядовитые железы, происхождение которых можно вести от слизистых желез кожи. Защитные функции слизистых кожных желез хорошо известны у разных групп животных: черви, моллюски, круглоротые, рыбы, амфибии. Как правило, у гидробионтов и амфибий кожные железы защищают организм не только от хищников, но и от заселения его микроорганизмами. Рассмотренные примеры можно условно отнести к средствам «индивидуальной химической защиты».

Другой тип защиты — надорганизменный, популяционный — связан с локализацией токсинов преимущественно во внутренних органах, так как в этом случае ценой гибели отдельной особи повышаются шансы сохранения популяции в целом. Видимо, не случайно концентрации токсинов таких рыб максимальны в период нереста, что также можно трактовать как адаптацию, направленную на поддержание численности популяции. Примером тому могут служить яды *Tetraodontidae*, *Cyprinidae* и других рыб с ядовитыми половыми продуктами. Если биологическая целесообразность этого явления поддается логическому объяснению, то молекулярные механизмы поразительной устойчивости ядообразующих животных к своему яду (например, фугу к тетродотоксину) не раскрыты. Между тем сравнительный анализ действия селективных ядов на чувствительные и устойчивые к ним биосистемы — один из путей к расшифровке интимных сторон их молекулярной организации.

Несколько замечаний о ядовитости ценных в пищевом отношении рыб. Вопрос этот особенно актуален в связи с наблюдаемым демографическим «взрывом» и все более ощутимым дефицитом источников пищевого белка. Поэтому методы профилактики сигуатеры, а также отравлений тунцами, сельдевыми, осетровыми, лососевыми и другими видами съедобных рыб приобретают особую значимость. Для решения этих вопросов большую роль играют исследования биологии и экологии потенциально ядовитых рыб, токсичность которых часто носит вторичный характер в результате инфицирования динофлагеллятами (сигуатеровые рыбы) или микроорганизмами (осетровые и др.). Кроме того, необходимо развивать и совершенствовать быстрые и эффективные методы инструментального скрининга (например, радиоиммунный анализ) для выявления ядовитых рыб.

Глава 11 | ЯДОВИТЫЕ АМФИБИИ (AMPHIBIA)

11.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Отделившись от кистеперых рыб в среднедевонское время (около 320 млн. лет назад), амфибии до сих пор носят в себе черты строения, свойственные водным и наземным позвоночным, что соответствует их адаптации к жизни на грани двух сред: водной и воздушно-наземной. Большую роль в водном обмене играет кожа, через нее же частично выделяются продукты обмена. Голая кожа амфибий всегда увлажнена из-за выделения секрета многочисленных кожных желез и испарения через нее воды. Это имеет значение и для дыхания земноводных, так как кожа у них является дополнительным органом дыхания.

Пережив эпоху своего расцвета в каменноугольном и пермском периодах, амфибии представлены в современной фауне немногим более 3 тыс. видов, которые объединяются в три отряда: хвостатые — *Caudata*, безногие — *Apođa*, бесхвостые — *Anura*.

Среди земноводных нет вооруженных активно-ядовитых животных, обладающих специальным аппаратом для введения яда в тело жертвы или врага. Слюнные железы амфибий выделяют секрет, вообще лишенный пищеварительных ферментов. Но в связи со специфической функцией кожи как органа дыхания, у многих амфибий сильное развитие получили кожные железы, секрет которых обладает у *Caudata* и *Anura* в ряде случаев сильным токсическим действием. Кроме того, секрет кожных желез обладает антимикробным действием и защищает влажную кожу амфибий от заселения микроорганизмами.

Отряд *Caudata*. Среди хвостатых земноводных наиболее изучен яд некоторых саламандр *Salamandridae*. К этому семейству относят около 40 видов, распространенных в Евразии, Северной Африке и Северной Америке. Огненная, или пятнистая, саламандра *Salamandra salamandra* (рис. 62, А), обитающая в странах Средиземноморья, у нас встречается в предгорных и горных лесах Карпат, где держится в увлажненных местах, чаще по берегам ручьев и речек. Общая длина ее не превышает 30 см, а окраска состоит из сочетания блестяще-черного фона с ярко-желтыми или оранжевыми пятнами, размер и форма которых весьма изменчивы. Такой характер окраски относят к апосематическому (предостерегающе-

му) типу. И действительно, по бокам головы этого животного располагаются паротидные (надлопаточные) железы, выделяющие токсический секрет.

Из других ядовитых представителей данного семейства заслуживает упоминания еще один представитель — калифорнийский тритон — *Taricha torosa* (рис. 62, Б), встречающийся в лесах у тихоокеанского побережья Северной Америки.

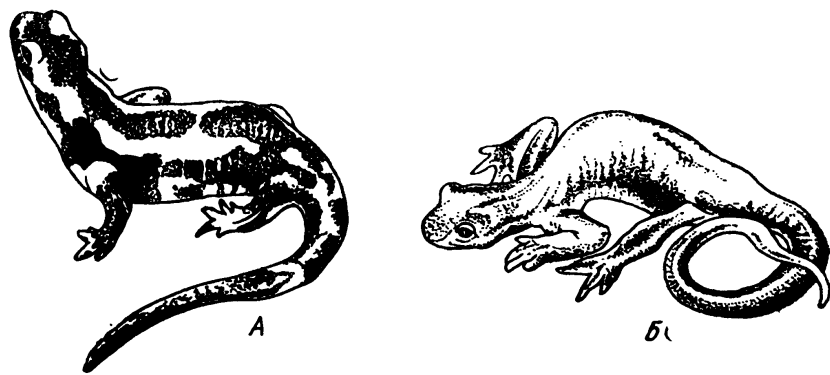


Рис. 62. Хвостатые амфибии:

А — саламандра (*Salamandra salamandra*) (по Физали, 1922); Б — тритон (*Taricha torosa*) (по А. Г. Банникову, 1969)

Отряд Анига. Из представителей отряда бесхвостых наиболее изучен яд некоторых жаб — сем. Bufonidae и лягушек сем. Dendrobatidae. Обыкновенная, или серая, жаба *Bufo bufo* (рис. 63, Г)

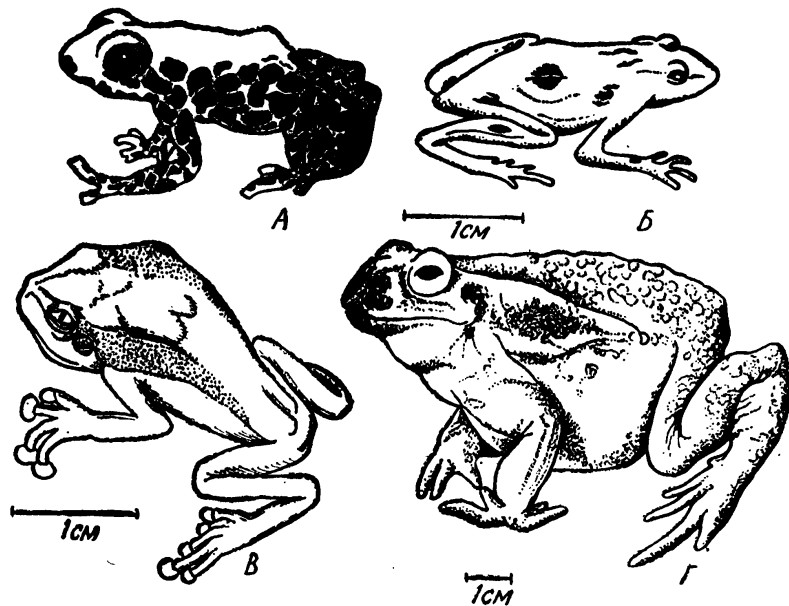


Рис. 63. Бесхвостые амфибии:

А — древолаз (*Dendrobates* sp.); Б — ателоп (*Atelopus* sp.) (по М. Н. Денисовой, 1969); В — филломедуза (*Phyllomedusa* sp.); Г — жаба серая (*Bufo bufo*) (по Физали, 1922)

встречается в северо-западной Африке и на значительной территории Евразии, вплоть до 65° с. ш., а на восток — до Кореи и Японии. Предпочитает различные леса, хотя обитает и в степной зоне. Обыкновенная жаба — самая крупная из жаб нашей фауны (ее длина до 20 см), окрашена сверху в бурый цвет, снизу — в грязно-белый (окраска, впрочем, весьма изменчива в разных частях ареала).

Ядовитый аппарат. Кожные железы жабы имеют типичное для всех амфибий альвеолярное строение (рис. 64). Каждая надлопаточная железа состоит из 20—50 простых альвеолярных долек. Альвеолы имеют свой выводной проток, выходящий на поверхность кожи. Он обычно закрыт пробкой, состоящей из эпителиальных клеток. Сформировавшиеся железы содержат до 70 мг ядовитого секрета. Мелкие кожные железы в отличие от надлопаточных ядовитых желез имеют открытые выводные протоки. По мнению В. И. Захарова, секрет малых желез, свободно изливающийся наружу, играет роль отпугивающего средства, а секрет надлопаточных в основном оказывает отравляющее действие. При сдавливании железы ядовитый секрет выталкивает эпителиальную пробку и попадает в рот и глотку хищника, в результате чего может наступить общее отравление.

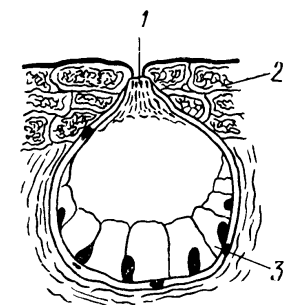


Рис. 64. Ядовитая железа жабы *Bufo bufo* (по Захарову, 1960):

1 — слизистая пробка; 2 — эпидермис; 3 — железистая клетка

Среди других ядовитых бесхвостых амфибий заслуживают внимание распространенные в Центральной и Южной Америке лягушки — дендробатиды: древолазы *Dendrobates*, листолазы *Phylllobates*, ателопы *Atelopus* (см. рис. 63).

11.2. ЯД БЕСХВОСТЫХ АМФИБИЙ (ANURA)

Фармакологически активные компоненты яда бесхвостых амфибий представлены биогенными аминами и их дериватами, физиологически активными пептидами (бради- и тахикинины, опиоидные пептиды), гемолитическими белками, нейротоксическими алкалоидами (лягушки) и кардиотропными стероидами.

Представляет интерес биологическое значение этих токсинов для амфибий. Так, для листолазов (*Phylllobates*) наблюдается корреляция между яркой отпугивающей окраской лягушек и содержанием в их коже токсинов. В то же время близко родственные лягушки рода *Colostethus*, обладающие монотонной окраской, лишены токсических свойств. С другой стороны, у панамской лягушки *Dendrobates pumilio* окраска которой колеблется от темно-голубой до красной, также найдены токсические алкалоиды.

Содержание серотонина в коже лягушек зависит от их местобитания. Так, у лягушек, ведущих полусухопутный образ жизни, содержание этого биогенного амина выше, чем у водных форм, что может иметь защитное значение.

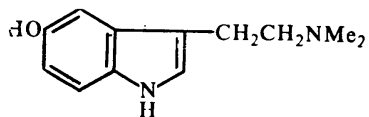
Жабы рода *Bufo*, имеющие монотонную окраску, являются сухопутными животными и обладают паротидами, которые могут выбрызгивать свое содержимое при надавливании. У жаб фарма-

кологически активные вещества паротид включают кардиотонические буфодиенолиды, различные 5-гидроксииндолные производные и адреналин. Очевидно, такая смесь физиологически активных веществ хорошо защищает жаб от хищников.

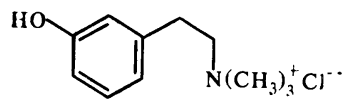
Обильный секрет ярко окрашенной европейской жерлянки *Bombina* также хорошо защищает ее от таких природных врагов, как змеи. Эксперименты с лягушками-дендробатидами показали, что питающиеся амфибиями змеи, такие, как *Rhadinaea*, сразу же отказываются от лягушки и активно пытаются очистить свою пасть.

11.2.1. Биогенные амины

Этот класс веществ встречается у многих амфибий. Содержание аминов иногда доходит до 100 мг/г кожи, а их качественный состав может быть основой для химической таксономии амфибий. Наиболее типичными являются серотонин и его N-метильные дериваты: N-метилсеротонин, буфотенин и буфотенидин. Этот тип соединений найден у квакш *Hyla*, свистунов *Leptodactylus*, лягушек *Rana*, жаб *Bufo*, причем у *L. pentadactylus* и *H. pearsoniana* уровень 5-гидроксииндолэтиламина может достигать 1—10 мг/г кожи. Эти соединения найдены также и у других амфибий: *Rhinoderma*, *Odontophrynus*, *Discoglossus*, *Bombina*, *Xenopus*, *Pleurodema* и др. У жаб наблюдается широкий спектр этих аминов — дегидробуфотенин, его серноокислый эфир буфотионин и др. Галлюциноген 5-метокси-N, N-диметилтриптамин (буфотенин) содержится в большом количестве в яде *Bufo alvarius*. Фенольный четвертичный амин — лептодактилин, найден у бесхвостых амфибий *Pleurodema*, *Leptodactylus*:



буфотенин



лептодактилин

У *L. ocellatus* в коже содержится до 9 мг/г лептодактилина. В кожном секрете жаб найдены адреналин, в меньшем количестве — норадреналин и дофамин. Гистамин, N-метилгистамин, N-ацетилгистамин и N-диметилгистамин обнаружены у *Leptodactylus* и *Hyla*.

11.2.2. Пептиды и белки

Большая группа фармакологически активных пептидов, в том числе брадикинин, физалемин, церулеин и др., найдены в коже различных лягушек. Некоторые из них в отличие от брадикинина вызывают быстрое сокращение внесосудистой мускулатуры и получили название тахикининов.

Физиологически активные пептиды из кожи амфибий

Брадикинины

Брадикинин	Арг-Про-Про-Гли-Фен-Сер-Про-Фен-Арг
Ранакинин R	Арг-Про-Про-Гли-Фен-Тре-Про-Фен-Арг-Иле-Ала-Про-Глу-Иле-Вал
Филлокинин	Арг-Про-Про-Гли-Фен-Сер-Про-Фен-Арг-Иле-Тир (SO ₃ H)
Бомбинакинин O	Арг-Про-Про-Гли-Гли-Фен-Сер-Про-Фен-Арг-Гли-Лиз-Фен-Гис

Тахикинины

Филломедузин	Пироглу-Асп-Про-Асп-Арг-Фен-Иле-Гли-Лей-Мет — NH ₂
Физалемин	Пироглу-Ала-Асп-Про-Асп-Лиз-Фен-Тир-Гли-Лей-Мет — NH ₂
Уперолеин	Пироглу-Про-Асп-Про-Асп-Ала-Фен-Тир-Гли-Лей-Мет — NH ₂
Бомбезин	Пироглу-Гли-Арг-Лей-Гли-Асп-Гли-Трп-Ала-Вал-Гли-Гис-Лей-Мет — NH ₂

Опиоидные пептиды

Дерморфин	Тир-D-Ала-Фен-Гли-Тир-Про-Сер — NH ₂
-----------	---

С другой стороны, тахикинины, подобно брадикинину, вызывают вазодилатацию и падение АД. Они в отличие от брадикинина устойчивы к энзиматическому разрушению в малом круге кровообращения, с чем также связывают их гипотензивное действие.

Физалемин был впервые обнаружен у *Physalaemus fuscocinctatus*, а затем у *P. centralis*. Он вызывает сильную вазодилатацию и длительную гипотензию. Другой особенностью физалемина является выраженное деполяризующее действие на мотонейроны кошки. Этот эффект у него в 500 раз сильнее, чем у эквивалентного раствора глутаминовой кислоты, которая известна как возбуждающий медиатор в ЦНС. Физалеминоподобные пептиды найдены также у *Physalaemus slauyi*, *Phyllomedusa rohdei* и у других видов филломедуз.

Тахикинин под названием *уперолеин* обнаружен у *Uperoleia rugosa*, *U. marmorata*. Брадикинин и его аналоги обнаружены у *Rana esculenta* и других *Rana*. *Церулеин* был впервые выделен из кожи австралийской белой квакши *Hyla coerulea*, а затем его аналоги были найдены у большинства видов *Hyla* и некоторых видах *Leptodactylus* и *Phyllomedusa*. Церулеин — гипотензивный агент, он также стимулирует гладкую мускулатуру и, кроме того, усиливает секрецию желудка и поджелудочной железы. Из кожи жерлянок *Bombina bombina*, *B. variegata* выделен физиологически активный пептид *бомбезин*, оказывающий сильное влияние на секрецию желудочного сока и желчевыделение. Любопытно, что

впоследствии бомбезин был обнаружен и в мозге млекопитающих, где основная функция пептида также заключается в регуляции функций желудка.

В последнее время из кожи *Phyllomedusa sauvagei* выделен новый класс сильных опиоидных пептидов — дерморфины. Анальгетическая активность дерморфина в 11 раз больше, чем у морфина (рис. 65), а также превышает специфическую активность лей-энке-

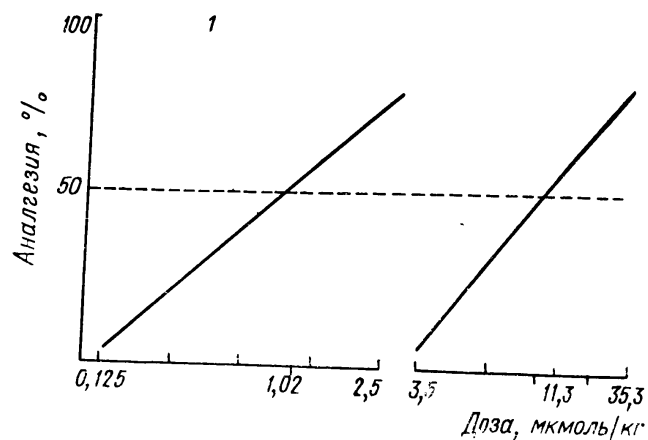


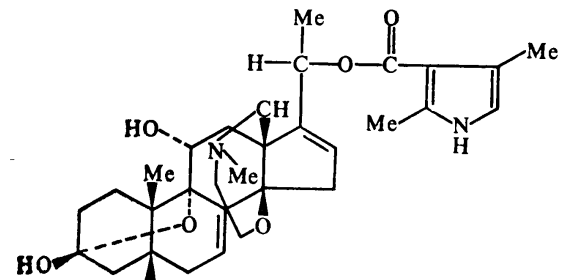
Рис. 65. Сравнение анальгезирующей активности дерморфина из кожных желез *Phyllomedusa sauvagei* (1) и морфина (2) при внутривенном введении мышам, оцениваемой по тесту «горячей пластинки» (по Броккардо и соавт., 1981)

фалина и мет-энкефалина. Два последних пептида относятся к эндогенным опиатоподобным пептидам, обнаруженным в организме человека и животных. Уникальной особенностью дерморфина является присутствие в нем аминокислоты аланина в виде правовращающего D-изомера. Это один из немногих примеров включения D-аминокислоты в природную полипептидную цепь, причем замена ее на левовращающий изомер (L-аланин) ведет к потере активности. В коже бесхвостых амфибий (*Bombina*) содержатся также белки, обладающие гемолитическим действием. Гемолитический белок из кожных желез жерлянок *Bombina* имеет молекулярную массу ~ 87 000 и, видимо, состоит из двух субъединиц с молекулярной массой ~ 42 000. Есть сведения, что в белковой фракции яда жерлянок обнаружена амилазная, фосфатазная, лизоцимподобная и протеолитическая активность, что расширяет имеющиеся представления о наборе физиологически активных веществ в кожных железах амфибий.

11.2.3. Нейротоксические алкалоиды яда лягушек (*Dendrobatidae*)

Батрахотоксин. Систематическое изучение ядовитых неотропических лягушек началось в 1869 г., но только спустя почти 100 лет Виткоп и его сотр. (1962) сообщили о выделении в чистом виде

токсина и получили название батрахотоксина (ВТХ). Впервые ВТХ был выделен из кожных желез колумбийской лягушки *Phyllobates aurotaenia*. Он является эфиром батрахотоксинина А (производного стероида прегнина) с 2,4-диметилпиролл-3-карбоновой кислотой:



ВТХ стойко и необратимо повышает проницаемость покоящейся мембраны для ионов натрия. Это повышение натриевой проницаемости связано с появлением модифицированных каналов, которые характеризуются отсутствием инактивации во время деполяризации мембраны. Кроме того, модифицированные каналы практически полностью открыты при потенциале покоя для интактного волокна. Действие ВТХ связывают с модификацией свойств «воротного механизма», регулирующего проницаемость натриевого канала. Под действием ВТХ в модифицированных каналах блокируется работа инактивационных ворот. Изменяется также режим работы и активационных ворот, которые остаются открытыми при значениях потенциала на мембране ниже -70 мВ, когда интактные каналы находятся в закрытом состоянии. В настоящее время ВТХ — один из самых мощных «инструментов» в изучении функции натриевых каналов возбудимых мембран (Б. И. Ходоров, 1975).

При системном введении ВТХ обладает сильным кардиотоксическим действием, вызывая экстрасистолии, желудочковую фибрилляцию и смерть. На изолированных нервно-мышечных препаратах характерным эффектом ВТХ является начальное увеличение частоты миниатюрных ПКП (с 6—8 до 600 с⁻¹) с последующим блоком синаптической передачи. Это действие ВТХ температурозависимое и ускоряется в 2 раза при повышении температуры от 28 до 37°С. Одновременно наблюдается деполяризация мышечной мембраны, обусловленная увеличением ее Na⁺-проницаемости (рис. 66). К особенностям ВТХ относится его свойство блокировать быстрый аксональный транспорт, оцениваемое по скорости передвижения по аксону радиоактивного лейцина. Эти данные указывают на сложный характер нейротропного действия ВТХ.

В природе ВТХ содержится в коже 5 видов неотропических лягушек рода *Phyllobates*, обитающих на юге Центральной Америки и северо-западе Южной Америки. О биосинтезе ВТХ известно мало. Полагают, что он и примерно 100 других менее токсичных и структурно подобных алкалоидов дендробатид продуцируются

в гранулах «ядовитых» желез, имеющих морфологическое сходство у всех дендробатид. Содержание ВТХ в коже различных лягушек значительно колеблется от неопределяемых значений до 1,9 мг на лягушку. Так, в популяциях панамской *P. lugubris* и коста-риканской *P. vittatus* лягушек содержание ВТХ не превы-

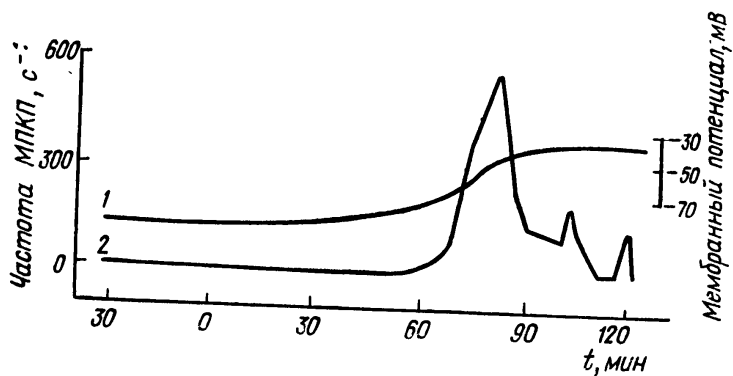


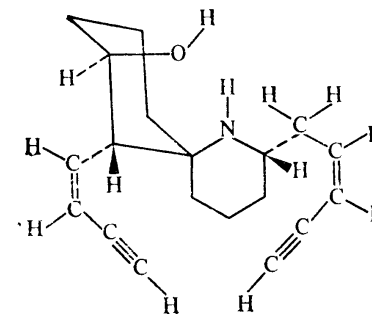
Рис. 66. Влияние батрахотоксина (10^{-8} моль/л) из кожных желез *Phyllobates aurotaenia* на мембранный потенциал (1) и частоту МПКП (2) диафрагмы крысы (по Янсону и соавт., 1974)

шает 0,8 мкг. Наибольшее количество ВТХ наблюдается у *P. aurotaenia*, *P. bicolor*, *P. terribilis*. Последняя обитает в Западной Колумбии, где этих лягушек с древнейших времен использовали как природный источник яда для приготовления отравленных стрел и дротиков. К сожалению, эффективные антидоты против ВТХ не известны, за исключением ТТХ. Однако высокая токсичность последнего затрудняет его использование с терапевтическими целями. В коже взрослой *P. terribilis* длиной менее 50 мм может содержаться до 1,9 мг ВТХ. Из 5000 лягушек *P. aurotaenia* в среднем можно получить 11 мг ВТХ. В настоящее время ВТХ синтезирован, причем его активность ($DL_{50} \sim 1$ мкг/кг не уступает природному ($DL_{50} \sim 2$ мкг/кг).

Большой интерес представляет природный иммунитет *Phyllobates*. Альвеолы кожных желез, очевидно, обеспечивают хранение ВТХ и предотвращают его распространение по организму. При нападении хищника даже небольшое повреждение тонкой кожи лягушки, при условии высокой концентрации токсина, может привести к аутоинтоксикации. Однако, как показали специальные исследования (Альбукерка и др., 1980), мышцы и нервы *Phyllobates* нечувствительны к действию ВТХ, тогда как ткани *Rana pipiens*, *Dendrobates histrionicus* весьма чувствительны к этому токсину. Содержание ВТХ в коже *Phyllobates* меняется при содержании лягушек в неволе. Так, в момент отлова среднее содержание ВТХ (в мкг) составляло 1140, через 1 год — 540, через 3 — 320 и через 6 лет — 250. Но даже эти цифры значительно выше, чем у некоторых других лягушек. Маловероятно, что ВТХ так долго (в тече-

ние 6 лет) просто хранится в железах. Очевидно, все же происходят его метаболические превращения (синтез и распад), но интенсивность метаболизма может быть снижена в связи с неадекватностью условий содержания в неволе. Интересно отметить, что выведенные в неволе две особи *P. terribilis* были относительно нетоксичны. Тем не менее мышцы и нервы у потомства первого поколения, так же как и ткани токсичных особей, были устойчивы к действию ВТХ. Можно предположить, что устойчивость натриевых каналов к токсину в данном случае связана с модификацией их рецепторного участка, причем эта модификация находится под генетическим контролем, а не является следствием десенситизации в результате постоянного воздействия токсина.

Гистрионикотоксины. Спиropиперидиновый алкалоидный токсин — гистрионикотоксин выделен из кожи колумбийской лягушки *Dendrobates histrionicus*:



Он сравнительно низкотоксичен и в дозе 5 мг/кг вызывает небольшое снижение двигательной активности у мышей. Гистрионикотоксин обратим, блокирует действие ацетилхолина на Н-холинорецепторы скелетных мышц позвоночных и электрических органов *Torpedo* (рис. 67). От других известных нейротоксинов этот токсин отличается наличием в его молекуле ацетиленовых групп. Изучение механизма действия гистрионикотоксина показало, что он и его аналоги высокоспецифично взаимодействуют с белковой фракцией из электрических органов *Torpedo*, отличных от белков, с которыми связывался ацетилхолин. Таким образом, рецептор для токсина представляет собой не сам Н-холинорецептор, а ионный канал субсинаптической мембраны, аллостерически связанный с холинорецептором.

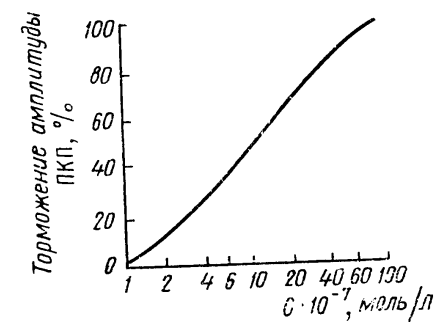
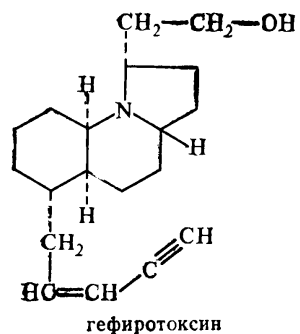


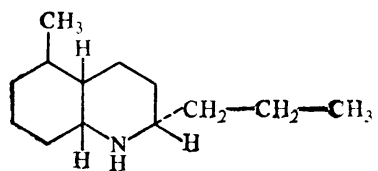
Рис. 67. Торможение гистрионикотоксином из кожных желез *Dendrobates histrionicus* амплитуды потенциала концевой пластинки, вызванного ионофорезом ацетилхолина (по Энвилу и Нарахашаи, 1980)

Интересные данные получены при совместном использовании гистрионикотоксина и α -бунгаротоксина, специфически блокирующего Н-холинорецептор. Оказалось, что гистрионикотоксин защищает холинорецептор от связывания с α -бунгаротоксином, но не предотвращает блокирующего действия последнего на потенциал концевой пластины. Эти данные подтверждают сложное строение холинорецептора, рецептивная часть которого имеет сродство к α -бунгаротоксину, тогда как структуры, обеспечивающие ионную проводимость, связываются с гистрионикотоксином.

Гефиротоксин. Другой алкалоид, выделенный из дендробатид, — гефиротоксин в отличие от гистрионикотоксина не действует на нервно-мышечную передачу в скелетных мышцах, но в дозах 5—10 мкмоль/л блокирует М-холинорецепторы гладкой мускулатуры.



гефиротоксин



пумилиотоксин С

Пумилиотоксины. Из *Dendrobates pumilio* и *D. auratus* тонкослойной хроматографией выделены три токсических алкалоида: пумилиотоксины А, В и С. Эмпирическая формула пумилиотоксина А $C_{19}H_{33}NO_2$, пумилиотоксина В $C_{19}H_{33}NO_3$, пумилиотоксина С $C_{13}H_{25}N$. Содержание пумилиотоксинов А и В в коже лягушек достигает 50—500 мкг. Токсины вызывают нарушение координации, увеличение тонуса экстензоров конечностей, развитие клонических сокращений скелетной и дыхательной мускулатуры и смерть. По сравнению с пумилиотоксинами А и В (MLD

2,5 мг/кг и 1,5 мг/кг соответственно) пумилиотоксин С обладает наименьшей токсичностью (MLD 20 мг/кг). На изолированном препарате кишки крысы пумилиотоксин В вызывает ритмические сокращения, блокируемые ТТХ, что указывает на увеличение Na^+ -проницаемости под действием этого токсина. Кроме того, пумилиотоксин В обратимо стимулирует деятельность изолированного сердца и усиливает нервно-мышечную передачу. Его эффекты легко устраняются отмыванием препарата. Механизм действия пумилиотоксинов А и В связан с облегчением перехода Ca^{2+} через клеточные мембраны и усилением сопряжения процесса возбуждения с сокращением мышц и секрецией медиаторов.

В последнее время описан новый вид *D. bombetes*, обитающий в Западных Андах (Колумбия), кожа которых также содержит пумилиотоксины. Представляет интерес сравнить токсичность различных стероидных алкалоидов из кожи амфибий. Так, DL₅₀, мкг/кг, для мышей при подкожном введении составляет для: батрахотоксина — 2; гомобатрахотоксина — 3; самандарина — 300; батрахотоксина А — 1000; пумилиотоксина А — 1500; пумилиотоксина В — 2500.

Чирикитоксин и другие токсины. Из кожи и яиц беременных лягушек *Atelopus* выделены ТТХ и его природный аналог чирикитоксин с молекулярной массой 392. ТТХ обнаружен у *Atelopus varius*, тогда как чирикитоксин — у *A. chiriquiensis*. От ТТХ чирикитоксин отличается наличием неидентифицированного радикала с молекулярной массой ~ 104 вместо группировки — CH_2OH в положении С₆.

На изолированных волокнах портняжной мышцы лягушки чирикитоксин конкурирует в эквимольных концентрациях с ТТХ за участки связывания в Na^+ -каналах. В отличие от ТТХ он блокирует и калиевые каналы возбудимой мембраны. Именно это его свойство позволило, исходя из известной структуры ТТХ и его аналогов, заключить, что калиевые каналы могут находиться в 0,5—1,5 нм от натриевых каналов. Если гипотеза об одновременном блокировании чирикитоксином Na^+ - и K^+ -каналов верна, то придется отказаться от прежних представлений о блокировании гуанидиновой группировкой ТТХ и STX (см. гл. 2 и 10) Na^+ -канала. В этом случае неидентифицированный радикал чирикитоксина «не достал» бы K^+ -канала. Согласно новой модели Као, молекулы ТТХ, STX и чирикитоксина закрывают устья Na^+ -каналов не в виде «пробки», а ложатся на них как «крышки».

Интересно, что в яйцах ателопуса тетродотоксин и чирикитоксин находятся в связанной форме и не экстрагируются водой из гомогената яиц, но извлекаются 3%-ной уксусной кислотой. Вполне возможно, что присутствие ТТХ и его аналогов в организме в водонерастворимой форме в какой-то мере обеспечивает устойчивость лягушек *Atelopus* к высоким содержаниям токсина в их организме.

Из кожи панамских лягушек *Atelopus zeteki* удалось выделить новые токсины *цетекитоксины* (или ателопидотоксины). Цетекитоксины отличны по своему химическому строению от ТТХ и чирикитоксина, но детально не изучены. Их токсичность довольно высока: 11—80 мкг/кг для мышей при внутривентральном введении. Цетекитоксины обладают гипотензивным действием, которое не связано с ганглиоблокирующей активностью.

11.2.4. Кардиотоксические стероиды яда жаб (*Bufo*)

Наиболее изучен секрет надлопаточных желез амфибий, относящихся к роду *Bufo* (жабы). Свежеполученный яд жаб представляет собой вязкую жидкость белого цвета. При высыхании на воздухе он превращается в тонкие пластинки желтовато-коричневого цвета и сохраняет физиологическую активность в течение многих лет. Токсичность яда жаб по сравнению с другими амфибиями низка. Тем не менее в литературе описаны случаи смертельных отравлений этим ядом человека, например в Аргентине, где кожа жаб использовалась для уменьшения зубной боли. Чаще имеет место отравление животных, особенно собак, неосторожно

хватающих жаб. У отравленных собак наблюдается обильное выделение слюны, тахикардия, аритмия, отек легких, судороги и смерть. Жабий яд получают выдавливанием из паротид. Выбрызгивающийся секрет собирают на стеклянную пластинку, высушивают, а затем счищают. Выдавливание производят либо пинцетом с мягкими браншами, либо прокатывая пластинку по спине жабы.

В восточной медицине жабий яд издавна применялся с лечебными целями при геморрагиях, язвах, как мочегонное при водянке. Высушенный яд китайской жабы в виде круглых, гладких, темно-коричневых чешуек до сих пор применяется в Китае и Японии под названием «Чан'су» (Сен'со) как лекарственное средство.

Химический состав и механизм действия. Физиологически активные вещества яда жаб по своей химической природе могут быть отнесены к нескольким группам соединений (табл. 19).

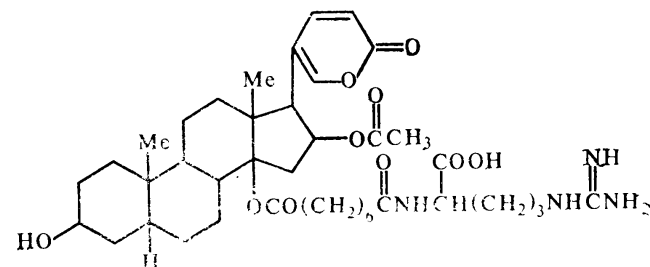
Таблица 19. Химический состав ядов жаб (по Орлову и Крылову, 1978)

Жабий яд						
Амины		Стероиды				
катехола-мины	производные индола	кардиотонические вещества		стерины		
Адреналин	Серотонин Триптамин	Буфотенины	Буфогенины (свободные генины)		Буфотоксины (связанные генины)	Холестерин Эргостерин Ситостерин и др.
		Буфотенин Буфотенидин Буфотионин и др.	Буфадиенолиды	Карденолиды	Буфотоксин Гамабуфотоксин Цинобуфотоксин и др.	
			Буфалин Буфоталин Гамабуфоталин Цинобуфалин и др.	Олеандригенин и др.		

Первая из них — производные индола (триптамин, серотонин, буфотенин). Буфотенин представляет собой алкалоидоподобное основание — диметильное производное триптамина (N,N-диметил-5-окситриптамин), а также его четвертичная соль — буфотенидин. Буфотенин и буфотенидин обладают прессорным действием на артериальное давление. Интересно, что буфотенин содержится также в семенах южно-американского растения *Mimosaceae piptadenja*, которые воины некоторых индейских племен применяют в виде нюхательного порошка или напитка перед боем в качестве психостимулятора. Передозировка буфотенина ведет к развитию психических нарушений, близких к вызываемым известным галлюциногеном диэтиламидом лизергиновой кислоты. Психозы, вызванные буфотенином (2—16 мг/кг), могут длиться до 3 ч. Повышение АД

крови может вызвать также и адреналин, присутствующий в яде жаб.

Вторая группа — кардиотонические стероиды, которые представлены в яде жаб свободными и связанными генинами (агликонами). По своей химической природе генины жабьего яда — производные циклопентанпергидрофенантрена, имеющие в качестве боковой цепи шестичленное ненасыщенное лактонное кольцо (так называемые буфодиенолиды). Кроме буфодиенолидов, являющихся C₂₄-стероидами, в яде жаб имеются карденолиды — C₂₃-стероиды. Это гомологи буфодиенолидов, но отличаются от последних наличием пятичленного насыщенного лактонного кольца. Карденолиды близки по своему строению с агликонами сердечных гликозидов (наперстянки). Среди связанных генинов наиболее изучен буфотоксин — эфир буфогенина с дипептидом субериларгинином:



буфотоксин

В качестве буфогенина в буфотоксине присутствует буфодиенолид буфоталин. Выделенные к настоящему времени из яда жаб буфотоксины имеют сходное строение и различаются, как правило, радикалами стероидной части молекулы. В качестве аналогов буфоталина из яда разных видов жаб выделены буфалин, буфоталидин, телочинобуфагин, гамабуфоталин, маминобуфагин, резибуфогенин и др. (табл. 20). Из ферментов в яде жаб обнаружена в достоверных количествах только фосфолипаза А. Стерины, также присутствующие в яде жаб, весьма инертны в токсическом отношении. Некоторые буфодиенолиды уже получены синтетическим путем. Включение радиоактивной метки в буфогенины при введении жабам меченого холестерина указывает на роль последнего в биосинтезе буфогенинов яда.

Своеобразие химического состава яда жаб накладывает отпечаток и на характер его физиологического действия. Один из известных исследователей этого яда В. И. Захаров выделяет три группы животных по их реактивности к жабьему яду. К первой группе относятся грызуны (мыши, крысы, кролики), отравление которых характеризуется расстройством кровообращения и дыхания, тоническими судорогами и параличом конечностей. Вторую группу составляют собаки, у них наблюдаются в первую очередь нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Третья группа представлена амфибиями, для которых характерно развитие паралича задних конечностей и тетануса передних.

Таблица 20. Основные буфодиенолиды, присутствующие в яде разных видов жаб рода (по Орлову и Крылову, 1978)

Буфодиенолиды	<i>Bufo bufo</i> (Европа, Азия)	<i>Bufo marinus</i> (Южная Америка)	<i>Bufo mauritanicus</i> (Северная Америка)	<i>Bufo gargarizans</i> (Китай)	<i>Bufo japonicus</i> (Япония, Тайвань)	<i>Bufo paracnemis</i> (Южная Америка)	<i>Bufo regularis</i> (Южная Африка)	<i>Bufo viridis</i> (Европа, Азия, Сев. Африка)
Буфалин	+		+	+	+	+	+	+
Буфоталин	+			+		+	+	+
Буфоталидин (геллебригенин)	+		+	+		+	+	
Буфоталинин	+		+		+		+	+
Маршбуфагин	+	+	+			+	+	
Телоцинобуфагин		+		+				
Цинобуфагин				+				+
Гамабуфоталин				+	+	+		
Резибуфогенин			+	+	+	+	+	+

Еще в 1904 г. выдающийся русский фармаколог Н. П. Кравков обратил внимание на дигиталисоподобное действие яда жаб, вызывающих усиление деятельности сердца. В дальнейших исследованиях отечественных и зарубежных ученых этот эффект был детально проанализирован. Характерным действием системного введения жабьего яда является брадикардия и повышение АД, связанное с усилением сердечных сокращений. Интересно, что стимулирующее действие на изолированное сердце цинобуфагина из яда *Bufo b. gargarizans* наблюдается даже на сердечной мышце, утомленной в результате 7—8-часовой работы. По силе положительного инотропного действия наиболее активны буфалин и гамабуфоталин, менее активны резибуфогенин и цинобуфагин. Показано, что яд жабы по своему физиологическому действию на функции сердечно-сосудистой системы близок к сердечному гликозиду строфантину К, причем кардиостимулирующее действие яда в основном связано с входящими в его состав буфодиенолидами. По данным Крылова (1980), кардиотоническое действие буфодиенолидов может быть обусловлено ингибированием активности транспортной АТФ-азы, как это известно для сердечных гликозидов. В то же время существуют и определенные различия в действии буфодиенолидов и сердечных гликозидов. В частности, буфодиенолиды, имеющие шестичленное лактонное кольцо с двумя ненасыщенными связями, почти всегда более активны, чем соответствующие карденолиды (C₂₃-стероиды). Биологическая активность кардиотонических стероидов в их действии на сердце определяется не только наличием пяти- или шестичленного лактонного кольца в боковой цепи, но и характером заместителей при C₅-стероидной части молекулы и характером боковой цепи при C₁₀.

Другим важным свойством яда жаб является стимулирующее

действие на дыхание. В эксперименте введение жабьего яда животным позволяет восстановить дыхательные движения даже после полной остановки дыхания.

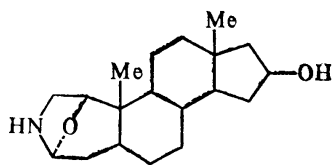
Нейротропные свойства токсичных доз жабьего яда показаны на различных функциональных уровнях. Так, он блокирует передачу возбуждения в вегетативных ганглиях, нервно-мышечном соединении, а также синапсах центральной нервной системы. Очевидно, буфотоксины обладают холинергическим эффектом. При введении крысам буфалина у животных наблюдаются судороги на фоне увеличения содержания в мозге ацетилхолина.

В последние годы вновь усилился интерес к изучению лечебных свойств этого яда. В нетоксических дозах он обладает антибиотическим действием по отношению ко многим видам свободноживущих и паразитических форм, что позволяет рекомендовать препарат из яда жаб в качестве антигельминтного средства. Биостимулирующие свойства позволили успешно применить яд при экспериментальных шоках различной этиологии (пептоновом, ожоговом). Весьма интересным является радиозащитное действие яда жаб, связанное с его стимулирующим влиянием на систему кровотока. Кроме того, он предотвращает повреждение стенки кровеносных сосудов в острый период лучевой болезни. Положительные результаты были получены при использовании жабьего яда и его препаратов в экспериментальной терапии злокачественных опухолей. Введение яда в стимулирующих дозах вызывало полное рассасывание опухолей у 18—20% животных, задержку в росте саркомы-45 у других, а также общее увеличение продолжительности жизни. Другой перспективной областью применения жабьего яда (препаратов на его основе) является сердечно-сосудистая патология, где в настоящее время получены обнадеживающие результаты. Таким образом, жабий яд является природным источником соединений с выраженными биостимулирующими и антибиотическими свойствами, что позволило уже сегодня в ряде стран освоить выпуск лекарственных препаратов на его основе.

11.3. ЯД ХВОСТАТЫХ АМФИБИЙ (CAUDATA)

Токсические свойства кожного секрета саламандр (Salamandridae) известны с далекой древности, о них упоминал еще Плиний младший. Одно из первых экспериментальных исследований их яда датировано 1768 г. (Лауренти), а начиная с середины XIX столетия стали появляться регулярные работы, посвященные химии и фармакологии яда саламандр.

Активное начало кожного секрета саламандр было названо в 1868 г. Залеским *самандарином*. Самандарин, по мнению автора, был веществом алкалоидной природы, поскольку растворялся в спирте и разбавленных кислотах. Из последних самандарин можно было осаждать солями аммония или фосфомолибденовой кислоты. Структура самандарина и его аналогов установлена профессором Хабермелем и его сотр. (1971) (ФРГ):



Сам секрет получают от обездвиженных CO_2 животных, отсасывая его из кожных желез с помощью стеклянной трубки, подсоединенной к водяному насосу. Существуют и другие способы получения секрета, например механическое выдавливание. Свежеполученный секрет кожных желез имеет рН около 8, является беловатой клейкой жидкостью, которая быстро застывает на воздухе, превращаясь в хрупкие пластины. Кроме алкалоидов в яде саламандр присутствуют серотонин и гемолитические белки. Выход сырого секрета может достигать 12 мг на животное. Токсичность кожного секрета саламандр довольно велика и в основном определяется активностью самандарина. Так, летальные дозы (в мг/кг) самандарина для лягушки 19, мыши — 3,4, кролика — 1.

Отравление ядом саламандр вызывает развитие характерных симптомов: беспокойства, появления эпилептиформных судорог, мидриаза. Во время развития судорожного припадка в ЭЭГ регистрируется характерная пик-волновая активность. Под действием яда животных прогрессивно ослабевают рефлексы вплоть до полного исчезновения. Дыхание становится слабым, наблюдаются сердечные аритмии. Судороги — один из наиболее типичных симптомов отравления самандарином — длятся в течение нескольких минут и после небольшого перерыва возобновляются с новой силой. В терминальной фазе отравления наблюдается паралич, особенно задних конечностей. Как правило, смерть экспериментальных животных наступает в течение 5 ч. При вскрытии погибших животных отмечают кровоизлияния в легких, сердце, мозге, печени. При системном введении яда саламандры причиной смерти является остановка дыхания, тогда как сердце довольно устойчиво к его действию. В экспериментах на изолированном сердце этот яд, в отличие от яда жаб, вызывает начальное угнетение амплитуды сердечных сокращений с последующим развитием брадикардии и остановки сердца в диастоле (рис. 68). Наблюдаемое при от-

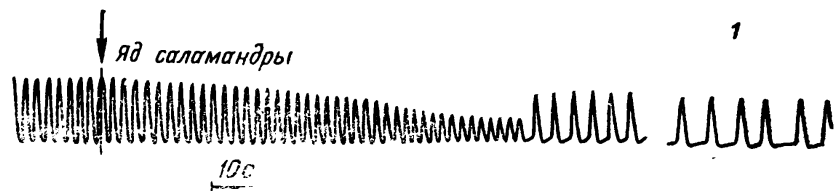


Рис. 68. Действие яда саламандры *Salamandra salamandra* на изолированное сердце лягушки (по З. Н. Крылову и Л. В. Ошевенскому, 1981): стрелкой отмечен момент добавления яда ($5 \cdot 10^{-4}$ г/мл); 1 — через 5 мин

равлении самандарином повышение АД может быть связано с его прямым воздействием на сосудодвигательный центр. Саманда-

рин обладает также сильным местным анестезирующим действием. Кроме самандарина в кожном секрете саламандр Хабермелем обнаружены минорные алкалоиды: самандарон, *O*-ацетилсамандарин, самандаридин, циклонеосамандарон и др.

Токсическими свойствами обладает секрет кожных желез безлегочных саламандр (*Plethodontidae*), из которых выделен токсин с молекулярной массой $\sim 225\,000$. Токсичность его колеблется от 64 до 464 мг/кг (в зависимости от образца). У мышей токсин вызывает гипертонус мышц разгибателей, клонические подергивания мышц конечностей, нарушение локомоции, падение мышечного тонуса, а в высоких дозах — судороги. Кожный секрет безлегочных саламандр токсичен для потенциальных врагов — кур и соек и, следовательно, выполняет защитную функцию. Для человека саламандры серьезной опасности не представляют. Следует отметить выраженную антимикробную активность алкалоидов саламандр, среди которых наиболее эффективен самандарон. Последний угнетает рост грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжей, грибов, но не эффективен по отношению к *Staphylococcus aureus*.

Из хвостатых амфибий интерес представляет калифорнийский тритон *Taricha torosa*. Еще в 1932 г. американский эмбриолог Твитти заметил, что яйца тритона, трансплантированные тигровой амбистоме *Ambystoma tigrinum*, вызывают паралич последней. Тридцать лет спустя из яиц *T. torosa* был выделен кристаллический токсин, названный тарихатоксином, обладающий паралитическим действием. Изучение химической структуры тарихатоксина методами электронного и ядерного магнитного резонанса позволило установить его идентичность с тетродотоксином, ранее выделенным из рыбы фугу. Из 100 кг яиц тритонов удалось получить 200 мг кристаллического токсина с активностью 3000 м. е./мг. DL_{50} тарихатоксина 9 мкг/кг для мышей. В яйцах *T. torosa* содержание тарихатоксина достигает 25 мкг/г. В меньших количествах он находится в яйцах некоторых других видов тритонов.

* *
*

При сравнительно-токсикологическом анализе ядовитых аппаратов амфибий можно отметить определенное упрощение их строения. Действительно, по сравнению с рыбами амфибии утратили такие защитные приспособления, как ядовитые колючки и шипы. С другой стороны, у амфибий еще отсутствуют ядовитые органы, связанные с ротовым аппаратом, что наблюдается у рептилий. Последнее обстоятельство в значительной мере связано с особенностями питания амфибий, рацион которых в основном состоит из мелких беспозвоночных. Унаследовав от первично-водных организмов кожные слизистые железы, амфибии используют их не только для обеспечения дыхательной функции кожи, постоянно увлажняемой слизью, но и для защиты от врагов. Выработка раздражающих и ядовитых веществ — одна из наиболее древних защитных

функций эктодермы, достаточно вспомнить ядовитость немертин, полихет, иглокожих, кишечнорастворимых. У амфибий, кроме того, кожа играет большую роль в регуляции транспорта воды, ионов и газов. Не исключено, что некоторые компоненты кожного секрета могут принимать участие в регуляции транспорта ионов через кожу. В первую очередь это относится к стероидам и алкалоидным компонентам. Хотя прямых экспериментальных доказательств этому пока нет, разработка вопроса о биорегуляторной роли ядовитых желез для организма-хозяина может оказаться перспективной.

Защитные функции кожных желез амфибий не вызывают сомнений. По-видимому, специализация кожных слизистых желез привела к возникновению ядовитых альвеолярных желез, которые у некоторых амфибий сгруппировались в морфологически обособленные паротиды. Спектр активности ядовитых секретов кожных желез амфибий достаточно широк — от высокотоксичных соединений типа батрахотоксина до обезболивающих пептидов — дерморфинов. Кроме того, в ряду токсических компонентов кожных желез имеются биогенные амины, тахи- и брадикинины, кардиотонические стероиды, гемолитические белки.

Обращает на себя внимание тот факт, что редукция ранящего аппарата ядовитых желез неизбежно отражается на химической природе секреторируемых ими ядов. Так, у амфибий на первый план выступают токсические алкалоиды и стероиды, не разрушающиеся в организме хищника пищеварительными ферментами при парентеральном введении и, следовательно, способные обеспечить токсический эффект. У рептилий природа вновь вернется к белковым токсинам, но при этом «позаботится» о вооружении змей ядовитыми зубами. Дополнительным аргументом в пользу данной точки зрения свидетельствует то, что тахикинины амфибий имеют пироглутамат на С-конце и амидированную N-концевую аминокислоту, что также повышает устойчивость этих пептидов к деградации пептидазами. Таким образом, ядовитый секрет кожных желез амфибий предназначен для поражения хищников при попадании в пищеварительный тракт либо на открытые слизистые поверхности — это максимум того, чего можно добиться, не имея ранящего аппарата. Быть может, это и не самый лучший способ защиты от естественных врагов, хотя сам факт существования амфибий не позволяет утверждать это с полной категоричностью. Гораздо большую опасность для амфибий представляет хозяйственная деятельность человека, и, очевидно, одной только регистрацией исчезающих видов в Красной книге не обойтись, но это тема специального обсуждения.

12.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Это первый класс настоящих наземных позвоночных, который вместе с птицами и млекопитающими образует группу амниот — высших позвоночных. В отличие от низших позвоночных, или ананхий (рыбы, амфибии), относящихся к первично-водным животным, амниоты относятся к первично-наземным и переход к жизни в воде для некоторых из них — вторичный процесс. Освоение наземно-воздушной среды обитания первыми рептилиями обеспечивалось как за счет преобразований в различных системах органов, так и за счет изменения характера размножения и эмбрионального развития (П. В. Терентьев, 1961).

В настоящее время на Земле известно более 6 тыс. видов рептилий, которые объединяются в 4 отряда: черепахи *Chelonia*, клювоголовые *Rhynchoscephalia*, чешуйчатые *Squamata*, крокодилы *Crocodylia*. Наиболее известен своими ядовитыми представителями отряд чешуйчатых, который включает самое большое видовое разнообразие современных пресмыкающихся. Достаточно сказать, что в три других отряда входит только около 250—300 видов. Большинство систематиков выделяют три подотряда: ящерицы *Sauria*, амфисбены *Amphisbaenia*, которые иногда объединяются вместе с ящерицами, и змеи — *Serpentes*. Среди амфисбен ядовитые представители неизвестны.

С филогенетической точки зрения змей можно рассматривать как одну из ветвей развития ящериц линии *Protogekkota*, которая перешла к подземному образу жизни, в связи с чем и произошла утрата ими конечностей. Дальнейшая адаптивная радиация этой группы вновь привела к появлению наземных и даже древесных и водных форм (рис. 69).

Формирование ядовитого аппарата у рептилий, как свидетельствуют данные палеонтологии, в отдельных случаях происходило, вероятно, очень рано, возможно, даже еще в конце палеозоя. Однако приобретение ядовитости в широком масштабе свойственно лишь змеям и наблюдается уже в неогене.

Сравнительная характеристика ядовитого аппарата змей. Сравнительно-морфологические данные позволяют достаточно четко проследить эволюционные преобразования в ядовитом аппарате змей из различных семейств, что отражает

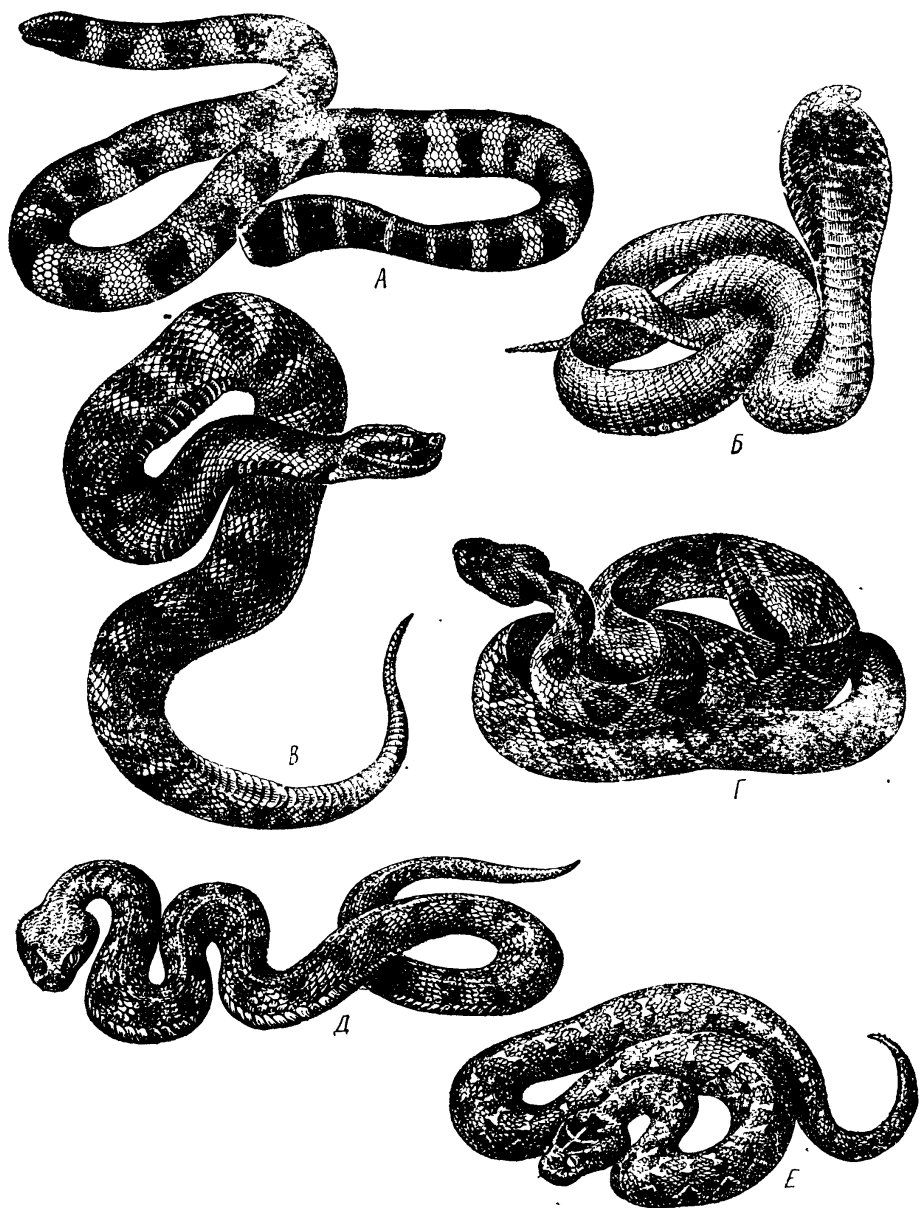


Рис. 69. Представители ядовитых змей (по Холстеду, 1970, и Физали, 1922):
 А — плоскохвост *Laticauda schistorhynchus*; Б — кобра *Naja naja*; В — щитомордник *Agkistrodon piscivorus*; Г — гюрза *Vipera lebetina*; Е — эфа *Echis carinatus*

Основные особенности их питания. Естественность слюны отдельных представителей змей легко объяснима с точки зрения наличия в ней различных протеолитических и других ферментов. Это свойство, безусловно, могло закрепиться в дальнейшем, так как существенно увеличивало эффективность охоты. Затем отдельные железы: верхнегубные, височные — специализировались на выработке ядовитого секрета. Одновременно с этим, видимо, происходило формирование и совершенствование аппарата для введения яда в тело жертвы. Отдельные зубы, находящиеся на переднем или заднем конце верхней челюсти, увеличивались в размерах, а на их передней поверхности появлялась бороздка, по которой стекал яд. Затем при замыкании бороздки образовался внутренний канал, открывающийся недалеко от вершины зуба, что существенно улучшило проникновение порции яда в тело жертвы (рис. 70).

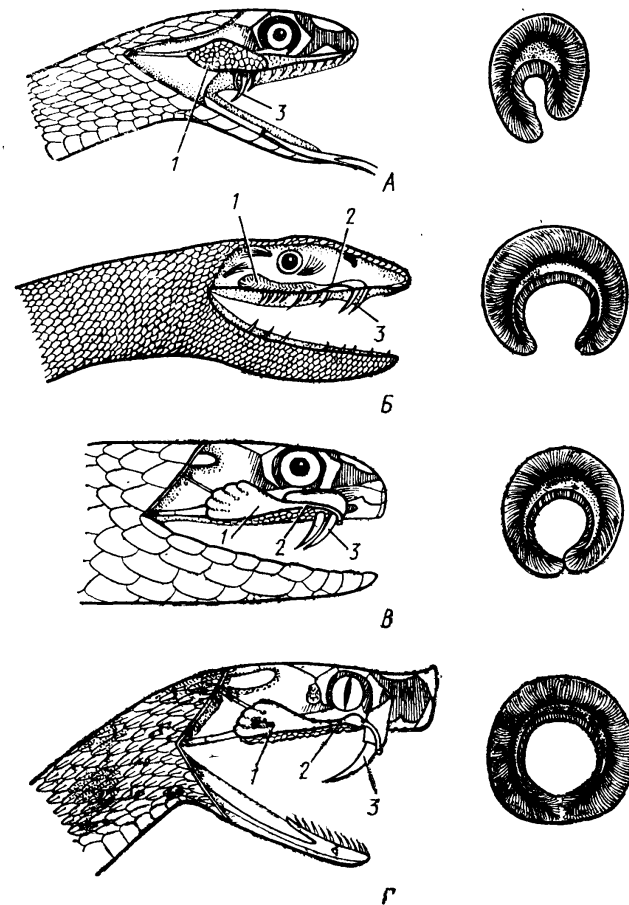


Рис. 70. Схема строения ядовитого аппарата змей (справа поперечный срез ядовитого зуба (по Физали, 1922):

1 — ядовитая железа; 2 — проток железы; 3 — ядовитые зубы; А — ужеобразные *Colubridae*; Б — морские змеи *Hydrophidae*; В — аспиды *Elapidae*; Г — гадюки *Viperidae*

В соответствии с названными особенностями строения ядовитого аппарата змей разделяют на заднебороздчатых (сем. Ужеобразные змеи); переднебороздчатых (сем. Аспидовые и Морские змеи) и ядовитых змей с трубчатыми зубами (сем. Гадюковые и Ямкоголовые змеи). Чаще же их делят всего на две группы: заднебороздчатые и переднебороздчатые, объединяя последние две группы из вышеназванных в одну.

Приобретение ядовитого аппарата и усовершенствование его оказалось биологически выгодным для змей. Терентьев (1958) рассчитал средний видовой ареал у неядовитых, заднебороздча-

тых и переднебороздчатых змей. У первой группы он равен 2,87 условной площадки, у второй — 3,95 и у третьей — 5,35. Время, которое потребовалось на выработку такого совершенного ядовитого аппарата, каким обладают змеи, охватывает промежуток порядка 60 млн. лет.

Токсичность и ядопродуктивность змей. Существует большая вариабельность в токсичности яда различных змей (табл. 21).

Таблица 21. Ядопродуктивность и токсичность яда некоторых змей (по Расселу и Пафферу, 1970)

Вид	Длина взрослой особи, см	Выход яда (сухой остаток), мг	DL ₅₀ , мг/кг
<i>Crotalus adamanteus</i>	32–65	370–700	1,89
<i>Crotalus atrox</i>	30–65	175–320	3,71
<i>Crotalus scutulatus</i>	22–40	50–90	0,23
<i>Agkistrodon piscivorus</i>	30–50	99–145	5,11
<i>Micrurus fulvius</i>	17–28	2–6	0,97
<i>Bothrops atrox</i>	46–80	70–160	3,80
<i>Lachesis muta</i>	70–110	280–450	5,93
<i>Vipera berus</i>	18–24	6–18	0,80
<i>Bitis arietans</i>	30–48	130–200	3,68
<i>Echis carinatus</i>	16–22	20–35	2,30*
<i>Dendroaspis angusticeps</i>	50–72	60–95	0,45*
<i>Naja naja</i>	45–65	170–325	0,40
<i>Bungarus caeruleus</i>	36–48	8–20	0,09*
<i>Vipera russelli</i>	40–50	130–250	0,08*
<i>Notechis scutatus</i>	30–56	30–70	0,04
<i>Enhydrina schistosa</i>	30–48	7–20	0,01*

* При внутривенном введении, в остальных случаях — при внутрибрюшинном.

С возрастом в условиях неволи токсичность яда змей падает. Змеи обычно плохо переносят неволю, и содержание их в серпентариях с целью периодического получения яда — задача отнюдь не простая. Так, у наших среднеазиатских змей получение яда целесообразно проводить не чаще одного раза в месяц. Наиболее распространенный способ получения яда змей — электростимуляция.

Однозначной зависимости между числом последовательных укусов, наносимых змеей, и количеством выделяемого при этом яда не наблюдается. Так, палестинская гадюка *Vipera palaestinae* при трех последовательных укусах выделяет примерно одинаковое количество яда, не зависящее к тому же от размеров тела жертвы (мыши и крысы). Напротив, тигровая змея *Notechis scutatus* с каждым укусом выделяет все меньше яда. С другой стороны, тайпан *Oxyuranus scutellatus* способен увеличивать количество яда, выделяемого при трех последовательных укусах соответственно 20,8; 36,5; 47,5 мг.

Общее число видов змей, обитающих в настоящее время на Земле, близко к 3000. Они объединяются в 11–13 семейств, из которых лишь 5 представляют для нас интерес, так как содержат или целиком состоят из ядовитых видов.

Семейство Ужеобразные змеи (Colubridae). Это семейство самое большое в подотряде и насчитывает около 1700 видов, что составляет примерно 60% всех змей. Ужеобразные — весьма неоднородная группа как по образу жизни, так и по характеру питания. В ней есть наземные и в разной степени осваивающие водный образ жизни формы виды, переходящие к роющему образу жизни. Ужеобразные широко распространены на земном шаре (рис. 71).

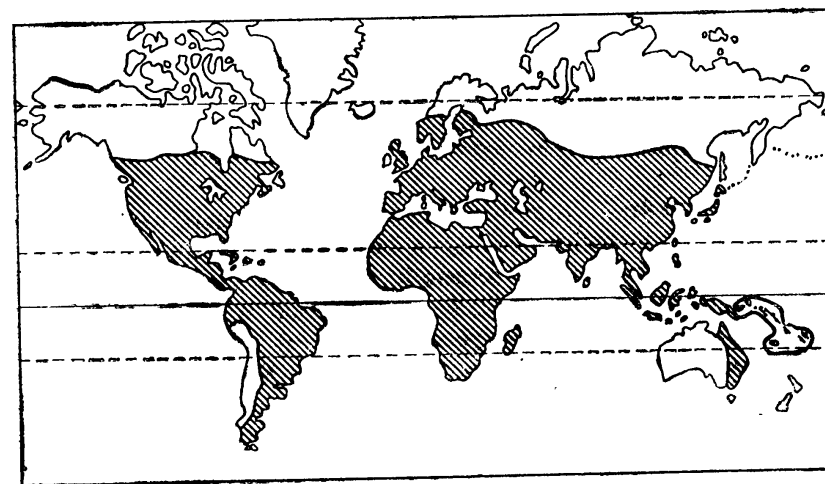


Рис. 71. Области распространения семейства ужеобразных змей (Colubridae) (по И. С. Даревскому, 1969)

К подсемейству настоящих ужей (Colubrinae) относится более 1400 видов. Характеризуя в целом эту группу, можно отметить, что все сказанное о семействе в той или иной степени может быть отнесено и к данной группе. Это подсемейство представляет интерес, так как в нем имеются виды, слюна которых обладает токсическим действием для человека. Среди таких видов назовем, например, разноцветного полоза (*Coluber ravergieri*), встречающегося у нас на Кавказе, Средней Азии и Казахстане, и тигрового ужа (*Rhabdophis tigrinus*), обитающего у нас только в Приморском и Хабаровском краях. У последнего из названных видов надо отметить также наличие специальных желез (на верхней поверхности шен под кожей), имеющих явно защитное значение, так как они выделяют едкий секрет, который при попадании в пасть хищника вынуждает его бросить свою жертву.

Ядовитый аппарат. К подсемейству ложных ужей Voiginae, или подозрительно ядовитых, относятся виды, имеющие ядовитые железы (железа Дювернуа), протоки которых оканчиваются у основания увеличенных зубов, имеющих на своем переднем крае борозду, по которой и стекает яд (см. рис. 70, А). Эти зубы сидят на заднем крае верхнечелюстной кости и отделены от других беззубым промежутком. В связи с этим определенные трудности представляет и получение яда у колюбрид. Так, для получения секрета железы Дювернуа подвязочной змеей *Thamnophis elegans vagans* была разработана специальная микроаспирационная техника, позволяющая отсасывать секрет прямо от основания ядовитого зуба.

Яд этих змей, как правило, имеет определенную избирательность и действует в основном на мелких позвоночных, служащих обычной пищей для тех или иных видов ложных ужей. Среди представителей нашей фауны в качестве примера можно назвать кошачью змею *Telescopus fallax*, ящеричную змею (*Malpolon mospessulanus*), змею-стрелу (*Psammophis lineolatus*), бойгу (*Boiga trigonatum*), которые не представляют опасности для человека. В то же время есть виды, входящие в это подсемейство (встречаются за пределами нашей страны), которые представляют реальную опасность и для человека. Их укус не только вызывает различные болезненные явления, но иногда сопровождается и смертью. Среди них следует указать на африканского бумсланга *Dispholidus typus* и африканскую серую древесную змею *Thelotornis kirtlandi*.

Немногочисленное подсемейство пресноводных змей Homolopsinae, обитающих в водоемах Юго-Восточной Азии, так же как и ложные ужи, относятся к заднебородчатым змеям. Отмечается, что их яд действует на ракообразных, рыб и амфибий, которыми они питаются, и отличается очень высокой избирательностью своего действия. Например, яд фордонии *Fordonia leucobalia*, питающейся крабами, не оказывает действия на других холоднокровных, кроме ракообразных.

Аспидовые змеи (Elapidae). Семейство содержит около 180 видов, которые все являются ядовитыми.

Ядовитый аппарат. Крупные ядовитые зубы располагаются у них на переднем конце верхнечелюстной кости, которая заметно укорочена. Зубы прикреплены неподвижно, и число их сильно варьирует у разных видов: наблюдается тенденция к сокращению зубов у наиболее прогрессивных форм (от 8—15 — у наиболее примитивных австралийских видов до 1 пары — у американских аспидов и африканских мамб). Строение самого зуба аспидов (рис. 70, В) наглядно демонстрирует происхождение канала в трубчатом зубе путем постепенного смыкания краев бороздки на передней поверхности зуба.

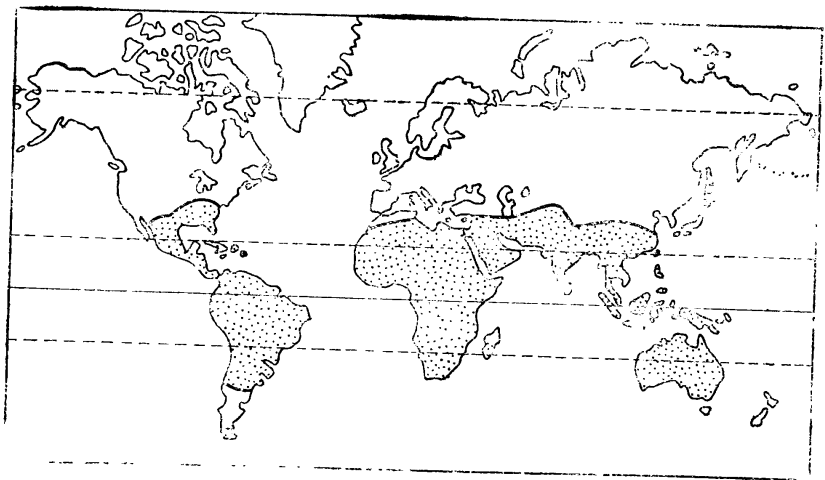


Рис. 72. Области распространения семейства аспидовых змей (Elapidae) (по Н. Н. Дроздову, 1969)

Аспиды широко распространены в субтропической и тропической зонах всех материков, за исключением Европы (рис. 72). В Австралии встречаются наиболее примитивные формы, и здесь же наблюдается наибольшая экологическая радиация этой группы — отмечается даже конвергентное сходство ряда видов с представителями семейства гадюк и ямкоголовых змей, которые не проникли на этот материк. Африка также рассматривается как древний центр формирования аспидовых, но здесь встречаются эволюционно более молодые и прогрессивные виды. В Азии распространены еще более молодые и специализированные формы, а в Америку они, видимо, попали позже всех, так как представлены здесь самыми молодыми в эволюционном отношении и высокоспециализированными видами, которые объединяются всего в три рода, тогда как в Австралии их 22.

Наиболее опасной из австралийских змей считается тайпан *Oxyuranus scutellatus*, достигающий 3—3,5 м в длину и обитающий в северо-восточной Австралии и на Новой Гвинее (рис. 73).

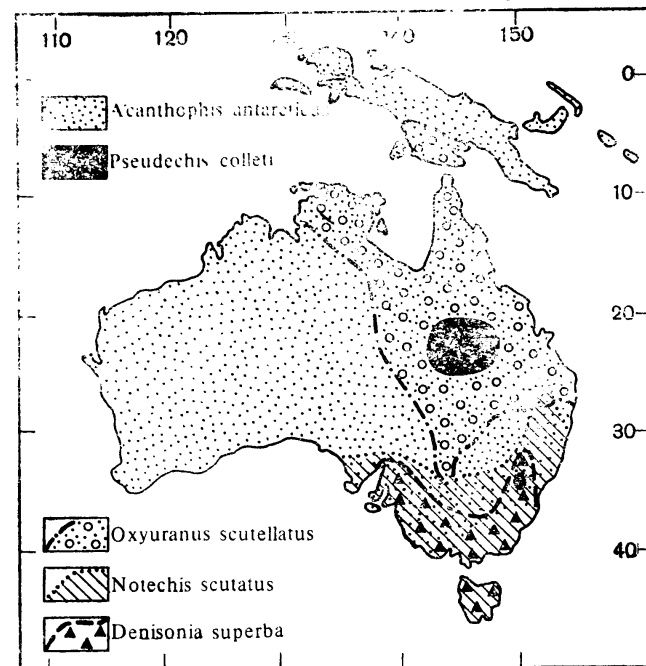


Рис. 73. Ареалы наиболее ядовитых змей Австралии (по Коггеру, 1971)

В Азии наибольшую известность получили два вида: королевская кобра, или гамадриад *Orhiophagus hannah*, которая считается самой крупной ядовитой змеей в мире — до 5,5 м в длину, и индийская кобра, или очковая змея *Naja naja*. Среднеазиатская кобра (*N. oxiana*), отличающаяся от индийской отсутствием характерного рисунка в виде очков на капюшоне, встречается и у нас на юге среднеазиатских республик. Один из подвидов очковой змеи, оби-

в своем составе 58 видов, принадлежащих к 10 родам, естественный ареал которых охватывает всю Африку (без Мадагаскара) и часть Евразии (рис. 75). Считают при этом, что центром формирования семейства явилась Центральная Африка, где встречается

наибольшее количество видов, а также обитают и наиболее примитивные формы. По направлению к северу и востоку уже в самой Африке резко уменьшается видовое разнообразие гадюк. То же отмечается и в Азии по направлению к востоку, где в ряде мест Восточной Азии они вообще отсутствуют, замещаясь гремучими змеями.

Для всех аспидов отмечается весьма характерная особенность их поведения при укусе: обычно они не делают мгновенного укуса, как, например, гадюки, а как бы «жуют», перебирая челюстями несколько раз, прежде чем выпустить жертву. В то же время при приближении опасности — «врага» — они не затаиваются, что характерно для гадюк, а предупреждают о себе шипением и принимают при этом иногда характерную позу угрозы, как, например, кобра (см. рис. 69). В питании почти у всех аспидов, независимо от их специализации, наблюдается определенное «пристрастие» к змеям и другим рептилиям — рептилиофагия: поедать они могут при этом и ядовитых змей. Кроме того, обычными в рационе кобр и других элапид являются грызуны, амфибии, насекомые. Интересно, что в серпентариях кобры охотно поедают новорожденных белых мышей.

Семейство Морские змеи (Hydrophidae). Семейство, родственное аспидам, насчитывает 16 родов и 49 видов, разделяется на два подсемейства: плоскохвостые (Laticaudinae) и ластохвостые морские змеи (Hydrophinae). Первые из названных еще сохраняют связь с сушей, а вторые являются исключительно водными обитателями.

Это очень специализированная группа типичных морских обитателей, за исключением одного пресноводного вида (лусонский ластохвост *Hydrophis semperi* с о. Лусон из Филиппинского архипелага), которые населяют прибрежные тропические воды Индийского и Тихого океанов, встречаясь иногда и на значительном расстоянии от берегов. В Атлантике морских змей нет. Считают, что холодные воды (ниже 20°C) мешают им обогнуть южные оконечности Африки и Южной Америки и проникнуть из Тихого и Индийского океанов в Атлантический (рис. 74).

Ядовитый аппарат. Морские змеи питаются рыбами, и это определило как особенности строения их ядовитого аппарата (см. рис. 70, Б), так и высокую токсичность, нейротропное действие. Позади ядовитых зубов, расположенных на переднем конце верхней челюсти, находится до 18 мелких зубов, функция которых состоит в удержании пойманной добычи. Токсичность яда у разных видов очень различна.

Один из наиболее широко распространенных видов — двухцветная пеламида *Pelamis platurus*, относимая в подсемейство ластохвостых морских змей, имеет обширный ареал и встречается от восточных берегов Африки до тихоокеанских берегов Америки. Известен случай нахождения этой змеи в наших водах на Дальнем Востоке (южнее Владивостока).

Семейство Гадюковые змеи (Viperidae). Семейство объединяет

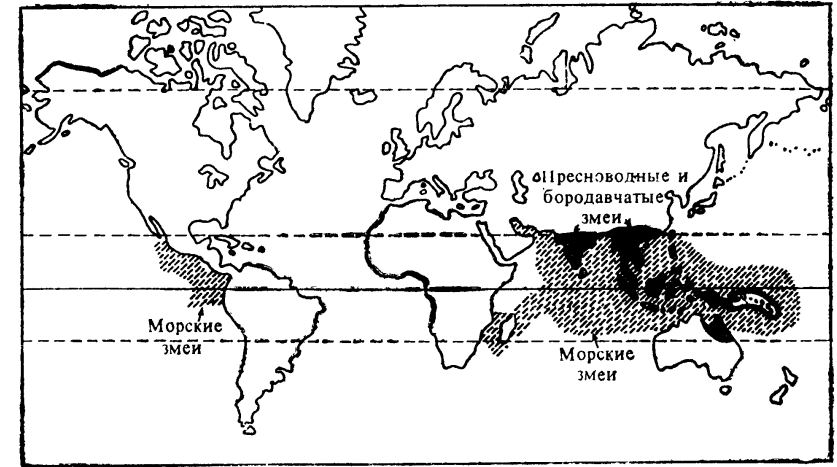


Рис. 74. Области распространения семейства морских змей (Hydrophidae) (по Дроздову, 1969)

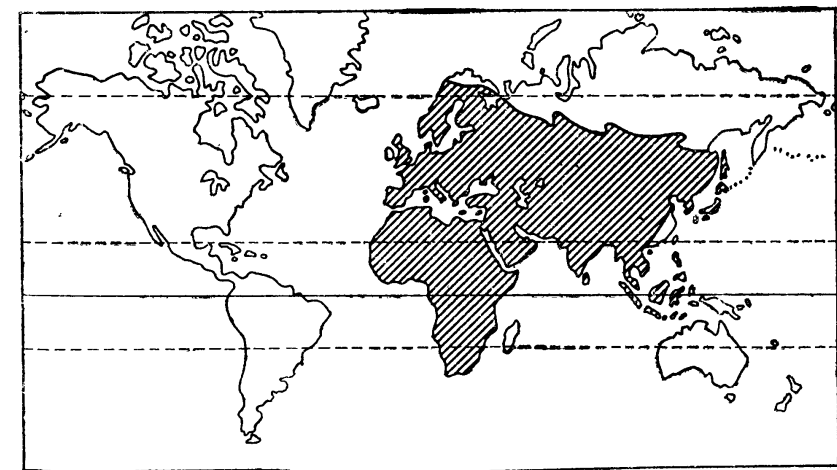


Рис. 75. Области распространения семейства гадюковых змей (Viperidae) (по Банникову и Дроздову, 1969)

перехватом от короткого и толстого туловища, которое резко суживается и заканчивается коротким хвостом (см. рис. 69, Д). Окраска может быть различной, но всегда имеет покровительственный характер, позволяя змее оставаться незамеченной, что благоприятствует и основному способу охоты гадюк: внезапно нападать из засады на приближающуюся жертву. Питаются гадюки различными позвоночными и беспозвоночными животными, которых они убивают укусом ядовитых зубов, сидящих на верхнечелюстной кости. По эффективности введения яда в тело жертвы ядовитый аппарат гадюковых (и ямкоголовых змей, которые являются наиболее прогрессивной ветвью, отделившейся от гадюк) считается самым совершенным по своему устройству.

Ядовитый аппарат. Длинные ядовитые зубы гадюк находятся на самом переднем крае верхней челюсти и легко проникают через покровы животных. Значительное удлинение самого зуба потребовало выработки специального приспособления для его «укладки» при закрытии рта. Канал в зубе полностью замкнут, и на его поверхности нет даже следов бороздки (см. рис. 70, F). Весьма интересно, что при укусе у гадюковых и гремучих змей первой тела жертвы касается нижняя челюсть, которая как бы фиксируется, позволяя сделать прокол покровов тела ядовитыми зубами верхней челюсти (рис. 76). Это было обнаружено методом стробоскопического фотографирования.

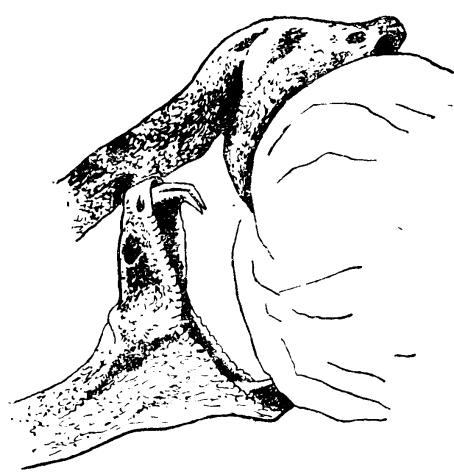


Рис. 76. Механизм укуса змей (по Карру, 1977)

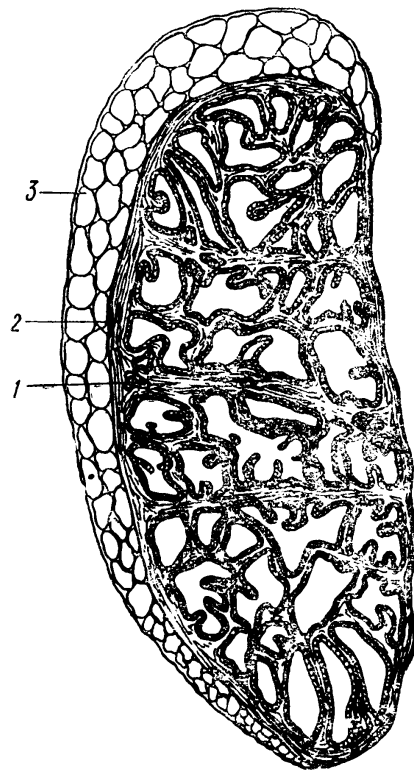


Рис. 77. Поперечный срез ядовитой железы *Vipera aspis* (по Физали, 1922): 1 — междольковая перегородка; 2 — мембрана; 3 — фасция височной мышцы-компрессора

На примере гадюк более подробно разберем строение ядовитого аппарата змей.

Парные ядовитые железы располагаются в височной области позади глаз и имеют одинаковое строение у разных представителей семейства, отличаясь в сущности лишь величиной в зависимости от размеров змей. Функционирующая

часть железы представляет собой сплюснутый сверху мешочек в виде удлиненного треугольника, который окружен прочной соединительно-тканной капсулой, прикрепленной к костям черепа тремя основными связками, которые растягивают ее и придают треугольную форму. Кроме этих связок имеется также много тонких апоневрозов, идущих от железы к верхней губе и в других направлениях. К капсуле с внутренней стороны, сверху и снизу прикрепляется массивная мышца из затылочно-височного комплекса, которая прикрепляется к костям черепа вместе с железой. Сокращаясь со всем затылочно-височным комплексом при открывании рта, эта мышца давит на железу, и яд через проток поступает к ядовитому зубу. Проток, изгибаясь, идет под глазом вдоль верхнегубной слюнной железы, слегка расширяется в передней трети своей длины и открывается в складку слизистой оболочки, окружающей основание зуба. Отсюда яд по каналу, пронизывающему зуб, попадает в тело жертвы.

Ядовитая железа гадюк состоит из нескольких частей: основной железы, занимающей $\frac{2}{3}$ задней части железы, первичного протока, двуразделенной придаточной железы и вторичного протока, ведущего к ядовитому зубу. Основная часть железы имеет сложное ячеистое строение. От соединительно-тканной капсулы внутрь железы отходят массивные перегородки, состоящие из плотной соединительной ткани, богатой коллагеновыми волокнами. Эти перегородки идут к центру железы под острым углом к продольной оси железы и соединяются между собой более тонкими перегородками, образующими ячейки или трубочки округло-прямоугольного сечения, поверхность которых образована железистым эпителием (рис. 77). Выделяющийся секрет скапливается в центральной полости железы.

В последнее время было установлено, что меланоциты покровных тканей, мышц и самой железы играют защитную роль, экранируя яд от ультрафиолетового излучения (рис. 78). Они обнаружены в эпидермисе, дерме, подкожной клетчатке, мышцах, окружающих железу, стенке соединительно-тканной капсулы и, наконец, в трабекулах самой железы.

Функционирование железы происходит непрерывно, то усиливаясь, то ослабевая. Соответственно этому меняется как форма клеток железистого эпителия (от плоского до призматического), так и характер складчатости внутренних перегородок: при резко выраженном наполнении секты истончаются и сплющиваются, видимо, за счет увеличения давления на них секрета, находящегося в просветах.

Естественный укус или искусственное получение яда стимулирует секреторную активность железы, достигая своего максимума через 7—8 дн.

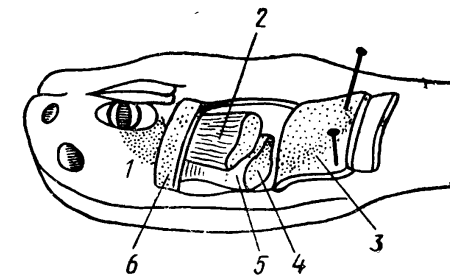


Рис. 78. Локализация меланина в тканях головы гремучей змеи (по По и соавт., 1978):

1 — эпидермис; 2 — мышцы; 3 — подкожная клетчатка; 4 — трабекулы ядовитой железы; 5 — стенка соединительной капсулы; 6 — дерма

Семейство Ямкоголовые змеи (Crotalidae). Это семейство, насчитывающее 6 родов и примерно 120 видов, рассматривается часто в качестве подсемейства гадюковых змей. Ямкоголовые змеи имеют много сходных черт строения, в том числе и ядовитый аппарат. Одним из основных признаков, отличающих ямкоголовых змей от гадюк, является наличие лицевых ямок, расположенных между ноздрями и глазами, и соответствующих им углублений в верхнечелюстной кости, за которые они и получили свое название. Лишь в 30-е годы было установлено, что указанные ямки являют-

ся чрезвычайно совершенными терморцепторами, которые следует рассматривать как одно из важных приспособлений для охоты на теплокровных животных в темноте. Используя термолокатор, змея легко подкрадывается даже к неподвижной или спящей жертве, около которой создается температурный градиент, позволяющий змее безошибочно находить животное.

По облику ямкоголовые змеи напоминают гадюк, но более стройные, а на конце хвоста у некоторых представителей имеется своеобразная погремушка, или трещотка, образуемая твердыми кожистыми чехликами, остающимися при линьке змеи (см. рис. 69). За эту погремушку иногда все семейство называют гремучими змеями. В состоянии раздражения змея слегка поднимает кончик хвоста и вибрирует им, издавая сухой треск, который бывает слышен за несколько десятков метров.

Ямкоголовые змеи распространены на юге и востоке Азии и в Северной и Южной Америке (рис. 79). Считают, что эти змеи

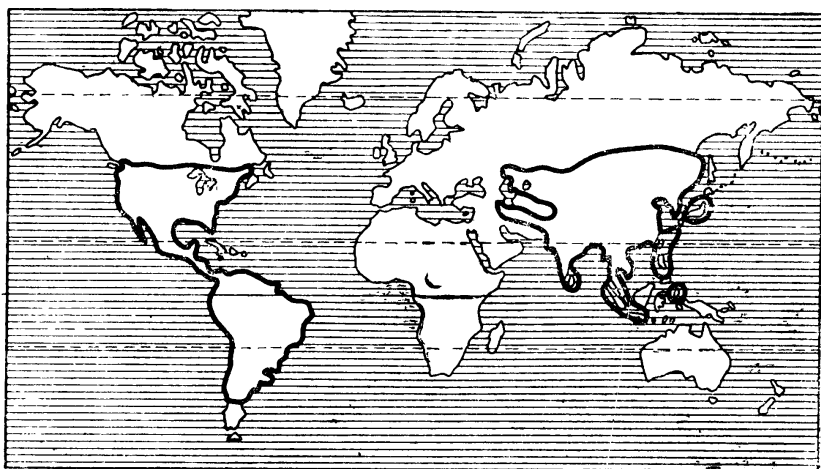


Рис. 79. Области распространения семейства ямкоголовых змей *Crotalidae* (по Дроздову, 1969)

сформировались в Азии, где сейчас встречаются представители всего двух наиболее примитивных родов (*Agkistrodon*, *Trimeresurus*), а проникнув через Берингию в Америку, достигли здесь своего расцвета.

Из азиатских представителей наибольшую известность, пожалуй, получили куфии, или азиатские копьеголовые змеи *Trimeresurus* (более 30 видов), самая крупная из которых хабу (*T. flavoviridis*) достигает 1,5 м длины.

В Америке близки к ним ботропсы *Bothrops*, насчитывающие до 50 видов, среди которых наиболее многочисленной и широко-

распространенной змеей считается обыкновенная жарарака (*B. jararaca*), на долю которой падает и наибольшее количество укусов людей ядовитыми змеями. Самой крупной ядовитой змеей в Америке, достигающей длины 3,6 м, является бушмейстер, или суркуку (*Lachesis muta*), — единственный представитель этого рода.

Гремучие змеи (*Crotalus*, *Sistrurus*) считаются самыми прогрессивными и специализированными среди всех ядовитых змей: ядовитый аппарат их достигает наибольшего совершенства. Среди них немало очень опасных для человека видов, например тexasский гремучник (*Crotalus atrox*), распространенный на юго-западе США и в Северной Мексике, который занимает первое место в США по числу укусов со смертельным исходом. Очень опасны также зеленый гремучник (*C. viridis*) и каскавелла, или страшный гремучник (*C. durissus*).

В нашей фауне ямкоголовые змеи представлены только одним родом — щитомордник *Agkistrodon*, который встречается на юге страны от Заволжья и юго-востока Азербайджана через Казахстан, Среднюю Азию и Южную Сибирь до побережья Тихого океана.

Эпидемиология змеиных укусов. С древнейших времен и до наших дней укусы змей представляют серьезную опасность для здоровья человека. Ежегодно от змеиных укусов страдает около 1 млн. человек, причем наибольшая частота поражений падает на тропические и субтропические зоны (рис. 80). Несмотря на значи-

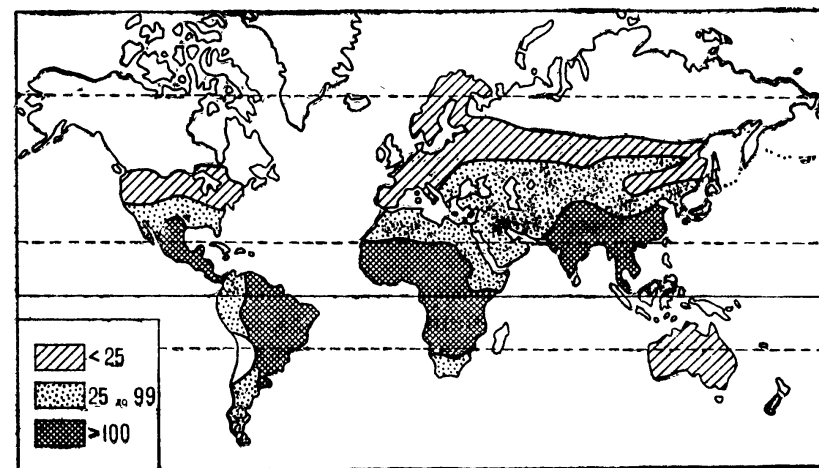


Рис. 80. Частота змеиных укусов на 100 000 населения в различных регионах земного шара (по Шипо, 1982)

тельные успехи, достигнутые современной медициной в лечении отравлений змеиными ядами, смертность от укусов ядовитыми змеями по-прежнему довольно высока:

Азия	35 000
Индия	15 000
Пакистан	11 000
Цейлон	300
Бирма	2000
Таиланд	300
Южная Америка	2000—4000
Северная Америка (включая Мексику)	300—500
Европа (без СССР)	50
Африка	400—1000
Океания	10

В США, по данным Рассела (1975), ежегодно змеи кусают 45 000 человек, однако помощь оказывается меньшему числу пораженных, так как многие случаи остаются неизвестными. По данным разных авторов, в нашей стране число укушенных змеями людей ежегодно составляет 100—150 человек, причем наибольший процент падает на среднеазиатские республики.

Тяжесть клинической картины отравления змеиными ядами зависит от биологических особенностей как хищника (змеи), так и ее жертвы. Известно, что токсичность различных образцов змеиного яда, даже собранных у одного и того же вида змей, варьирует в зависимости от пола и физиологического состояния особи, ее возраста, степени упитанности, времени года, способа получения, высушивания и хранения яда, а также от географического распространения данной популяции змей. С другой стороны, важное значение имеет видовая чувствительность различных животных к одному и тому же яду. Следует также учитывать количество введенного в организм яда, место его инокуляции, особенности распространения в организме, превращения и выведения яда из организма жертвы. Необходимо помнить, что в аридных зонах, где мощным дополнительным патогенетическим фактором выступает повышенная температура окружающей среды, тяжесть картины отравления ядами змей может в значительной степени возрасти (А. Т. Бердыева, 1974).

Проблема идентификации вида укусившей человека змеи имеет большое практическое значение, так как ни сам пострадавший, ни врач зачастую не могут правильно определить вид змеи, даже если ее удалось поймать или убить. Чаще всего больной обращается за врачебной помощью спустя определенное время после укуса, когда яд уже начал действовать и необходимо срочно начинать лечение. В местностях, где опасность представляет один-два вида ядовитых змей, особой сложности в выборе методов лечения не возникает. Обычно вводят моно- или поливалентную сыворотку и назначают симптоматическое лечение по медицинским показаниям. В более сложном положении оказывается врач в районах, изобилующих ядовитыми змеями (табл. 22). В этом случае тактика лечения должна обязательно учитывать особенности патофизиологических механизмов действия различных змеиных ядов;

Таблица 22. Встречаемость наиболее опасных змей в странах Азии (по Саваи, 1980)

Страна	Ядовитые змеи						
	<i>Agkistrodon</i> щитомордник	<i>Trimeresurus</i> куфия	<i>Vipera</i> гадюка	<i>Naja</i> кобра	<i>Ophiophagus</i> кобра	<i>Bungarus</i> крайт	<i>Hydrophis</i> ластохвост
Япония	++*	++*	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Корея	++	()	()	()	()	(-)	(-)
Гонконг	()	++	(-)	+	+	+	+
Китай	++*	++	+	++	+	+	+
Тайвань	++*	++*	+	++	(-)	++	(-)
Филиппины	(-)	+	()	++*	+	(-)	+
Таиланд	++*	++*	++	++*	++	++	+
Малайзия	++**	+	()	++*	+	+	++**
Бирма	(-)	+	++*	++	+	+	+
Индонезия	++*	++	++	++	+	++	+
Шри Ланка	+	(-)	++**	++**	(-)	++	+
Индия	+	+	++*	++*	+	++	+

Условные обозначения: (+) — встречается в данной стране; (++) — широко распространена; (-) — не встречается; (*) — сыворотка против яда данной змеи производится в стране; (**) — сыворотка импортируется.

обусловленные в первую очередь своеобразием их химического состава. Применение иммуносорбентного теста (ELISA) позволяет точно определить вид укусившей змеи и, следовательно, правильно выбрать нужную моновалентную лечебную сыворотку.

Сравнительная характеристика химического состава змеиных ядов. Змеиные яды — сложный комплекс биологически активных соединений — ферментов (главным образом гидролаз) (табл. 23), токсических полипептидов, ряда белков со специфическими биологическими свойствами (фактор роста нервов, антикомплементарный фактор), а также неорганических компонентов. Так, в состав яда элапид и морских змей входят токсические полипептиды (нейротоксины), специфически блокирующие синаптическую передачу в холинергических нервно-мышечных синапсах. Смерть отравленных животных и человека наступает, как правило, от недостаточности функции внешнего дыхания на фоне поражения ЦНС.

Напротив, яды большинства гадюк и гремухих змей обладают мощной системой ферментов с трипсино-, тромбино- и калликреиноподобным действием. В результате отравления развиваются обширные некрозы, геморрагические отеки, обусловленные как повышением сосудистой проницаемости, так и нарушениями в системе свертывания крови. В яде некоторых гремухих змей содержатся также нейротоксины, что еще больше осложняет клиническую картину отравления.

Все выделенные к настоящему времени из ядов змей токсические полипептиды по механизму действия можно разделить на три основные группы. К первой группе относятся токсины, специфически блокирующие Н-холинорецепторы субсинаптической мем-

Тривиальное название	Шифр	Систематическое название
<i>Ферменты, найденные во всех змеиных ядах</i>		
Гиалуронидаза	4.2.99.1	Гиалуронат лиаза
Фосфолипаза А	3.1.1.4	Фосфатид-ацилгидролаза
5'-нуклеотидаза (АМФ-аза)	3.1.3.5	5'-рибонуклеотид-фосфогидролаза
Фосфодиэстераза (экзонуклеаза)	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 (циклизующая)
Аденозинтрифосфатаза (АТФ-аза)	3.6.1.8	АТФ-пирофосфогидролаза
Нуклеотидпирофосфатаза (НАД-аза, ДФН-аза)	3.6.1.9	Динуклеотид-нуклеотидогидролаза
Оксидаза-L-аминокислот *	1.4.3.2	L-аминокислот O ₂ -оксидоредуктаза (дезаминирующая)
Экзопептидаза	3.4.3	Дипептид- и трипептидгидролаза

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	То же

Ферменты, найденные в ядах Crotalidae, Viperidae

Протеазы		
Гидролаза-L-аргининовых эфиров		

* Не найдены в ядах морских змей.

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

браны скелетной мускулатуры и некоторых отделов ЦНС и ВНС (постсинаптические нейротоксины).

Вторая группа представлена токсинами с высокой степенью избирательности, воздействующими на пресинаптические нервные окончания и нарушающими процесс высвобождения медиатора (пресинаптические нейротоксины).

К третьей группе можно отнести полипептиды (так называемые кардиотоксины и цитотоксины), активно воздействующие на мембраны клеток, в том числе и возбудимые, вызывая их деполаризацию, и получившие название мембраноактивных полипептидов (МАП).

Содержание токсинов различных групп в ядах змей весьма

неравномерно. Так, в яде кобр (род *Naja*) в основном представлены постсинаптические нейротоксины и МАП. В последнее время в яде тайваньской кобры *N. n. atra* обнаружен компонент с пресинаптической активностью (атратоксин). В яде индийских змей рода *Bungarus* (крайт, пама) найдены токсины всех трех групп; яд австралийских змей (гайпан, тигровая змея) характеризуется преимущественным содержанием пресинаптических токсинов. Последние характерны также для гремух и гадюковых змей. Напротив, яд морских змей характеризуется высоким содержанием постсинаптических нейротоксинов. Более подробная характеристика химического строения и механизма действия наиболее полно изученных нейротоксических полипептидов змеиных ядов будет дана при рассмотрении ядовитых змей соответствующих семейств. Здесь же отметим, что активность индивидуальных токсинов змеиных ядов весьма высока и токсичность ядов в основном определяется содержанием в них токсических полипептидов (табл. 24).

Таблица 24. Токсичность некоторых полипептидов из ядов змей

Токсин	DL ₅₀ , мкг/кг
Кобротоксин <i>Naja n. atra</i>	74
Кардиотоксин <i>Naja n. atra</i>	1480
Нейротоксин II <i>Naja oxiana</i>	84
Цитотоксин <i>Naja oxiana</i>	1300
α-Бунгаротоксин <i>Bungarus multicinctus</i>	1100
β-Бунгаротоксин <i>Bungarus multicinctus</i>	25
Нотексин <i>Notechis scutatus</i>	17
Тайпоксин <i>Oxyuranus scutellatus</i>	2
Кротоксин <i>Crotalus durissus terrificus</i>	100

12.2. ЯД ЗМЕЙ СЕМ. ELAPIDAE

Клиника отравления. Наиболее грозными симптомами отравления ядами элапид (или аспидов) является вялый паралич скелетной и дыхательной мускулатуры, приводящий к прогрессирующему ослаблению дыхания вплоть до полной остановки. Однако сокращения сердца наблюдаются еще в течение нескольких минут. Местные явления при укусах некоторых аспидов (например, кобр, бунгарусов) выражены незначительно, напротив, укусы австралийских элапид (тигровая змея, тайпан и др.) сопровождаются миотоксическими эффектами (отеками с последующей дегенерацией мышечных волокон), что в определенной степени сближает австралийских змей с гадюковыми.

Нарушение функций внешнего дыхания при отравлении ядом элапид носит преимущественно периферический характер, однако полностью исключить действие яда на ЦНС нельзя. На это указывают не только экспериментальные факты (И. А. Вальцева, 1969;

Д. Б. Гелашвили, 1975), но и особенности течения клинической картины отравления.

У человека, укушенного коброй, после начальной кратковременной фазы возбуждения наблюдается прогрессирующее угнетение функций ЦНС, развивающееся на фоне ослабления дыхания. Больной становится вялым, апатичным, рефлексы затормаживаются, наступает патологический сон, во время которого резко ослабевает тактильная и болевая чувствительность. Смерть наступает от остановки дыхания. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы затрагивают в основном уровень АД — наблюдается прогрессирующая гипотензия, особенно выраженная при попадании больших доз яда в общий кровоток (укус вблизи крупных сосудов). Шокогенное действие яда кобры обусловлено не только его токсическими компонентами, но и развитием процессов аутоинтоксикации вследствие усиленного высвобождения в организме физиологически активных веществ: гистамина, простагландинов, эндогенных опиатов и др.

Патогенез отравления ядом кобры носит весьма сложный характер, обусловленный, в первую очередь, многокомпонентным составом самого яда. С другой стороны, сам организм представляет для яда своеобразную « мозаичную мишень », в которой отдельные токсические компоненты имеют свои точки приложения: нейротоксины вызывают двигательный паралич, цитотоксины синергично с ферментами модифицируют клеточные мембраны, наконец, развиваются процессы аутоинтоксикации.

Наиболее эффективным средством лечения змеиных укусов вообще и элапид в частности является серотерапия. Выпуск противозмеиных сывороток налажен во многих странах мира; в СССР выпускается моновалентная сыворотка «Антикобра», кроме того, при укусах коброй можно применять поливалентную сыворотку, содержащую антитела против яда кобры, эфы и гюрзы.

Получение сывороток против яда некоторых кобр, характеризующихся высоким титром антител, затрудняется иммунодепрессивными свойствами целого яда. Более перспективным является проведение иммунизации очищенными нейротоксинами либо чередованием введения нейротоксинов с целым ядом. При таких схемах иммунизации удается получить сыворотку, 1 мл которой нейтрализует 445 DL₅₀ целого яда кобры *Naja n. atra*, что в 40 раз превышает титр антисыворотки, получаемой при использовании в качестве антигена только одного яда. Использование очищенных нейротоксинов дает хорошие результаты и при изготовлении токсоидов. Так, при конъюгировании кобротоксина из яда *N. n. atra* с глютаральдегидом можно получить токсоид. После 4-недельного курса иммунизации таким токсоидом кроликов и мышей животные переносили соответственно 365 и 40 DL₅₀ нативного токсина, причем высокий титр антител у них сохранялся в течение 5 месяцев.

К сожалению, промышленный выпуск сывороток, полученных иммунизацией очищенными нейротоксинами, пока сложен. Поэто-

му кроме специфической (сывороточной) терапии важное значение приобретают вопросы неспецифической терапии отравлений ядом элапид. Развивающаяся при отравлении ядом кобры и других элапид асфиксия представляет собой наиболее важный патологический процесс, на устранение которого должно быть направлено основное внимание. Своевременное и, что важно, продолжительное применение искусственного дыхания (И. А. Вальцева и др. 1969, 1974) на фоне действия симптоматических средств обычно спасает больного. Из числа симптоматических средств, рекомендуемых при отравлении нейротропными ядами элапид, заслуживают внимания антихолинэстеразные препараты (прозерин и его аналоги) для коррекции блокирующего действия токсинов на периферические Н-холинергические синапсы. Вводить эти препараты следует на фоне атропина. Хорошие результаты дает также применение антигипоксантов — ГОМК, гутимин (Ф. Ф. Талызин и др., 1977), кортикостероидов (Е. Н. Павловский и др., 1968), налоксона (С. Б. Парин, 1981).

Из средств первой помощи в настоящее время рекомендуют, особенно при укусах австралийских змей, наложение тугой повязки на пораженную конечность, захватывающей место укуса. Повязка должна быть такой, какую обычно накладывают при растяжении связок. Ни в коем случае нельзя накладывать давящий жгут, так как это может привести к развитию турникетного шока. Необходимо также обеспечить покой пораженной конечности, для этого можно наложить шину или лубок из подручных материалов. Самое главное — как можно быстрее доставить больного в медицинское учреждение для оказания квалифицированной помощи. Всегда нужно помнить, что скорость связывания токсинов яда с клетками-мишенями организма выше, чем нейтрализация этих токсинов антителами сыворотки. Поэтому введение сыворотки в отдаленные сроки может оказаться малоэффективным.

Своеобразие отравлений кобрами заключается еще и в способности некоторых из них, например *Naja nigricollis*, выплевывать яд на расстояние нескольких метров, при этом капли яда могут попасть в глаз и вызвать как местные (кератиты, иридоциклиты, конъюнктивиты), так и общие симптомы отравления. Случаи такие отнюдь не редкость, например, в Нигерии из 106 случаев поражений ядом плюющей кобры *Naja nigricollis* в 81 случае наблюдались укусы конечностей, а в 34 — попадание в глаз. При своевременном лечении (повязки с неомидинпреднизолоновой мазью и др.) острота зрения может сохраниться.

Химический состав и механизм действия. В яде элапид наибольшее патогенетическое значение имеют пост- и пресинаптические токсины, мембраноактивные полипептиды.

Постсинаптические нейротоксины. Эта группа нейротоксинов обнаружена в ядре кобр, бунгарусов, мамб и некоторых австралийских змей. По предложению Ли (1973), постсинаптические нейротоксины делят на две группы: «короткие» (или тип I) и «длинные» (или тип II). Короткие нейротоксины состоят из

60—62 аминокислотных остатков и стабилизированы 4 дисульфидными связями, их молекулярная масса ~7000. Длинные нейротоксины состоят из 71—74 остатков аминокислот и имеют 5 дисульфидных связей (рис. 81). В яде кобр и мамб присутствуют

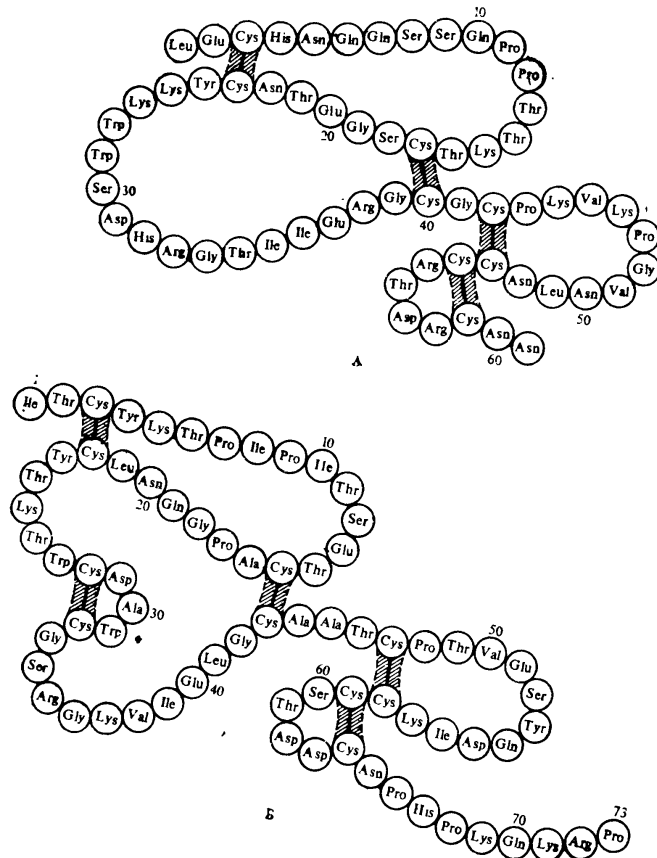


Рис. 81. Первичная структура нейротоксина II (А) и нейротоксина I (Б) и яда среднеазиатской кобры (*Naja oxiana*) (по Е. В. Гришину и соавт., 1973, 1974)

нейротоксины обоих типов, тогда как в яде бунгарус только длинный нейротоксин — α -бунгаротоксин. Оба типа нейротоксинов обнаружены также в яде австралийской змеи *Acanthophis antarcticus* [короткий, состоящий из 63 аминокислотных остатков, названный акантофин, и длинный (73 аминокислотных остатка)] (рис. 82). Однако по первичной структуре эти токсины несколько отличаются от нейротоксинов других элапид. Табл. 25 дает представление о распределении коротких и длинных нейротоксинов в ядах некоторых элапид и морских змей. Отметим, что в настоящее время установлена первичная структура более 50 индивидуальных нейротоксинов змеяных ядов, аминокислотная последовательность которых показывает высокую степень гомологии (табл. 25). Несмотря на это, короткие и длинные нейротоксины различаются по

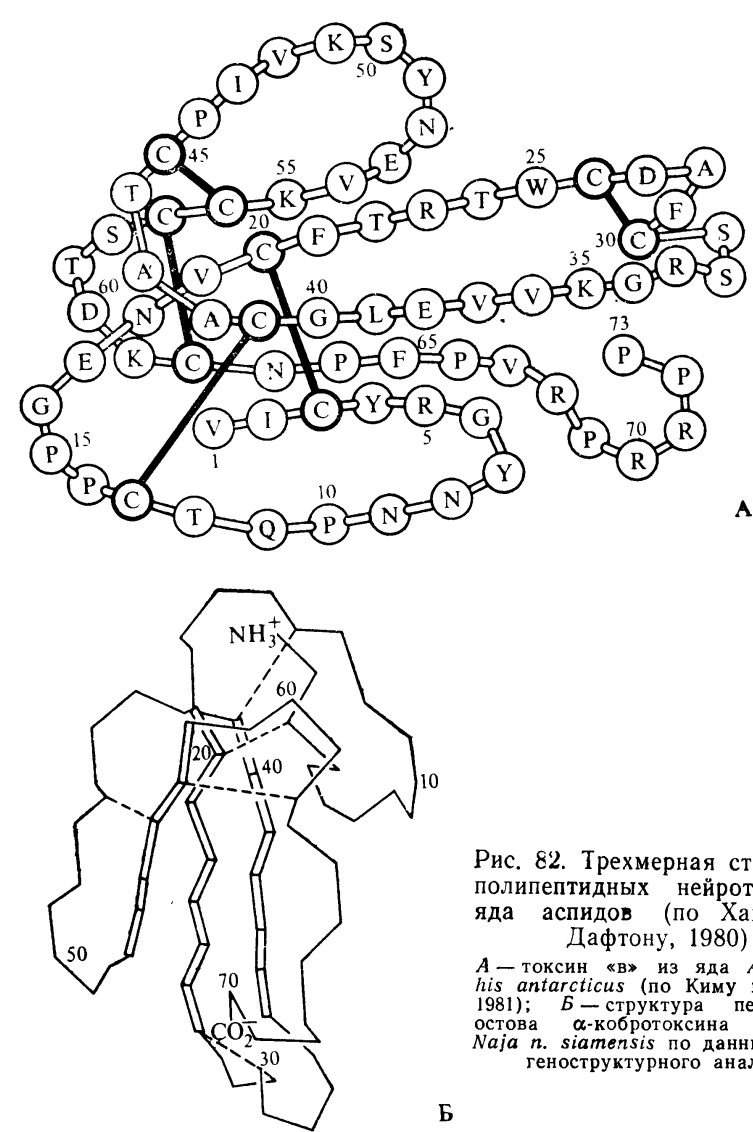


Рис. 82. Трехмерная структура полипептидных нейротоксинов яда аспидов (по Хайдеру и Дафтону, 1980): А — токсин «в» из яда *Acanthophis antarcticus* (по Киму и Тамия, 1981); Б — структура пептидного остова α -кобротоксина из яда *Naja n. siamensis* по данным рентгеноструктурного анализа

антигенным свойствам (гомологичные антисыворотки не нейтрализуют нейротоксины другого типа), по ряду физико-химических характеристик, а также по количественным параметрам блокирования холинорецепторов. Как правило, короткие нейротоксины быстрее связываются с холинорецепторами скелетных мышц по сравнению с длинными, однако последние имеют более прочные параметры связывания. Добавление нейротоксина в раствор, омывающий нервно-мышечный препарат, приводит к прогрессирующему снижению амплитуды ПКП, вплоть до полного блока синаптической проводимости (рис. 83). Постсинаптические нейротоксины избирательно воздействуют только на холинорецепторы субсинаптической мембраны, не затрагивая функционирования пресинапти-

Таблица * 25. Первичная структура постсинаптических нейротоксинов аспидов и

(«короткого» (62—4) и «длинного» (74—5) типов), выделенных из ядов морских змей

Источник токсина и его шифр	Количество аминокислотных остатков или аминокислотных связей	Аминокислотная				последовательность										
		6	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75
<i>Bungarus multicinctus</i> ; α-бунгаротоксин	74—5	IVCH—TTATIPSSAVTCPP	GENLC			YRKMWCDAFCSSRGKVVELGCAATCPSKK	—PYEEVTCST—	DKCNHPPKRQPG								
<i>Ophiophagus hannah</i> ; токсин а	73—5	TKCY—VTPDVKSETCPA	GQDIC			YTETWCDAWCTSRGKRVDLGCAATCPIVK	—PGVEIKCCST—	DNCNPFPTWRKRP								
<i>Naja naja oxiana</i> ; токсин I	73—5	ITCY—KTIPIITSETCAP	GQNLG			YTKTWCDAWCGSRGKVIELGCAATCPTVE	—SYQDIKCCST—	DDCNPHPKQKRP								
<i>Dendroaspis jamesonii</i> ; токсин II	72—5	RTCY—KTYSKSKTICPR	GEDIC			YTKTWCDGFCSSRGKRVELGCAATCPKVK	—TGVEIKCCST—	DYCNPFVWVWPR								
<i>Dendroaspis polylepis polylepis</i> ; токсин γ	72—5	RTC—N—KTFSDQSKICPP	GENIC			YTKTWCDAWCSQRGKRVELGCAATCPKVK	—AGVEIKCCST—	DDCDKFQFGKPR								
<i>Dendroaspis viridis</i> ; токсин 4.7.3	72—5	RTCY—KTPSVKPETCPH	GENIC			YTETWCDAWCSQRGKREELGCAATCPKVK	—AGVEIKCCST—	DNCDPFVKNPVG								
<i>Naja nivea</i> ; токсин α	71—5	ircf—ITPDVTSQACPD	G—HVC			YTKMWCDFNFCGMRGKRVDLGCAATCPKVK	—PGVNIKCCSR—	DNCNPFTRKRS								
<i>Naja melanoleuca</i> ; токсин b	71—5	IRCF—ITPDVTSQICAD	G—HVC			YTKTWCDNFACASRGKRVDLGCAATCPTVK	—PGVNIKCCST—	DNCNPFTRNRP								
<i>Naja naja siamensis</i> ; токсин 3	71—5	IRCF—ITPDITSKDCPN	G—HVC			YTKTWCDNFACASRGKRVDLGCAATCPTVK	—TGVDIQCCST—	DNCNPFTRKRP								
<i>Laticauda semifasciata</i> ; компонент Ls III	66—5	RECY—LNPHDTQTCPG	QGEIC			YKSWCNAWCSSRGKRVLEFGCAATCPSVN	—TGTEIKCCSA—	DKCNTYP								
<i>Naja naja atra</i> ; кобротоксин	62—4	LECHNQSSQPTTTGCSG	GETNC			YKKRWRD	—H—	RGYRTERGC—	GCPVK	—NGIEINCCTT	—DRCNN					
<i>Laticauda semifasciata</i> ; эрабутотоксин а	62—4	RICFNQHSSQPQTTKTCS	GSESC			YNKQWSD	—F—	RGTHIERGC—	GCPTVK	—PGIKLSCCES	—EVCNN					
<i>Laticauda laticaudata</i> ; латикотоксин а	62—4	RRCFNHPSSQPQTNKSCPP	GENSC			YNKQWRD	—H—	RGTHIERGC—	GCPTVK	—PGIKLTCQCS	—EDCNN					
<i>Naja nigricollis</i> ; токсин α	61—4	LECHNQSSQPTTKTCP—	GETNC			YKKVWRD	—H—	RGTHIERGC—	GCPTVK	—PGIKLNCCTT	—DKCNN					
<i>Naja haje haje</i> ; токсин α	61—4	LECHNQSSQPTTKTCP—	GETNC			YKKRWRD	—H—	RGSITERGC—	GCPVK	—KGIEINCCTT	—DKCNN					
<i>Hemachatus haemachatus</i> ; токсин II	61—4	LECHNQSSQPTTKSCP—	GDTCN			YKNRWRD	—H—	RGTHIERGC—	GCPTVK	—PGINLKCCTT	—DRCNN					
<i>Naja nivea</i> ; токсин β	61—4	MICHNQSSQPTTKTCP—	GETNC			YKKRWRD	—H—	RGTHIERGC—	GCPVK	—KGVGIYCCCT	—DKCNR					
<i>Naja melanoleuca</i> ; токсин d	61—4	MECHNQSSQPTTKTCP—	GETNC			YKKQWSD	—H—	RGTHIERGC—	GCPVK	—KGVKINCCTT	—DRCNN					
<i>Naja naja oxiana</i> ; токсин II	61—4	LECHNQSSQPTTKTCS—	GETNC			YKKWSD	—H—	RGTHIERGC—	GCPVK	—PGVNLNCCRT	—DRCNN					
<i>Naja haje annulifera</i> ; токсин CM-14	61—4	MICHNQSSQPTTKTCP—	GETNC			YKKRWRD	—H—	RGTHIERGC—	GCPVK	—KGVGIYCCCT	—NKCNR					
<i>Enhydryna schistosa</i> ; токсин 4	60—4	MTCCNQSSQPKTTNCA—	—ESSC			YKKTWCD	—H—	RGTHIERGC—	GCPVK	—PGIKLECCHT	—NECNN					
<i>Dendroaspis polylepis polylepis</i> ; токсин α	60—4	RICYNHQSTTRATTKSCE—	—ENSC			YKKYWRD	—H—	RGTHIERGC—	GCPVK	—PGVGIHCCQS	—DKCNY					
<i>Dendroaspis viridis</i> ; токсин 4.11.3	60—4	RICYNHQSTTPATTKSC—	—GENS			СYKKTWSE	—H—	RGTHIERGC—	GCPVK	—RGVHLHCCQS	—DKCNN					
<i>Dendroaspis jamesonii</i> ; токсин I	60—4	RICYNHQSTTPATTKSC—	—GENS			СYKKTWSE	—H—	RGTHIERGC—	GCPVK	—QGIKLHCCQS	—DKCNN					

* Аминокислотные последовательности приведены в однобуквенном коде.

ческих нервных терминалей. Этот эффект проявляется не только на периферическом уровне, но и в ЦНС. Так, введение яда кобры или его нейротоксических компонентов приводит к блоку рефлекторной передачи через спинной мозг, выражающемуся в снижении амплитуды моносинаптических потенциалов передних корешков. Однако на этом фоне тетанизация задних корешков вызывает реакцию посттетанической потенциации, что указывает на сохранность пресинаптических механизмов мобилизации и высвобождения медиатора (рис. 84). Существуют регионарные различия в чувствительности Н-холинорецепторов ЦНС и ВНС к нейротоксинам. Так, ганглионарные холинорецепторы по сравнению с нервно-мышечным соединением более устойчивы к действию нейротоксинов элапид, хотя специфическое связывание последних с симпатическими ганглиями имеет место. Связывание постсинаптических нейротоксинов наблюдается и в ЦНС позвоночных и беспозвоноч-

ных (*Aplysia*), однако в некоторых случаях оно не сопровождается блокированием синаптической передачи. Этот эффект может быть связан с особенностями строения центральных и ганглионарных Н-холинорецепторов по сравнению с мионевральными, а также особенностями морфофункциональной организации различных отделов нервной системы. В последнее время из яда *Bungarus multicinctus* выделен нейротоксин каппа-бунгаротоксин (κ-бунгаротоксин) ($M_r \sim 6500$, рI 9,1), который в отличие от α-бунгаротоксина специфически и обратимо блокирует ганглионарные Н-холинорецепторы.

Высокая специфичность связывания нейротоксинов с холинорецептором оправдывает тот интерес, который проявляют к этим соединениям исследователи, справедливо расценивая их как селективные маркеры определенных типов холинорецепторов. При этом выявляется видовая специфичность взаимодействия нейротоксинов

с холинорецепторами. Сравнительно-физиологические исследования Л. Г. Магазаника (1977) и других исследователей показали, что наибольшей чувствительностью к постсинаптическим нейротоксинам обладают холинорецептивные мембраны скелетной мускулатуры позвоночных и их дериватов (электрических органов рыб). В то же время соматическая мускулатура морских моллюсков и сердце многои устойчивы к их действию. Видовые различия в чувствительности отмечены также в опытах на ракообразных и разных представителях позвоночных (лягушки, цыплята, котята, крысы).

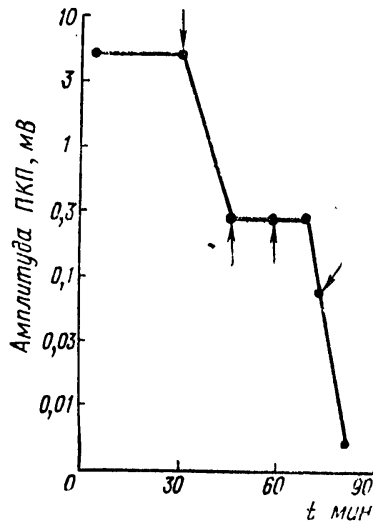


Рис. 83. Влияние нейротоксина из яда кобры *Naja n. siamensis* на нервно-мышечную проводимость (по Лестеру, 1972):

стрелкой отмечено добавление токсина (6-10-8 моль/л); двумя стрелками — отмывание токсина физиологическим раствором

Прогресс в области установления пространственной структуры нейротоксинов методами рентгеновской кристаллографии, разработка методов введения в молекулу нейротоксинов радиоактивных, флуоресцентных и спиновых меток без существенной потери их сродства к холинорецептору позволили использовать эти токсины для выяснения молекулярной организации субсинаптической мембраны. С помощью нейротоксина II из яда среднеазиатской кобры *Naja oxiana*, в молекулу которого были введены спиновые и флуоресцентные метки, удалось показать, что во взаимодействии

с холинорецептором участвует значительная часть молекулы токсина (рис. 85). В молекуле нейротоксинов принято различать функциональные и структурные инвариантные остатки. К первым относятся аминокислотные остатки, обеспечивающие узнавание холинорецептора и связывание с ним, — это так называемые функционально-инвариантные остатки, встречающиеся у большинства гомологичных нейротоксинов: Трп-29, Арг-37, Гли-38 и некоторые другие (табл. 25). К функционально-инвариантным относятся и остатки аминокислот, обеспечивающие антигенные свойства нейротоксинов. Частично эти антигенные детерминанты могут перекрываться с участками, несущими токсические свойства. Другие аминокислотные остатки называют структурно-инвариантными — они обеспечивают поддержание биологически активной конформации молекулы; в первую очередь сюда относятся остатки цистеина. Попытки определить «активный центр» нейротоксинов привели швейцарских ученых (Жюйера и соавт., 1982) к необходимости синтеза аминокислотной последовательности между позициями 16—48, дублирующей участок, полипептидной цепи «короткого» нейротоксина яда *Naja n. philippinensis*, который имел одну дис-

сульфидную связь Цис-17—Цис-40. Хотя связывание синтетического аналога «активного центра» на 3 порядка отличалось от связывания нативного токсина, синтетический пептид также конку-

рировал с другими лигандами (например, с α -бунгаротоксином) за связывание с холинорецептором.

Итак, холинорецепторы субсинаптической мембраны — точка приложения действия постсинаптических нейротоксинов ядов элапид. Однако в блокировании синаптической передачи принимает участие и другая группа нейротоксинов элапид — пресинаптические нейротоксины.

Пресинаптические нейротоксины. Эта группа нейротоксинов менее однородна по химической структуре и механизму действия, чем постсинаптические. Кроме того, они отличаются и меньшей избирательностью действия — некоторые из них действуют и на постсинаптическом уровне.

Рис. 85. Схема связывания нейротоксина II из яда кобры *Naja oxiana* с ацетилхолиновым рецептором по данным ЭПР (по В. Т. Иванову и соавт., 1979)

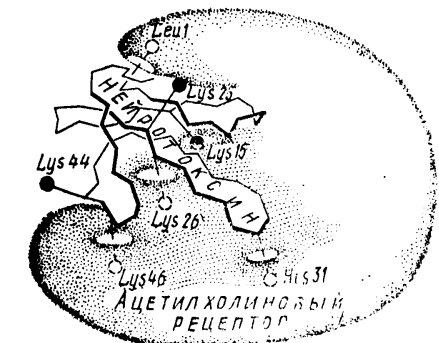


Рис. 85. Схема связывания нейротоксина II из яда кобры *Naja oxiana* с ацетилхолиновым рецептором по данным ЭПР (по В. Т. Иванову и соавт., 1979)

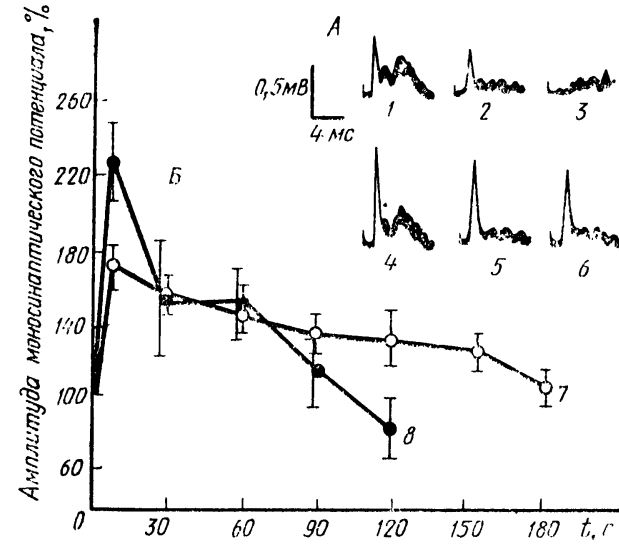


Рис. 84. Влияние яда среднеазиатской кобры *Naja oxiana* (0,5 мг/кг) на рефлекторную передачу в спинном мозге кошки (по Орлову, Гелашвили, 1975):

А — моно- и полисинаптические потенциалы передних корешков спинного мозга: 1 — фон; 2 — через 5 мин после введения яда; 3 — через 14 мин; 4 — фоновая запись моносинаптического потенциала после предварительной тетанизации задних корешков; 5 — через 6 мин; 6 — через 15 мин после введения яда; Б — течение реакции посттетанической потенциации до (7) и после введения (8) яда

Наиболее богаты пресинаптическими токсинами яды австралийских змей, среди которых известны *тайпоксин* из яда тайпана *Oxyuranus s. scutellatus*, *нотексин* и его аналоги из яда тигровой змеи *Notechis s. scutatus*. Пресинаптическим характером действия обладает яд *Parademansia microlepidotus* и, видимо, яд *Pseudechis australis*, в котором содержится мнотоксический полипептид (122 аминокислотных остатка, $M_r \sim 13484$) — *мулготоксин*. В яде азиатских змей хорошо изучен β -*бунгаротоксин* из яда полосатого крайта *Bungarus multicinctus*. Характерной особенностью тайпосина, нотексина, β -бунгаротоксина является наличие фосфолипазной активности. Пресинаптическим действием обладает также фосфолипаза A_2 из яда среднеазиатской кобры *Naja oxiana*.

Рассмотрим подробнее химическую структуру и механизм действия пресинаптических нейротоксинов элапид. Нотексин представляет собой одиночную полипептидную цепочку, состоящую из 119 аминокислотных остатков с 7 дисульфидными связями, молекулярная масса токсина 13574. β -Бунгаротоксин является ковалентным комплексом двух субъединиц с молекулярной массой ~ 13500 (120 аминокислотных остатков) и ~ 7000 (60 аминокислотных остатков). Наконец, тайпоксин состоит уже из трех нековалентно связанных полипептидных компонентов: α ($M_r \sim 13000$, 119 остатков), β ($M_r \sim 13400$, 120 остатков) и γ ($M_r \sim 18300$, 135 аминокислотных остатков). Нетрудно заметить, что общим для всех трех токсинов является компонент с молекулярной массой ~ 13000 (~ 120 аминокислотных остатков), первичная структура которого имеет сходство с панкреатической фосфолипазой А. Однако «фосфолипазные» компоненты этих токсинов, впрочем, как и сама панкреатическая фосфолипаза A_2 , являются практически не токсичными. Для проявления токсичности необходимо наличие всех субъединиц в комплексе.

Пресинаптические токсины с фосфолипазной активностью вызывают характерное трехфазное изменение в высвобождении медиатора. Начальная фаза характеризуется снижением частоты МПКП и обусловлена связыванием токсина с пресинаптическим окончанием. Во время второй фазы наблюдается значительное увеличение частоты МПКП (например, в случае фосфолипазы A_2 из яда *Naja oxiana* в сотни раз). Во время третьей фазы действия токсинов частота МПКП прогрессивно падает вплоть до полного их исчезновения. Конечную стадию третьей фазы связывают с истощением запасов медиатора в пресинаптической терминали, что в итоге приводит к развитию блока синаптической передачи. Какова роль фосфолипазной активности пресинаптических токсинов в обеспечении их действия? Химическая модификация аминокислотных остатков молекулы нейротоксинов, приводящая к ингибированию фосфолипазной активности, приводит в целом ряде случаев к снижению токсичности, но не к полной ее потере. Замена Ca^{2+} (кофактора фосфолипазы A_2) в растворе на Sr^{2+} хотя и снижает фосфолипазную активность тайпосина, но не препятствует развитию его пресинаптического действия.

Существуют различные гипотезы, объясняющие механизм пресинаптического действия фосфолипаз. Так, Келли и соавт. (1979) полагают, что в пресинаптическом окончании существует специфический рецептор для токсина, связывание с которым ведет к начальному ослаблению секреции медиатора. Вторая фаза связана с гидролизом фосфолипидов, который происходит, вероятно, не только на поверхности мембраны, но и внутри самой терминали, когда туда проникают токсины. Здесь их мишенью становятся фосфолипиды мембран синаптических везикул, что ведет к начальному увеличению высвобождения медиатора, а затем к угнетению этого процесса в результате повреждения везикулярного аппарата. Электронная микроскопия действия пресинаптических токсинов показала увеличение размера везикул (возможно, за счет их слияния) и уменьшение их количества в фазе облегчения. На поздних стадиях действия β -бунгаротоксина наблюдается разрушение везикул вплоть до полного их исчезновения. Отмечается также набухание и вакуолизация митохондрий моторных нервных терминалей.

Важное значение в пресинаптической блокирующей активности токсинов может иметь не только расщепление мембранных фосфолипидов, но и фармакологические эффекты образующихся при этом лизолецитина и жирных кислот.

Несомненно, что фосфолипазная активность пресинаптических токсинов играет важную роль в их мнотоксическом действии, особенно характерном для нотексина и тайпосина. Внутримышечное введение токсинов вначале приводит к значительному увеличению массы мышцы и развитию отека. В месте инокуляции яда наблюдается инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами. В течение нескольких последующих суток масса мышцы снижается ниже контрольного уровня, развиваются дегенеративные изменения, которые затрагивают преимущественно экстрафузальную мускулатуру, тогда как мышечные веретена более устойчивы к действию токсинов.

Деструкция мышечной ткани ведет к выраженной миоглобинурии и увеличению уровня лизофосфатидилхолина и лизофосфатидилэтаноламина.

В отличие от этой группы в яде африканских мамб (*Dendroaspis*) содержатся также пресинаптические токсины, но лишённые ферментативной активности, однако имеющие структурное сходство с полипептидными ингибиторами протеаз. Так, пресинаптический токсин из яда зеленой мамбы *Dendroaspis angusticeps* дендротоксин состоит из 59 аминокислотных остатков и содержит 3 дисульфидные связи. Близкие по структуре токсины выделены и из яда черной мамбы *Dendroaspis p. polylepis*. Эти токсины вызывают медленное монотонное увеличение высвобождения ацетилхолина из пресинаптических двигательных окончаний. Следует отметить, что в яде зеленой мамбы имеется также сильный полипептидный ингибитор ацетилхолинэстеразы — *фасцикулин*. Синергичное действие фасцикулина и дендротоксина на холинергическую передачу

в нейромышечном соединении обеспечивает основной токсический эффект яда мамбы.

Таким образом, пресинаптические окончания — еще одна мишень для действия нейротоксинов элапид. Однако и в пределах пресинаптической мембраны эти токсины имеют различные участки связывания. Изучение комбинированного действия нейротоксинов мамб (дендротоксина) и токсических фосфолипаз показало, что существуют по крайней мере два различных участка связывания: один для дендротоксина, β -бунгаротоксина и компонента СА кротоксина и второй для нотексина и компонента СВ кротоксина*. Не исключено, что существует отдельный участок связывания и для тайпоксина. Множественность участков связывания пресинаптических токсинов не является неожиданной, если учесть различия в их химической структуре. Возможно, что у субъединичных токсинов существует разделение функций, когда один компонент отвечает за связывание, а другой — за гидролиз фосфолипидов.

Мембрано-активные полипептиды (МАП). Токсины этой группы найдены в ядах многих кобр и бунгарусов. Все они по химическому составу и структуре близки с «короткими» нейротоксинами элапид, но резко различаются фармакологическими свойствами, МАП имеют молекулярную массу 6000—7000, устойчивы к нагреванию в кислой среде. Мембрано-активные полипептиды обладают широким спектром фармакологической активности: гемолитической, кардиотоксической, цитотоксической, что нашло отражение в их названиях — гемолитические факторы, кардиотоксины, цитотоксины и др. В основе всех этих качеств МАП лежит их способность модифицировать поверхностные клеточные мембраны.

Сравнительный анализ химической структуры коротких нейротоксинов и МАП показывает, что различия во вторичной и третичной структуре этих полипептидов незначительны. Возможной причиной различий в фармакологической активности служат особенности их первичной структуры. МАП характеризуются высоким содержанием остатков лизина, распределенных равномерно по длине полипептидной цепочки, и гидрофобных аминокислотных остатков (валина, лейцина, метионина), но в них, как правило, отсутствуют триптофан, гистидин и глутаминовая кислота.

Характерным эффектом МАП является деполяризация возбудимых нервных и мышечных мембран (гладкой, поперечно-полосатой и сердечной мускулатуры). Известно, что фосфолипаза A_2 , обычно присутствующая в яде кобр в сравнительно высоких концентрациях, также способна деполяризовать нервные и мышечные мембраны и блокировать нервную проводимость. Существует синергизм в действии фосфолипазы A_2 и кардиотоксина. Следует подчеркнуть, что потенцирующее действие имеет место только при одновременном применении обоих агентов. При этом было установлено, что присутствие фермента лишь ускоряет наступление эффекта кардиотоксина, не оказывая влияния на его пороговую дозу (рис. 86).

* См. разд. 12.4.

Другая характерная особенность МАП — это их способность вызывать прямой гемолиз эритроцитов, что послужило основанием для термина «прямой литический фактор» (ПЛФ). В отличие от кислых фосфолипидов A_2 , которые гемолизируют эритроциты за счет образования литических продуктов гидролиза плазмемных фосфолипидов (лизолецитина и др.), ПЛФ действует на отмытые от плазмы эритроциты. Следует учитывать, что в яде кобр, например *Naja nigricollis*, присутствует щелочная фосфолипаза А, которая не только вызывает гемолиз отмытых эритроцитов, но и обладает кардиотоксическим действием.

Гемолитическая и кардиотоксическая активность МАП, выделенных из различных ядов, существенно отличается, что обусловлено особенностью строения их активных центров. Известно, что структурные особенности МАП (их основной характер и обилие гидрофобных групп) обеспечивают связывание полипептидов с мембраной за счет электростатического взаимодействия с последующим проникновением в мембранные структуры. Так, для кардиотоксинов из яда кобры *Naja n. mossambica* показано, что по крайней мере аминокислотная последовательность Лей-1 — Тир-11 входит в контакт с липидами клеточных мембран, обеспечивая связывание токсина с субстратом.

Гемолитическая активность МАП зависит от участка молекулы между позициями 29—32, тогда как кардиотоксическое действие связано с аминокислотными остатками в позициях 26, 27, 37 и 48. Таким образом, литические и деполаризующие свойства молекулы МАП определяются различными функциональными группами, которые в свою очередь могут быть неодинаково представлены в гомологичных МАП из разных ядов (табл. 26). Обращает на себя внимание, что для проявления литических свойств МАП основное значение имеет положительный заряд не всей молекулы, а ее «литического» центра.

Важным свойством МАП является их антагонизм к ионам кальция. Повышение концентрации Ca^{2+} в омывающем растворе до 10 ммоль/л полностью ингибирует эффекты кардиотоксинов и целого яда. Поскольку активность фосфолипазы A_2 повышается с увеличением концентрации Ca^{2+} , ингибирующее действие кальция, очевидно, направлено на кардиотоксин.

МАП способны разрушать не только естественные, но и искусственные фосфолипидные мембраны, состоящие из клеточного мо-

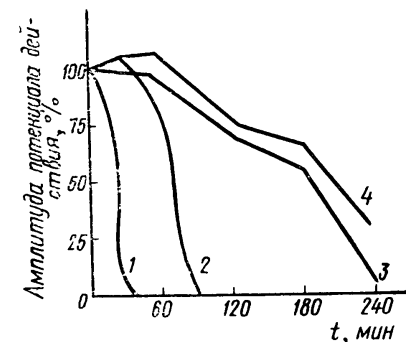


Рис. 86. Синергизм в действии фосфолипазы A_2 и кардиотоксина из яда кобры *Naja n. atra* на амплитуду ПД нерва (по Чангу и соавт., 1972):

1 — фосфолипаза A_2 (0,05 мг/мл) и кардиотоксин (0,1 мг/мл) добавлены одновременно; 2 — кардиотоксин (0,5 мг/мл); 3 — кардиотоксин (0,1 мг/мл); 4 — фосфолипаза A_2 (0,05 мг/мл) добавлена на 40 мин и отмыта за 5 мин до добавления кардиотоксина (0,1 мг/мл)

Таблица 26. Корреляция между литической различной кардиотоксинов (ПЛФ) и зарядом аминокислотной последовательности в позиции 29—32

Источник токсина и его шифр	Гемолитическая активность *	Заряд молекулы	Последовательность 29—32		
			аминокислоты **	заряд	
<i>Naja nivea</i>	V ₁ II	+—	6+	STST	0
	V ₂ II	+—	7+	ATRM	0
<i>Naja m. mossambica</i>	V ₁ II	+—	10+	AAPM	0
	V ₂ II	+	10+	GASK	1+
	V ₄ II	+	10+	SKKM	2+
<i>Naja melanoleuca</i>	V ₁ II	+	6+	SKST	1+
	3.20	+	11+	FPKK	2+
<i>Naja n. siamensis</i>	CTX III	—	7+	SDLT	1—
	CTX IV	—	9+	SANT	0
<i>Hemachatus haemachatus</i>	12 B	+	11+	KMPK	2+

* (+ —) — слабая; (+) — сильная; (—) — отсутствует.
** Аминокислоты даны в однобуквенном коде.

нослы. Так, кардиотоксин из яда среднеазиатской кобры *N. oxiana* увеличивает проводимость искусственных фосфолипидных мембран для катионов и совместно с фосфолипазой A₂ уменьшает среднее время жизни искусственных мембран.

Механизм деполяризующего действия МАП на клеточные мембраны связывают с увеличением тока входящего Ca²⁺, возможно, через поры (каналы), которые токсин формирует в мембране; кроме того, определенную роль может играть кальций, высвобождающийся во время деполяризации из саркоплазматического ретикулума.

Изучение цитотоксического действия МАП показало, что некоторые из них, например из яда индийской кобры *Naja naja*, обладают повышенной активностью по отношению к опухолевым клеткам. Эта цитотоксическая фракция способна даже «различать» близкородственные типы колоний клеток саркомы Яшида. Различная чувствительность к цитотоксинам кобр наблюдается и среди нормальных клеток, например эритроцитов. Так, видовые различия чувствительности эритроцитов имеют следующий вид (в порядке убывания): морская свинка > собака > человек > кролик > верблюд > баран. Это обстоятельство позволяет использовать цитотоксины для выяснения функциональной архитектуры мембран нормальных и опухолевых клеток, а также видовых особенностей организации клеточных мембран.

Одним из характерных свойств МАП и фосфолипазы A₂ является необходимость их одновременного присутствия в среде для достижения максимального эффекта. Это дает возможность предположить, что МАП не только модифицирует мембраны, но также служит посредником для связывания энзима с мембранным суб-

стратом. Подобные функции могли бы выполнять катионные группы МАП, участвуя в активации энзима ионами кальция через образование комплекса энзим — Ca²⁺ — субстрат.

Таким образом, МАП обладает способностью «вскрывать» поверхностные структуры мембран, обнажая фосфолипидный субстрат для атаки фосфолипазой A₂. Синергизм в действии МАП и фосфолипазы, всегда присутствующей в цельном яде, объясняет его деполяризующее действие на клеточные мембраны.

Другие биологически активные вещества яда элапид. Кроме рассмотренных токсинов в яде элапид присутствуют и другие белковые компоненты, обладающие выраженной биологической активностью. В первую очередь сюда относятся ферменты (см. табл. 23), из которых ведущую роль в обеспечении токсического действия играют гиалуронидаза, ацетилхолинэстераза и фосфолипаза.

В яде кобр содержится *фактор роста нервов*, стимулирующий рост афферентных и симпатических нервных клеток. Фактор роста — белок с молекулярной массой ~28 000 — содержит остатки аминокислот и гексоз. Присутствие этого фактора в ядовитых железах змей не покажется неожиданным, если вспомнить, что они являются гомологами слюнных желез. Последние же у некоторых животных (особенно у мышей-самцов) также секреторируют белковый фактор роста нервов. Возможно, что экскреторные функции слюнных и ядовитых желез обеспечивают выведение избыточных количеств этого фактора из организма.

Большой интерес представляют факторы яда кобры, воздействующие на систему комплемента. В настоящее время известно 3 таких фактора: *фактор яда кобры*, *высокомолекулярный фактор* и *ингибитор из яда кобры*. Эти факторы имеют различную молекулярную массу и отличаются по воздействию на систему комплемента. Фактор яда кобры имеет молекулярную массу ~144 000, он вызывает резкое падение уровня С3 компонента комплемента, удерживающегося в течение нескольких суток. Механизм действия этого фактора близок к действию фермента С3-конвертазы, активирующего С3 естественным путем. Однако в отличие от природных компонентов комплемента фактор яда кобры не ингибируется специфическими инактиваторами, лимитирующими цикличность активации комплемента. Это в определенной мере объясняет пролонгированный эффект фактора яда. Высокомолекулярный фактор действует на ранних стадиях активации комплемента, его молекулярная масса ~800 000, а эффект составляет 3% от общей антикомплемментарной активности яда кобры. Наконец, ингибитор комплемента — термолабильный гликопротеид с молекулярной массой ~26 000: образующий необратимый комплекс с компонентами комплемента С3, С4 и их активными фрагментами С3b и С4b. Антикомплемментарные свойства яда кобры находят применение в иммунологических исследованиях.

В яде элапид содержатся также факторы, оказывающие влияние на свертывающую систему крови. Наблюдаются определенные различия в действии на систему гемостаза яда австралийских

элапид и кобр. Так, в яде тигровой змеи *Notechis scutatus* содержится сильный коагулянт, которому для превращения протромбина в тромбин необходимы только фактор V и ионы кальция. Еще более сильным действием обладают тайпоксин из яда *Oxuranus scutellatus* и яд коричневой змеи *Pseudonaja textilis*, которые переводят протромбин в тромбин даже в отсутствие факторов свертывания, в том числе и кальция. В отличие от этих ядов яд кобры замедляет свертывание крови, что связывают с торможением образования тромбопластина, а также фибринолитической и фибринолитической активностью яда.

12.3. ЯД МОРСКИХ ЗМЕЙ (HYDROPHIDAE)

Клиника отравления. В южных широтах от укусов морских змей чаще всего страдают рыбаки, особенно в Индийском океане. Несмотря на распространенное мнение о неагрессивности морских змей, их укусы отнюдь не редкость (табл. 27).

Таблица 27. Частота укусов морскими змеями в Малайзии (по Саван, 1979)

Годы наблюдения	Общее число укусов	Смертность, %
1957—1964	101	8(7,9)
1966—1969	158	5(3,2)
1970—1975	105	3(1,9)

Совершенствование методов лечения (особенно применение сывороток) привело к снижению смертности, хотя общее число поражений существенно не изменилось.

При отравлении ядом морских змей, как правило, местные явления (боль, отек) отсутствуют. Характерными симптомами отравления являются двигательные расстройства, затруднение речи и дыхания, тонические спазмы жевательной мускулатуры, птоз, увеличение гематокрита, миоглобинурия особенно при укусах *Enhydrina schistosa*. Смерть наступает от периферического паралича дыхательной мускулатуры. Первые признаки отравления появляются спустя уже 30 мин после укуса. Введение лечебной сыворотки в течение первых 5 часов резко повышает шансы пострадавшего на выздоровление. В настоящее время такие сыворотки выпускаются в целом ряде стран. Интересно, что сыворотка против австралийской элапиды *Notechis s. scutatus* нейтрализует яды некоторых морских змей: *E. schistosa*, *Lapemis hardwickii* и *Hydrophis cyanocinctus*.

Химический состав и механизм действия. Симптоматика отравления ядом морских змей напоминает таковую при поражении ядом элапид. Это сходство в первую очередь обусловлено высокой степенью гомологии между нейротоксинами элапид и морских змей

(табл. 30). Несколько особым образом стоит токсин LsIII из яда плоскохвоста *Laticauda semifasciata*, состоящий из 66 аминокислотных остатков и 5 дисульфидных связей. В то же время некоторые биологические особенности морских змей (небольшое количество выделяемого ими яда) делают их менее опасными, чем элапиды, хотя яд морских змей довольно токсичен (табл. 28).

Таблица 28. Ядопродуктивность и токсичность некоторых морских змей (по Тамия и Пафферу, 1974)

Вид	Масса тела, г	Количество яда		DL ₅₀ *, мкг/г
		жидкий, мл	сухой остаток, мг/мл	
<i>Aipysurus laevis</i>	200—840	0,05	132	0,13
<i>Hydrophis belcheri</i>	360—520	0,01	244	0,24
<i>Hydrophis elegans</i>	330	0,02	277	0,12
<i>Hydrophis ornatus</i>	770	0,05	166	0,16

* Внутримышечно мышам.

Во избежание потерь яда Тамия и Паффер (1974) получали его, отсасывая с кончика зуба змеи с помощью микропипетки. Другим путем пошли Ту и др. (1976), которым для получения около 8 г сухого яда пришлось выделить ядовитые железы у 3074 особей двухцветной пелакиды *Pelamis platurus*.

У экспериментальных животных целые яды морских змей и выделенные из них нейротоксины вызывают блок нервно-мышечной передачи, скорость развития которого носит дозозависимый характер (рис. 87). Причиной паралича является блокирование нейротоксинами холинорецепторов субсинаптической мембраны мионеврального синапса. Следовательно, по характеру действия нейротоксины морских змей относятся к постсинаптическим токсинам змеиных ядов. Отмечая сходство в структуре и механизмах действия нейротоксинов морских змей и элапид, следует указать на различия в их антигенной активности.

На рис. 88, А жирным кружком обозначены аминокислотные остатки гомологичных нейротоксинов, обеспечивающие их общие антигенные свойства. Эти аминокислотные остатки встречаются у большинства нейротоксинов. Специфические антигенные свойства эрабутоксина «в» связаны с Арг-1, Глн-12, Глн-28, Сер-57 и Глу-58 (заштрихованные кружки на рис. 88, А). Молекула эрабутоксина «в» имеет плоскую пространственную структуру (рис. 88, А), при этом функционально-инвариантные аминокислотные остатки, обеспечивающие связывание токсина с холинорецептором, ориентированы на одну сторону молекулы [знак (+) на

рис. 88, А], тогда как большинство антигенных детерминант направлено в противоположную сторону [знак (—) на рис. 88, А].

Кроме коротких нейротоксинов «в» яд *Laticauda semifasciata* содержит два типа полипептида с молекулярной массой ~10 000, состоящие из ~100 аминокислотных остатков, которые блокируют нервно-мышечное соединение на два порядка слабее, чем эрабутоксин. В паралитических дозах (50 мкг/кг) эрабутоксин «а» вызывает у кроликов длительный (10—20 ч) паралич

дыхательной мускулатуры, не снимающийся антихолинестеразными препаратами. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы носят вторичный характер. Это можно отнести и к действию нейротоксинов других морских змей (*Pelamistоксин «а»* из яда *Pelamis platurus* и др.).

Яд *Enchydrina schislosa* блокирует синаптическую передачу в симпатических ганглиях, однако для достижения эффекта необходимы дозы большие, чем вызывающие нервно-мышечный блок. Это еще раз указывает на различия в молекулярной организации периферических и ганглионарных Н-холинорецепторов. Присутствующие в яде постсинаптические нейротоксины — энгидротоксины «а», «в» и «с» — имеют DL₅₀ 42, 45 и 52 мкг/кг соответственно. Их токсическое действие связано с необратимым блоком нервно-мышечной передачи в холинергических синапсах.

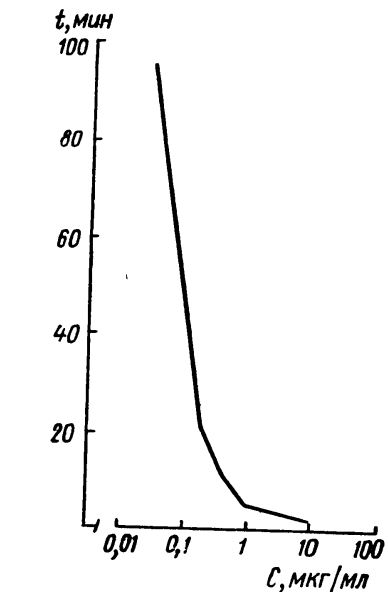


Рис. 87. Блокирующее действие эрабутоксина «в» из яда *Laticauda semifasciata* на нервно-мышечную передачу в изолированной двубрюшной шейной мышце цыпленка (по Харви и соавт., 1978): по оси ординат — время, необходимое для снижения на 50% амплитуды сокращений мышцы на непрямое раздражение

Яд *E. schistosа* обладает миотоксическим эффектом, обусловленным активностью фосфолипазы А. Последняя вызывает структурные нарушения в диафрагме (некроз миофибрилл, инфильтрацию фагоцитами, набухание митохондрий). Эти изменения наблюдаются уже через 6 ч после введения фосфолипазы в дозе 400 мкг/кг.

Миотоксическая фосфолипаза состоит из 119 аминокислотных остатков, имеет 7 дисульфидных связей и гомологична по своей структуре фосфолипазам из яда элапид. Миотоксическое действие фосфолипазы усугубляет тяжесть отравления ядом *E. schistosа*.

В целом яды морских змей по химическому составу и механизмам действия напоминают яды элапид, что подчеркивает филогенетическую близость семейств Elapidae и Hydrophidae.

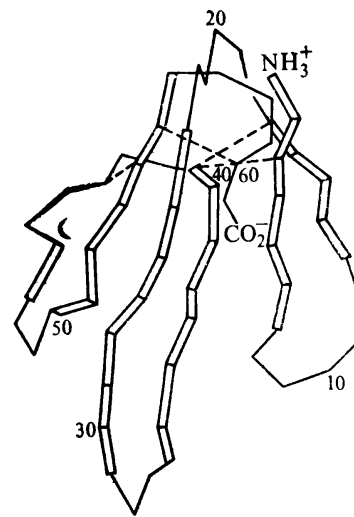
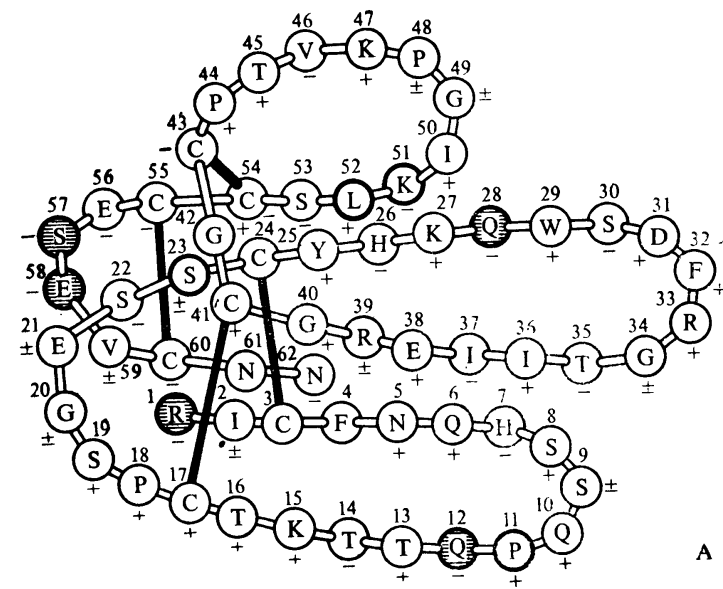


Рис. 88. Трехмерная структура эрабутоксина «в» из яда плоскохвоста *Laticauda semifasciata*

А — ковалентная структура (по Абе и Тамия, 1979); Б — структура пептидного остова по данным рентгеноструктурного анализа (по Хайдеру и Лафтону, 1980)

12.4. ЯДЫ ГАДЮК (VIPERIDAE) И ЯМКОГОЛОВЫХ ЗМЕЙ (CROTALIDAE)

Клиника отравления. Механизмы поражающего действия яда гадюк и ямкоголовых (гремучих) змей имеют целый ряд общих черт, отличающих их, в свою очередь, от действия ядов элапид и морских змей. Эти отличия обусловлены своеобразием химического состава ядов, который у гадюк и гремучников характеризуется высоким содержанием протеолитических ферментов различной субстратной специфичности. Кроме ферментов в их яде присутствуют нейротоксические компоненты, обладающие высокой актив-

ностью и в целом ряде случаев обеспечивающие летальный эффект ядов. Ниже приведены основные симптомы отравления ядом гремучих змей (по Расселу и др., 1970), свидетельствующие о сложной картине интоксикации, затрагиваемой важнейшие системы организма:

Симптомы	Частота встречаемости, %	Симптомы	Частота встречаемости, %
Отек	74	Падение АД	54
Местная боль	65	Лимфоденит	40
Общая слабость	70	Гипокоагуляция	37
Нарушение пульса	60	Некрозы	27
Парестезия	63	Нарушение дыхания	40
Головокружение, обмороки	57	Снижение гемоглобина	37
Тошнота, рвота	42	Уменьшение числа тромбоцитов	42

В отличие от яда элапид и морских змей отравление, вызванное ядом гадюк и гремучников, характеризуется геморрагическим отеком и некрозом тканей в зоне инокуляции яда. Наряду с местными симптомами поражения при тяжелых формах на первый план выступают признаки системного отравления. По мнению большинства отечественных (З. С. Баркаган, 1967; А. Т. Бердыева, 1974; М. Н. Султанов, 1977) и зарубежных (Расселл, 1975, и др.) специалистов, развитие шокового состояния при интоксикации ядами гадюк и гремучников является наиболее угрожающим патологическим процессом. Среди основных факторов, могущих привести к развитию шока при отравлении змеиными ядами, Рассел указывает следующие: 1) развитие сердечной недостаточности; 2) снижение венозного возврата; 3) нарушение структуры и функций форменных элементов крови; 4) сгущение крови; 5) тромбозмболии; 6) дисбаланс электролитов; 7) аутофармакологические реакции; 8) угнетение функций ЦНС; 9) снижение (увеличение) периферического сопротивления; 10) уменьшение объема циркулирующей крови.

Присутствие в ядах токсических компонентов, обладающих как нейротропными и кардиотропными, так и энзиматическими (протеазы) свойствами, обуславливает развитие цепи сопряженных и взаимно связанных патологических процессов.

Высвобождение из тканей под действием ядов биологически активных веществ (гистамин, брадикинин и др.) приводит к падению АД, увеличению сосудистой проницаемости, нарушению трофики тканей из-за расстройства микроциркуляции. Прямое действие ядов на ткани в сочетании с аутофармакологическими реакциями способствует развитию обширного отека в пораженной части тела, сопровождающегося обильной плазмой- и кровопотерей. Важное значение в развитии геморрагических отеков большинство исследователей придает протеолитическим компонентам ядов. Под действием геморрагических факторов яда происходит ферментатив-

ный разрыв базальной мембраны капилляров с последующим диapedезом эритроцитов, как это показано, например, для целого яда *Trimeresurus flavoviridis* и его активных компонентов. Следует подчеркнуть, что одновременно может тормозиться агрегация тромбоцитов, препятствующая образованию полноценного тромба. На фоне поражения почек (гломерулонефриты) развиваются существенные сдвиги водного и электролитного баланса организма, возникают тяжелые дистрофические изменения в паренхиматозных органах. Особенно угрожающие размеры приобретают в жарком климате нарушения водно-солевого баланса (Бердыева, 1977). Баркаган (1967) подчеркивает, что как бы ни был многогранен механизм токсического действия яда гадюк и гремучников «...лечащий врач всегда должен считаться с тем, что перед ним находится больной с обильной внутренней кровопотерей и глубоким нарушением свертываемости крови». Определенную роль в развитии отравления играет влияние ядов на форменные элементы крови, приводящие к нарушению структурной и функциональной целостности их мембран и появлению в периферической крови патологически измененных клеток. Сгущение крови, повышение ее вязкости и уменьшение объема циркулирующей крови приводит к нарушению функций сердечно-сосудистой системы, осложняемому поражающим действием ядов на стенки кровеносных сосудов и сердечную мышцу. Естественно, что геморрагический синдром, развивающийся при отравлениях ядами гадюк и гремучников, не исчерпывает всю полноту и сложность картины интоксикации, в которой следует учитывать и действие ядов на нервную, эндокринную и другие системы организма.

При отравлении ядами гадюковых и гремучих змей важное значение приобретает патогенетическая терапия, направленная на восстановление объема циркулирующей крови, ее свертываемости и осмотического давления, купирование тромбгеморрагического синдрома, а также восстановление микроциркуляции в жизненно важных органах. С этой целью обычно рекомендуют применять гепаринотерапию с последующими массивными гемотрансфузиями, внутривенное введение альбумина и фибриногена, включение противошоковых мероприятий. Первые исследования противоядного действия гепарина в нашей стране были проведены в 1962 г. Е. Н. Павловским с сотрудниками. Хорошие результаты при лечении отравлений змеиными ядами дает применение футлярной пенициллин-новокаин-гидрокортизоновой блокады на фоне интенсивной жидкостной и медикаментозной терапии.

Наиболее прогрессивным и эффективным методом лечения отравлений ядами гадюк и гремучих змей является, несомненно, серотерапия. Сыворотки против этих ядов выпускаются во многих странах, в том числе и в СССР. Так же как и при отравлениях ядами элапид, эффективность серотерапии при поражениях ядами гадюк и гремучников существенно повышается в результате введения сыворотки в кратчайшие сроки после укуса. К сожалению, опасность развития анафилактической реакции и в этом случае не

снимается, что следует учитывать при серотерапии. В качестве эффективного способа лечения геморрагий при укусах змей можно рекомендовать комбинированное применение сывороток с ингибиторами сериновых протеназ. Действенность такой смеси повышается при ее предварительной инкубации. Имеются сведения и об антигеморрагическом действии комплексонов (ЭДТА, α -меркапто- β -(2-фурил)-акриловой кислоты), ингибирующих металлопротеазы ядов.

Среди мер оказания первой помощи Баркаган (1967) рекомендует энергичное раннее отсасывание яда из ранки в течение 5—7 мин. Очень важно придать полную неподвижность пораженной конечности (наложение шины и др.) для уменьшения дренирования яда лимфатической системой. Наложение жгута категорически противопоказано. Самое главное — как можно быстрее доставить больного в медицинское учреждение.

Химический состав и механизмы действия. Токсические полипептиды. Исторически первым нейротоксином, имеющим субъединичную природу, был *кروتокси́н*, выделенный в 1938 г. Слотта и Френкель-Конрат из яда южно-американской гремучей змеи *Crotalus durissus terrificus*. Дальнейшими исследованиями, проведенными в лаборатории Габермана и других лабораториях, было выяснено, что кротоксин — нековалентный комплекс между кислым и щелочным белками. Щелочной белок — кротоксин В (СВ) с pI 8,6 является фосфолипазой A_2 . Этот компонент воспроизводит все фармакодинамические эффекты кротоксина, хотя и в более высоких дозах. Кислый белок — *кροταпотин*, или кротоксин А (СА), с pI 3,4—3,7 не обладает ни токсичностью, ни энзиматической активностью. В присутствии щелочной фосфолипазы A_2 кротоксин А образует с ней комплекс, в котором восстанавливаются высокая токсичность и физико-химические свойства природного кротоксинового комплекса (табл. 29). Поскольку при образовании комплекса

Таблица 29. Токсичность и энзиматическая активность отдельных компонентов кротоксина и рекомбинированного комплекса

Компоненты	Активность фосфолипазы A_2 , мЭкВ/мин/мг	DL ₅₀ , мкг/г мыши
Кротоксин В (СВ)	670±30	0,54
Кротоксин А (СА)	0	10
Комплекс СВ+СА	369±20	0,09

токсичность фосфолипазы увеличивается, а ее энзиматическая активность уменьшается, кротоксин А был назван первоначально кротапотином — *crotapotin*: CROTAlus, POTentiales, INhibition. По современным представлениям кротоксин А предотвращает неспецифическую сорбцию кротоксина В, в результате чего повышается специфическое связывание нейротоксической фосфолипазы с рецепторными пресинаптическими участками.

Кротапотин состоит из трех ковалентно связанных полипептидных цепей, содержащих 40, 34 и 14 аминокислотных остатков. Молекулярная масса 6450. Фосфолипаза A_2 (кротоксин В) включает 123 аминокислотных остатка, молекулярная масса — 14 350.

Кротоксин обладает более сложным действием на нервно-мышечную передачу, чем пресинаптические токсины элапид. Наряду с характерным трехфазным действием на высвобождение медиатора из нервной терминали кротоксин способен блокировать мышечное сокращение и при прямом раздражении. Под влиянием кротоксина снижается чувствительность концевой пластинки к экзогенному ацетилхолину, одновременно падает возбудимость мышечных мембран в ответ на прямое раздражение, однако этот эффект не сопровождается изменением мембранного потенциала.

Кроме кротоксина в яде *Crotalus d. terrificus* содержатся еще два токсических компонента — *гироксин* и *кротамин*. Гироксин (молекулярная масса ~33 000) лишен энзиматической активности и вызывает поражение вестибулярного аппарата (лабиринтов). Кротамин — полипептид, состоящий из 42 аминокислотных остатков, его молекулярная масса ~4880. По своим фармакологическим свойствам кротамин отличается от кротоксина. Действие кротамина характеризуется возникновением клонических судорог, которые после кратковременной смены параличом вновь возобновляются и могут длиться у мыши до 24 ч. Кротамин вызывает стойкую деполяризацию мышечных мембран, блокируемую ТТХ. Вытеснение Ca^{2+} из мышечных мембран также может служить одной из причин развития судорожного состояния при действии кротамина.

Субъединичный токсин — *мойяветоксин* — содержится в яде гремучей змеи *Crotalus scutulatus scutulatus*. Мойяветоксин обладает пресинаптическим действием и, подобно другим пресинаптическим токсинам змеиных ядов, состоит из кислой и щелочной субъединиц. Кислая субъединица А — нетоксический белок, щелочная субъединица В — токсическая фосфолипаза. Так же как и компоненты кротоксина, субъединицы мойяветоксина рекомбинируют с сохранением исходной токсичности. Интересно, что существует значительная разница в токсичности яда *Crotalus s. scutulatus*, обитающих в США в штатах Калифорния, Юта, Невада и на юго-западе штата Аризона, от яда змей этого же вида, но обитающих между городами Тусон и Феникс (Аризона). По морфологическим признакам эти змеи не различаются. Между тем у первых DL₅₀ яда составляет 0,25 мкг/кг и в картине отравления преобладают нейрологические симптомы (яд типа А), тогда как у вторых DL₅₀ яда — 3,3 мг/кг и поражение характеризуется преимущественно местными симптомами (отеки, некрозы и т. д.) — тип В. Эти различия хорошо коррелируют с высокой протеолитической активностью яда типа В и ее практически полным отсутствием в яде типа А, кроме того, мойяветоксин присутствует только в последнем. Важность этих фактов для выбора правильной тактики лечения укусов, казалось бы, одним и тем же видом змей не подлежит сомнению.

Нейротоксические полипептиды имеются и в ядах других гремучих змей, например *Crotalus h. horridus*, *C. adamanteus*.

Перейдем к рассмотрению токсических полипептидов яда гадюк. Среди них интерес представляет *каудоксин* — нейротоксический полипептид из яда южно-африканской гадюки *Bitis caudalis*. Его молекулярная масса 13 332, состоит из 121 аминокислотных остатков и содержит 7 дисульфидных связей. Каудоксин обладает фосфолипазной активностью и его DL_{50} 0,18 мг/кг. По своему фармакологическому действию это пресинаптический токсин, блокирующий высвобождение ацетилхолина из двигательных нервных окончаний. При низком содержании Ca^{2+} в растворе действие каудоксина характеризуется трехфазностью, типичной для пресинаптических токсинов. Однако в отличие от них каудоксин обладает сравнительно низким миотоксическим действием.

Другой токсин — *випоксин* — двухкомпонентный нейротоксин. Он выделен из яда носатой гадюки *Vipera ammodytes*. Випоксин состоит из нетоксического кислого белка и щелочной фосфолипазы A_2 , обладающей пресинаптическим действием.

Сам випоксин пресинаптическим действием не обладает, а проявляет постсинаптическую блокирующую активность. Содержание випоксина в целом яде достигает 16%, а его высокая токсичность (0,4 мг/кг) свидетельствует, что это основной летальный компонент яда.

Активный двухкомпонентный токсин, содержащий субъединицу с фосфолипазной активностью, выделен также из яда палестинской гадюки *Vipera palaestinae*. Другой токсический компонент этого яда — *виперотоксин* — полипептид, состоящий из 108 аминокислотных остатков (молекулярная масса 12 000), — вызывает гемодинамические расстройства, приводящие к летальному исходу.

Среди ядов других гадюк следует указать также на яд эфиопского подвида эфы *Echis carinatus*, содержащий белковый токсин, блокирующий нервно-мышечную передачу по постсинаптическому типу.

Рассмотрим энзиматические компоненты яда гадюк и ямкоголовых змей, также формирующих клиническую картину отравления этими ядами.

Протеазы ядов. Гадюки и гремучники вызывают местное повреждение тканей, геморрагические отеки, мионекрозы, а также обладают фибринолитическим, фибринолитическим, коагулирующим и брадикининлибераторным действием. Ведущую роль в этих патологических процессах играют протеолитические ферменты ядов, которые можно разделить на две группы: сериновые протеазы и металлопротеазы. Сериновые протеазы — термолabileнные эндопептидазы, активные по отношению к синтетическим субстратам аргининовых эфиров. Эти протеазы ингибируются фосфорорганическими ингибиторами и по характеру действия близки с тромбиноподобными ферментами и кининогеназами.

Вторая группа протеаз змеиных ядов — термолabileнные белки, гидролизующие белковые субстраты (казеин, гемоглобин, инсулин

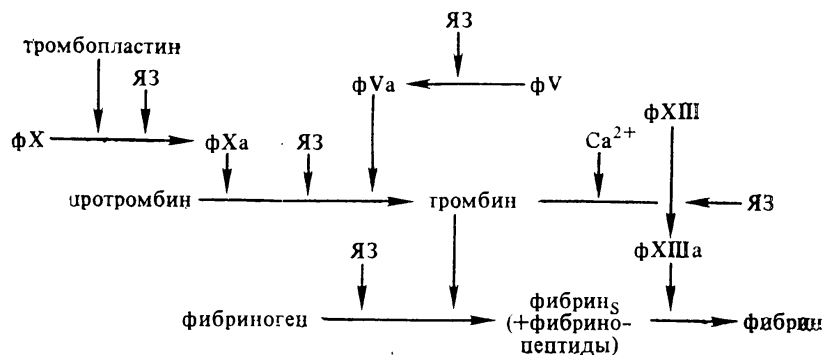
и др.), их действие регулируется комплексонами. Это металлопротеазы, активность которых проявляется в присутствии двухвалентных металлов, например Ca^{2+} , необходимых для поддержания биологически активной конформации молекулы фермента. Металлопротеазы лишены аргининэстеразной активности, они действуют на пептидные связи, образованные остатками лейцина и фенилаланина, в некоторых случаях серина и глицина. Так, *батропазин* — кислая металлопротеаза из яда гремучей змеи *Bothrops jararaca*, гидролизует следующие связи в В-цепи инсулина: Гис-5 — Лей-6; Гис-10 — Лей-11; Ала-14 — Лей-15; Тир-16 — Лей-17; Фен-24 — Фен-25.

По специфичности действия батропазин резко отличается от протеазы А, которая также присутствует в этом яде, но является аргининэстеразой и гидролизует связь Арг-22 — Гли-23. Между различными металлопротеазами существуют некоторые отличия. Так, например, α -протеиназа из яда техасского гремучника *Crotalus atrox* в отличие от батропазина гидролизует пептидную связь Гли-23 — Фен-24, а не Фен-24 — Фен-25. Более существенные отличия найдены между батропазином и H_2 -протеиназой из яда хабу *Trimeresurus flavoviridis*, которая расщепляет связь Асп-3 — Гли-4, не атакуемую батропазином, но в свою очередь не активна против Гис-5 — Лей-6 и Тир-16 — Лей-17. Существуют отличия также и в действии протеиназ из яда щитомордника *Agkistrodon halys blomhoffii* и батропазином. Однако и при существовании различий общим для металлопротеиназ змеиных ядов является предпочтительный гидролиз пептидных связей, содержащих аминокислоты лейцина и фенилаланина.

Относительное содержание сериновых протеаз и металлопротеаз в ядах змей может довольно сильно варьировать. Например, в яде обыкновенной гадюки *Vipera berus* 75% всей протеолитической активности приходится на металлопротеазы и 25% — на сериновые протеазы. Обратное соотношение наблюдается в яде среднеазиатской гюрзы *Vipera lebetina*, где на долю металлопротеаз приходится всего 15% тотальной протеолитической активности, тогда как сериновые протеазы обеспечивают 85% активности яда. В яде гюрзы имеется две сериновые гидролазы. Одна из них обладает протеолитической активностью в отношении казеина и эффективно гидролизует аргининовые эфиры. Другой фермент лишен казеинолитической и аргининэстеразной активности, но специфически образует брадикинин из кининогена; таким образом, это истинная кининогеназа (Э. П. Сийгур и соавт., 1982). Следует иметь в виду, что в нативном яде змей могут содержаться ингибиторы сериновых протеиназ. Так, ингибиторы протеиназ, выделенные из яда носатой гадюки *V. ammodytes*, не уступали по своей активности ингибиторам трипсина из поджелудочной железы.

Действие ядов на свертывающую систему крови. Сериновые протеазы играют важную роль в действии змеиных ядов на свертывающую систему крови (табл. 30). Протеазы ядов могут вызывать нарушение нормального процесса свертывания крови и

фибринолиза, приводя к тромбоэмболиям или геморрагиям. Исследования, проведенные в последние годы, позволили уточнить механизмы действия ряда гемокоагулирующих змеиных ядов и наметить новые пути диагностического и терапевтического их применения. Известно, что характер гемокоагулирующего действия змеиных ядов в большей степени зависит от способа исследования *in vivo* или *in vitro*, дозы яда, возраста отравленного животного или человека и, как было установлено в последнее время, возраста самой змеи. При введении в организм яд большинства гадюковых и некоторых гремучих змей оказывает двухфазное действие на свертываемость крови — вначале вызывает внутрисосудистое свертывание, а затем кровь на длительное время может терять способность к свертыванию. Протеазы змеиных ядов (ЯЗ) действуют на разные звенья гемокоагуляционного каскада:



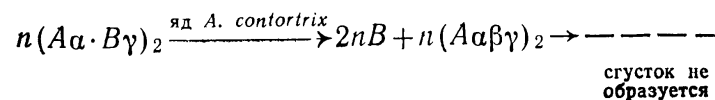
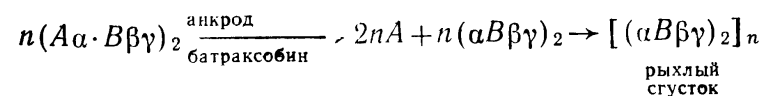
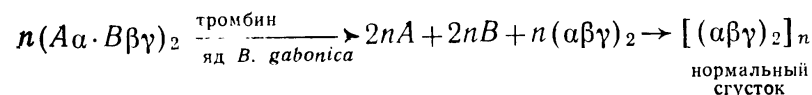
Так, *тромбоцитин* из яда *Bothrops atrox*, подобно тромбину, вызывает агрегацию тромбоцитов, напротив *экарин* из яда эфы *Echis carinatus*, активируя протромбин, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Способность активировать протромбин, переводя его в тромбин, обнаружена у змей сем. Elapidae и Colubridae, тогда как яды гадюк и гремучников, за исключением эфы, такой активности лишены (табл. 30). Важное значение имеет способность змеиных ядов свертывать фибриноген с образованием фибрина, т. е. тромбиноподобное действие. В физиологических условиях тромбин, гидролизует связь Арг — Гли в молекуле фибриногена, отщепляет от его α- и β-цепей по два фибринопептида А и В с образованием фибринмономера, который под действием фХIII быстро агрегирует в полимер. Из известных змеиных протеаз таким же действием обладает только протеаза из яда гадюки *Bitis gabonica*. Большинство же коагулирующих протеаз змеиных ядов отщепляют от фибриногена только 2 фибринопептида (вместо 4), что приводит к агрегации фибринмономера «бок в бок» или «конец в конец» с образованием непрочного сгустка. Кроме того, большинство змеиных протеаз, за исключением тромбоцитина (*B. atrox*), не активируют фХIII, вследствие чего образующийся сгусток не подвергается ретракции и легко лизируется плазмином. Наконец, протеазы

Таблица 30. Коагулирующее, антикоагулирующее, фибринолитическое действие некоторых змеиных ядов (по Штокеру, 1979, с дополнениями)

Змеи	Активация (коагуляция)					Торможение		Лизис		
	функция тромбоцитов	фибриногена	протромбина	фV	фX	фXIII	функция тромбоцитов	активации протромбина	фибриногена	фибрина
Сем. Colubridae										
Dispholidus typus		0	+		+	+				
Thelotornis kirtlandi		0	+		0					
Сем. Elapidae										
Naja naja		0					+	+	+	0
Naja oxiana		0								
Notechis scutatus		0	+	+						
Oxyuranus scutellatus		0	+							
Сем. Viperidae										
Bitis gabonica		+								0
Cerastes cerastes		0			+					0
Echis carinatus	+	0	+	+	+		+		+	0
Vipera berus				+						
Vipera lebetina					+					0
Vipera russelli		0		+						0
Bitis lachesis		0							+	+
Сем. Crotalidae										
Agkistrodon contortrix	0	+	0			+				+
Agkistrodon rhodostoma	0	+								+
Bothrops atrox	+	+			+	+				+
Crotalus adamanteus	0	+	0		0					+
Trimeresurus mucosquamatus							+	+	+	+

змеиных ядов сами могут активировать плазминоген, переводя его в плазмин, либо прямо расщеплять фибрин и фибриноген, вызывая тем самым антикоагулирующий эффект (табл. 30).

Превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина и протеаз змеиных ядов можно представить следующим образом:



Изучение механизмов гемостаза и гемостазирующего действия змеиных ядов позволило не только обосновать рациональную терапию отравлений, но и использовать эти яды с диагностическими и терапевтическими целями. В настоящее время широко применяются препараты «стипвен» из яда гадюки *Vipera russelli* для определения фактора X, «экарин» из яда эфы *Echis carinatus* для определения протромбина. Такие препараты, как «анкрод» («арвин») из яда щитомордника *Agkistrodon rhodostoma*, «батраксобин» («дефибраза») из яда *Bothrops moojeni*, «рептилаза» из яда *Bothrops atrox*, используются для терапевтической дефибринизации при лечении тромбозов и других заболеваний. Образованные под действием этих препаратов рыхлые массы фибрина легко подвергаются фибринолизу (естественному или под влиянием фибринолитических агентов) и выводятся из организма. В результате уменьшения концентрации в плазме фибриногена снижается свертываемость крови, ее вязкость, однако другие факторы свертывания при этом не затрагиваются. Хотя анкрод и батраксобин обладают антигенной активностью, перекрестная иммунологическая реактивность между ними отсутствует. Это обстоятельство существенно облегчает длительное применение препаратов, так как имеется возможность использовать их попеременно. Тромбоцитин из яда *Bothrops atrox* находит применение при тестировании функционального состояния тромбоцитов.

Систематическое исследование ядов змей фауны СССР, проведенное З. С. Баркаганом (1973) и др., показало, что многие из этих ядов пригодны для создания тест-систем диагностики болезней свертывающей системы крови вместо дорогих и малодоступных зарубежных препаратов (арвин, рептилаза и др.).

12.5. ЯД УЖЕОБРАЗНЫХ ЗМЕЙ (COLUBRIDAE)

Клиника отравления. Представители этого семейства менее опасны для человека, чем аспиды, гадюки или гремушники. У некоторых колюбрид ядовитый секрет достаточно токсичен и при определенных условиях может вызвать тяжелое отравление. Особенно опасны в этом отношении африканские виды, например бумеланг *Dispholidus typus*, древесная змея *Thelotornis kirtlandi*, земляные гадюки *Atractaspis*.

Периодически в литературе появляются сведения об укусах колюбрид и симптомах вызываемых ими отравлений. В подавляющем большинстве случаев поражение характеризуется местными явлениями — отек, боль, локальные кровоизлияния. Подобные симптомы описаны при зарегистрированных случаях укусов южноамериканского полоза *Philodryas olfersi*, разноцветного полоза *Columber ravenieri*, эскулаповой змеи *Elaphe longissima*. В качестве иллюстрации можно привести результаты самоэксперимента, проведенного Р. Сейбом (1975). Автор дал укунуть себя в палец левой руки фальшивой коралловой змеей *Pliocercus elapoides* длиной около 200 мм. В момент укуса ощущалась сильная боль. На место

укуса было нанесено 4 продольных разреза и наложен жгут на 1 ч. Через 6 ч была введена поливалентная сыворотка, анальгетики, кортикостеронды. Несмотря на эти меры, развивался отек руки, сопровождающийся лимфоденитом. В первые 6 ч наблюдалось повышение АД, в течение суток тахикардия и повышенная температура, одышка. Местные явления (парестезия) удерживались более месяца.

Смерть от укусов *Atractaspis sp.* (Нигерия) может наступить в интервале от 45 мин до 6 ч. Симптомы отравления включают местную боль, отек, иногда развивается некроз. Пострадавшие жалуются на тошноту, боли в животе, у них наблюдаются нарушения аккомодации глаз, возникают обильное слюноотделение, затруднение дыхания, вплоть до полной остановки.

В целом отравление ядом заднебороздчатых змей напоминает картину поражения ядом гадюк и гремушников, но менее выраженную.

Химический состав и механизм действия. Яд бумеланга *Dispholidus typus* — сильный прокоагулянт, вызывающий превращение протромбина в тромбин. Активное коагулирующее начало яда — термолабильный гликопротеид с молекулярной массой ~55 000. Свертывание крови, вызываемое этим гликопротеидом, не требует участия ионов Ca^{2+} и тромбоцитов. Целый яд и коагулирующая фракция обладают примерно одинаковой токсической активностью, их DL_{50} составляет соответственно 0,72 и 0,78 мг/кг. Это указывает на то, что поражающее действие яда бумеланга связано в основном с его влиянием на свертывающую систему крови. Выпускается сыворотка против яда бумеланга.

Весьма сильным коагулирующим действием обладает также яд *Th. kirtlandi*. Экспериментальное изучение яда *Th. kirtlandi* показало его высокую токсичность — DL_{50} 0,25 мг/кг. Коагулирующее действие яда связано с белковым фактором, имеющим молекулярную массу ~85 000 и pI 5,25. Так же как и коагулирующий фактор из яда бумеланга, прокоагулянт из яда *Th. kirtlandi* свертывает цитратную плазму в отсутствие ионов Ca^{2+} , тромбоцитов и фосфолипидов за счет прямого активирования перехода протромбина в тромбин. Геморрагическая активность целого яда *Th. kirtlandi* сопоставима с ядом жарараки *Bothrops jararaca* и примерно в два раза ниже, чем у яда щитомордника *Agkistrodon rhodostoma*. Отметим, что в яде *Th. kirtlandi* отсутствуют фосфолипаза А и оксидаза L-аминокислот, обычно присутствующие в ядах других змей. Яд *Th. kirtlandi* обладает чрезвычайно сильной дефибрилирующей активностью: уже через 10 мин после введения яда в дозе 10 мкг/кг содержание фибриногена в плазме падает практически до нуля. Для достижения такого же эффекта с помощью экарин из яда эфы *Echis carinatus* необходимо не менее 2 ч.

Геморрагическим действием обладает также яд подвязочной змеи *Thamnophis elegans vagrans* (DL_{50} 13,9 мг/кг). У животных, погибших от этого яда, отмечаются локальные очаги геморрагии в месте инъекции яда, а также диффузные геморрагии в легких,

кишечнике, диафрагме. Клиническая картина отравления ядом подвязочной змеи характеризуется отеком, болью, подкожными кровоизлияниями.

Довольно опасны африканские земляные гадюки *Atractaspis*, которых в настоящее время относят к колюбридам. Строение ядовитой железы земляных гадюк, лишенных дифференцированной придаточной железы, ближе к строению железы Дювернуа колюбрид, чем к железам вipersид. Особенность строения ядовитого аппарата земляных гадюк такова, что даже при закрытой пасти из нее торчит наружу ядовитый зуб. Поэтому змея не кусает в прямом понимании этого слова, а наносит укол ядовитым зубом за счет резкого движения головы. По-видимому, это является приспособлением к роющему образу жизни и охоте под землей.

Количество яда, которое можно получить от разных видов земляных гадюк, заметно варьирует. Например, *A. bibroni* и *A. dahomeyensis* выделяют по 1 мг сухого остатка яда, тогда как *A. engaddensis* 6,8 мг. Существенные колебания наблюдаются и в токсичности яда, полученного от разных видов. Так, DL_{50} яда *A. dahomeyensis* составляет 2,24 мг/кг, *A. bibroni* 0,15 мг/кг, а *A. engaddensis* 0,25 мг/кг.

Яды земляных гадюк обладают своеобразным химическим составом. В них отсутствует ацетилхолинэстераза, характерная для элапид, и аргининэстеразная активность, присущая гадюкам, однако, обнаружены фосфолипаза и оксидаза L-аминокислот. Токсичность яда земляных гадюк связана с низкомолекулярными компонентами, имеющими необычный набор аминокислот, не встречающийся у других змей. Например, полипептидный токсин из яда *A. engaddensis* состоит из 72—78 аминокислотных остатков, более половины которых приходится на аспарагиновую и глутаминовую кислоты (или их амиды) и цистеин. Уникальность этого токсина подчеркивается и N-концевой последовательностью аминокислот: H₂N—Цис-Тре-Цис-Асп-Асп-Мет-Тре-Асп-Глу-Глу-Про-Лиз-Асп-Фен-Цис-Гис-Глн-Асп-Вал-Иле-, не имеющей аналогии среди известных полипептидных токсинов змеиных ядов.

Несмотря на то что при иммунодиффузионном тесте яд *A. engaddensis* дает полосы преципитации с антисыворотками к ядам кобры *N. naja* и гадюки *V. palaestinae*, эти сыворотки не защищают мышей от летального действия яда земляной гадюки. Это еще раз подчеркивает филогенетические различия между земляными гадюками и элапидами.

Если до сих пор рассматривающиеся яды колюбрид были преимущественно геморрагическими, то в яде африканской древесной змеи *Boiga blandingi* обнаружена нейротоксическая фракция, которая, так же как и целый яд, блокирует нервно-мышечную передачу. Молекулярная масса этой фракции ~8000. Поскольку под ее влиянием (10 мкг/мл) снижается амплитуда МПКП и существенно не изменяется мембранный потенциал мышцы, то по характеру действия эту фракцию можно отнести к постсинаптическим токсинам.

12.6. ПРОФИЛАКТИКА УКУСОВ ЗМЕЙ ЯДАМ. ПРОФИЛАКТИКА УКУСОВ ЗМЕЙ

Механизмы биологической резистентности к змеиным ядам имеют большое теоретическое и практическое значение, поскольку открывают перспективу использования в медицине природных веществ, нейтрализующих яды змей. Давно известно, что некоторые животные обладают повышенной устойчивостью к действию ядов змей. Среди них наиболее известны ежи *Erinaceus europeus*, *Periechinus deserti*, соня садовая *Eliomys nitela*, мангусты *Herpestes ichneumon*, *H. edwardsii*, американский барсук *Taxidea taxus*, опоссумы *Didelphys marsupialis*, *D. virginiana*, лесной хомяк *Neotoma micropus*, полевка *Microtus ochrogaster*. Так, исследования американских ученых показали, что лесной хомяк *Neotoma micropus* и виргинский опоссум *Didelphys virginiana* более чем в 100 раз устойчивее к яду гремучей змеи, чем лабораторные мыши. Сравнительный анализ способности сыворотки крови различных животных нейтрализовать яд гремучей змеи показал, что наибольшей активностью в этом отношении обладает сыворотка крови самой змеи, затем опоссума и лесного хомяка, несколько слабее была сыворотка мексиканской щетинистой мыши (табл. 31). Наличие в крови опоссумов гуморальных защитных факторов объясняет случаи совместного обитания опоссума и гремучей змеи в одной норе.

Таблица 31. Антигеморрагическая активность сыворотки крови разных животных против яда гремучей змеи *Crotalus atrox*

Источник сыворотки	Антигеморрагический титр*
Антисыворотка (козья) к яду <i>C. atrox</i>	256
Змея <i>C. atrox</i>	256
Опоссум <i>Didelphys virginiana</i>	256
Лесной хомяк <i>Neotoma micropus</i>	64
Щетинистая мышь <i>Spermophilus mexicanus</i>	64
Хлопковая крыса <i>Sigmodon hispidus</i>	64
Рисовый хомяк <i>Oryzomys couesi</i>	32
Серая крыса <i>Rattus rattus</i>	16
Карманчиковая мышь <i>Liomys irroratus</i>	8
Обыкновенная воючка <i>Mephitis mephitis</i>	4
Человек <i>Homo sapiens</i>	2

* Антигеморрагический титр определяется как максимальное разведение сыворотки, нейтрализующей минимальную геморрагическую дозу яда, т. е. дозу, вызывающую очаг геморрагии 10 мм в диаметре.

Выделение из сыворотки опоссума и хлопковой крысы антигеморрагических факторов показало, что это белки, не относящиеся к классу иммуноглобулинов, поскольку они не преципитировали с ядом при иммунодиффузионном тесте. У опоссума антигеморрагический фактор представляет собой белок с молекулярной мас-

сой ~ 68 000, лишенный протеолитической активности и близкий по физико-химическим свойствам к альбуминам. Напротив, у хлопковой крысы антигеморрагический фактор — скорее α -глобулин с молекулярной массой ~ 90 000, но также не обладающий протеолитическим действием. Любопытно, что один и тот же антигеморрагический фактор из сыворотки хлопковой крысы способен нейтрализовать 5 геморрагических изофакторов из яда *S. atrox*. Белковые антигеморрагические факторы имеются и в сыворотке самих змей, например у жабу *Trimeresurus flavoviridis*, гадюки *V. palaestinae*. В крови последней имеется и антинейротоксический белковый фактор. Кроме того, сыворотка крови некоторых неядовитых змей, например колюбриды *Clelia clelia*, способна нейтрализовать яд гремушника *Bothrops asper*. Механизмы антигеморрагического действия факторов сыворотки крови теплокровных животных во многом не ясны. Эти факторы не относятся к иммуноглобулинам и, следовательно, нейтрализация яда не является иммунной реакцией. Антигеморрагические факторы также или лишены протеолитической активности, либо она имеет узкую субстратную специфичность, до сих пор не выявленную. В плазме крови человека нейтрализующим действием на протеазы ядов змей обладают α_2 -макроглобулины.

Дальнейшее изучение гуморальных факторов природной резистентности представляется весьма перспективным, так как совместное применение специфической моновалентной сыворотки и факторов, выделенных из крови этих животных, может оказаться высокоэффективным при лечении отравлений змеиными ядами. В рассматриваемом плане определенный интерес представляют также исследования, проведенные в Японии по активной иммунизации людей малыми дозами яда змеи жабу *Trimeresurus flavoviridis*.

В большинстве случаев укусов змей можно избежать, если соблюдать минимальные правила поведения в местности, где существует потенциальная «змеиная опасность»: 1) если отлов змеи не самоцель, то лучше не трогать змею, 2) в «змеиной местности» нужно носить прочную высокую обувь; 3) быть внимательным в густой траве, заросших ямах, не вступать туда, предварительно не убедившись, что там нет змеи; 4) ночью необходимо пользоваться фонарем — многие змеи особенно активны в теплые летние ночи; 5) помнить, что мыши и крысы привлекают змей — бороться с грызунами; 6) не разрешать детям ловить змей. Если вы увидите, что дети играют со змеей, не оставляйте этого без внимания. Убедитесь, что змея не опасна; 7) не устраивать ночлег возле деревьев, входов в пещеры, куч мусора.

В полевых условиях прежде чем лечь спать (особенно в спальном мешке), тщательно осмотрите свою постель. Если, проснувшись, вы обнаружите 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, когда змея уползет. При определенном навыке

можно попытаться неожиданным резким движением сбросить змею, если она находится, например, поверх одеяла или спального мешка. Однако при этом не забывайте о своих соседях по палатке.

Для лиц, работающих в герпетологических лабораториях, и профессиональных ловцов змей существуют специальные инструкции, регламентирующие правила обращения с ядовитыми змеями. Кроме опасности быть укушенным при длительных работах со змеями могут наблюдаться и аллергические реакции к их яду.

12.7. ЯДОВИТЫЕ ЯЩЕРИЦЫ (SAURIA) И ИХ ЯДЫ

Ящерицы представляют собой наиболее обширную группу современных пресмыкающихся порядка 3500 видов, встречающихся, в сущности, на всех материках и многих океанических островах, за исключением Антарктиды и островов, расположенных в приполярных областях. Но из всего многообразия видов ящериц лишь два известны как ядовитые, что закреплено в самом названии их — ядозубы.

Ядозубы истребляются ради кожи, идущей на различные украшения. В настоящее время они находятся под охраной закона.

12.7.1. Семейство ядозубов (*Helodermatidae*)

Представлено всего двумя видами: жилатье, или по-американски «гила монстр» (*Heloderma suspectum*), и эсдорпид, или мексиканский ядозуб (*H. horridum*) «тола-хини» (мексик.). Населяют сухие каменистые предгорья и полупустыни Северной Америки от юго-запада США до юго-запада Мексики и Гватемалы.

Это крупные ящерицы длиной до 55 (жилатье) и 80 с лишним см (эсдорпид), имеют плотное вальковатое туловище и укороченный толстый хвост длиной около половины длины туловища, конечности пятипалые (рис. 89). Тело покрыто крупной бугорчатой чешуей. Окраска имеет апосематический характер: на оранжево-красном или беловато-желтом фоне разбросаны темные пятна и полосы. Молодые особи окрашены более контрастно и ярко.

Активны в сумеречное и ночное время, охотясь преимущественно на мелких млекопитающих, в меньшей степени — на пресмыкающихся. Поедают также насекомых, яйца птиц и рептилий, птенцов. При поисках пищи ориентируются с помощью обоняния и яacobсонова органа.

Ядовитый аппарат. Добычу свою убивают путем укуса и введения в тело жертвы яда, вырабатываемого нижнегубными железами, расположенными по бокам снизу у передней половины нижней челюсти (рис. 89). Снаружи железы имеют вид опухолей, расположенных снизу челюсти.

Каждая железа заключена в капсулу из фиброзной ткани, проникающей внутрь железы в виде септ, разделяющих саму железу на 3 или 4 крупные доли. Более мелкие перегородки, отходящие от капсулы и крупных септ, подразделяют доли на многочисленные дольки (рис. 89). Яд по нескольким протокам поступает к наружной стороне наиболее крупных зубов нижней челюсти, кото-

рые окружены складкой слизистой оболочки. Вдоль всех зубов нижней челюсти проходит желобок, образованный выстилкой ротовой полости.

Зубы изогнутые и длинные несут на передней и задней поверхностях бороздки, из которых передняя более глубокая (рис. 89). Бороздки имеют острые режущие края. Всего у взрослых ящериц жилае 41—45 зубов — 18 на зубной кости, 16—18 на верхнечелюстной и 7—9 на переднечелюстной. Длина наиболее

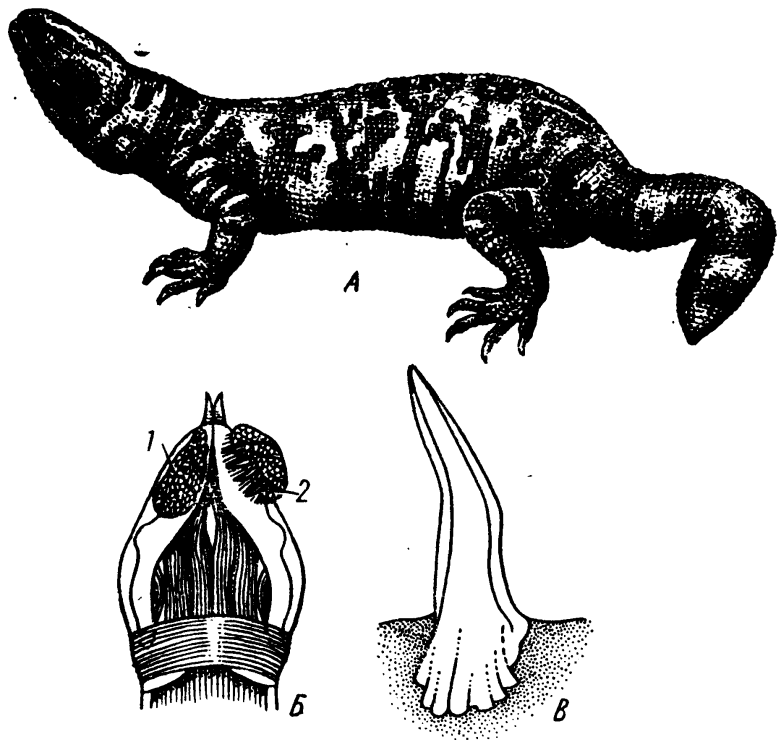


Рис. 89. Ядозуб *Heloderma horridum* (по Физали, 1922):
 А — внешний вид; Б — ядовитый аппарат; В — ядовитый зуб; 1 — ядовитая железа; 2 — железа отогнута, видны кровеносные сосуды

крупных зубов, сидящих на зубной кости, у жилае 5,0 мм, у эскорпиона — 6,0 мм, соответственно длина зубов на верхнечелюстной кости равна 3,2 и 4,5 мм, а на переднечелюстной — 2,0 и 2,3 мм. Бороздки наиболее глубоки на зубах, сидящих на переднем крае зубной (от четвертого до седьмого зуба) и верхнечелюстной кости, следующие за ними зубы, сидящие на краю предчелюстной, имеют слабо выраженные бороздки, а зубы, сидящие в середине предчелюстной, обычно вообще лишены бороздок. Яд заполняет бороздки зубов исключительно за счет капиллярного эффекта. На верхнечелюстные зубы яд попадает при закрывании рта и соприкосновении зубов. Во время укуса десны отодвигаются, что, видимо, не только освобождает зубы, но и увеличивает давление на ядовитые железы.

Таким образом, в состав ядовитого аппарата ядозубов входят парные ядовитые железы, протоки, ведущие к зубам, и сами зубы.

Несовершенство ядовитого аппарата, не позволяющего сделать быстрый укол (как это наблюдается у гадюк и ямкоголовых змей), приводит к тому, что ящерица вынуждена при укусе удерживать некоторое время свою жертву для того, чтобы яд проник через покровы внутрь тела. Мелкие животные погибают после укуса через несколько минут. Для человека укусы весьма болезненны, известны даже случаи гибели пораженных людей. Устойчивость ядозубов к собственному яду очень высока.

Клиника отравления. Укусы ядозуба довольно редки и, как правило, являются следствием неосторожного обращения с этой ящерицей, например, при отлове или содержании в неволе. Клиническая картина отравления ядом ядозуба (хелодерматизм) характеризуется прежде всего болью в месте укуса, которая в зависимости от тяжести отравления может длиться от 30 мин до 8 ч и более. В месте инокуляции яда развивается отек, который проявляется уже через 15 мин после укуса и прогрессивно нарастает в течение нескольких часов. Больные жалуются на слабость, дурноту, головокружение. Эти симптомы могут быть связаны со снижением АД, наблюдаемого во время отравления. Слизистые, как правило, синюшные, дыхание учащено. Яд, очевидно, дренируется лимфатической системой, и у больных наблюдаются лимфодениты. Очень часто места укуса кровоточат, и у больных отмечена тромбоцитопения. Хотя наблюдаются повреждения тканей в месте укуса, некрозы отмечены крайне редко. Однако следует опасаться попадания вторичной инфекции, и поэтому проведение противостолбнячной терапии обязательно. В целом лечение носит симптоматический характер, рекомендуется также применение анальгетиков и сердечно-сосудистых средств.

Химический состав и механизм действия. Экспериментальные исследования яда ядозуба на животных в основном подтверждают клиническую картину течения отравления. Симптомы отравления ядом следующие: диспноэ, спонтанные судороги, геморрагические очаги в глазах и желудочно-кишечном тракте, застойные явления в легких, приводящие к отеку. Смерть наступает от острой дыхательной недостаточности.

У кроликов яд вызывает уменьшение протромбинового времени свертывания крови. У собак и крыс яд вызывает гипотензию, тахикардию и расстройство дыхания. Механизм этих явлений пока не ясен. При добавлении яда в среду, омывающую изолированные мышечные препараты кишки или матки крысы, наблюдается отсроченная сократительная реакция, которая не блокируется ни атропином, ни димедролом. Следовательно, контрактильный фактор яда не обладает ацетилхолин- или гистаминподобным действием и, как было показано, является термостабильным.

В последнее время появились данные о химическом составе яда ядозуба, что в определенной степени проливает свет на особенности его токсического действия. Следует отметить, что получение яда — довольно трудная процедура. Для экспериментальных целей его получают с помощью пипетки, отсасывая с кончика зуба. По данным Рассела (1981), от одной особи с интервалом в 2—3 мес можно получать в среднем до 17 мг сухого яда. Смертельная доза для мыши 0,5—1 мг/кг при внутривенном введении, для человека оценивается в 5—8 мг, но может быть и ниже. По существу, наши знания о химическом составе яда стали накапливаться в конце 60-х годов. В настоящее время в яде ядозуба обнаружены серотонин, оксидаза L-аминокислот, гиалуронидаза, фосфолипаза А, протеолитическая активность сравнительно низка. Из яда

выделена в очищенном виде аргининэстераза с молекулярной массой 65 000, гидролизующая синтетические субстраты аргининовых эфиров. Важное значение имеет способность яда высвобождать брадикинин, чем можно объяснить его гипотензивный эффект. Брадикининлибераторное действие яда может быть связано с каллекриинами слюнных желез.

Яд ядозубов активизирует циклазную систему. Добавление яда *H. suspectum* и *H. horridum* к препаратам печени, почек, легких, сердца, мозга крыс вызывало существенное повышение активности гуанилатциклазы (рис. 90). Кроме того, яд *H. horridum* активизирует аденилатциклазу в срезах поджелудочной железы морской свинки, что сопровождается усилением секреции амилазы. Сопоставленные действия яда с эффектами вазоактивного кишечного пептида (ВКП) и секретина, также стимулирующими поджелудочную железу, указывает на присутствие в яде пептида, способного воздействовать на те же рецепторы, что и ВКП. Химическая структура этого пептида пока не изучена.

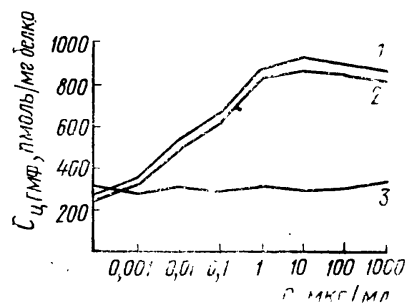


Рис. 90. Влияние яда ядозубов *Heloderma suspectum* (1) и *Heloderma horridum* (2) на активность гуанилатциклазы в печени крысы (3 — контроль) (по Веселы, 1982)

12.7.2. Семейство варанов (Varanidae)

Насчитывает 30 видов, относящихся к одному роду *Varanus*. Распространены исключительно в Старом Свете, причем около половины видов встречается в Австралии, остальные — в тропических и субтропических районах Азии и Африки, включая некоторые острова. На территории нашей страны обитает только один вид — серый варан *Varanus griseus*, который населяет песчаные пустыни Средней Азии и Южного Казахстана, относясь к очень редким видам, включенным в международную Красную книгу.

В ряде публикаций содержатся сообщения о том, что укус этой ящерицы очень болезнен и сопровождается местной воспалительной реакцией. Однако отсутствуют точные данные о том, является ли это следствием токсичности самой слюны или попаданием посторонней инфекции при укусе. Существует мнение, что слюна варанов способна обездвиживать жертву, но механизм этого явления не изучен.

* *
*

Подведем некоторые итоги рассмотрению яда рептилий. Основное внимание в этой главе было уделено ядам змей не только потому, что среди них встречается наибольшее число ядовитых видов, но главным образом в связи с высокой эффективностью действия их ядов. Среди ящериц, как известно, ядовитыми железами

обладают только ядозубы, однако общий ферментный состав ядов змей и ядозубов указывает на единство их происхождения от общего предка. Широкий спектр ферментов, встречающихся в ядах рептилий, не случаен, а обусловлен тесной филогенетической связью ядовитых желез с экзокринными железами пищеварительного тракта. Так, специализация слюнных желез привела к их способности вырабатывать наряду с ферментами и неэнзиматические полипептиды, обладающие нейротоксическим действием. Таким образом, секрет слюнных желез приобрел качественно новое свойство, основным назначением которого стало не столько переваривание пищи, сколько обездвиживание жертвы. Змеи, как известно, питаются животной пищей, заглатывая ее целиком. Такой способ питания неизбежно требует предварительной иммобилизации добычи, особенно если речь идет о крупных объектах. Змеи обездвиживают жертву двумя основными способами: более древним — удушающим, сжимая ее кольцами своего тела, и более совершенным — с помощью яда. По мнению зоологов, ядовитость как массовое явление возникло у змей сравнительно поздно — в миоцене. Обездвиживающее, паралитическое действие яда несомненно имеет приспособительное значение, однако достигаться этот эффект может за счет различных физиологических механизмов. Яркий пример высокого уровня специализации и вместе с тем эффективности поражающего действия демонстрируют яды элапид. В состав их входят нейротоксины, избирательно действующие на различные звенья нервно-мышечной передачи начиная от секреции медиатора (пресинаптические нейротоксины) до его взаимодействия с холинорецептором (постсинаптические нейротоксины). Кроме того, в состав ядов элапид, как правило, входит ацетилхолинэстераза, гидролизующая ацетилхолин, что также ведет к нарушению нервно-мышечной передачи. Следует отметить, что в яде бунгарусов (*Bungarus fasciatus*) сравнительно недавно был обнаружен кислый белок церулеотоксин, блокирующий ионопроводящий участок холинорецептора, а также обладающий пресинаптическим действием. Наконец, в ядах содержатся деполяризующие полипептиды (кардиотоксины), действие которых ускоряется в присутствии традиционного фермента яда элапид — фосфолипазы А₂. Действие каждого из токсинов может привести к нарушению нервно-мышечной передачи, тем более эффективным должно быть блокирующее влияние целого яда, содержащего все эти токсические компоненты.

Установление первичной структуры полипептидных токсинов змеиных ядов позволило поставить вопрос о филогенетической связи между ними. Полипептиды и белки, имеющие подобие в аминокислотной последовательности и выполняющие одинаковые функции у разных организмов, называются гомологичными. Высокая степень гомологии между нейротоксинами морских змей и элапид позволяет считать, что они произошли из общей древней аминокислотной последовательности. Схематично процесс эволюции змеиных токсинов выглядит следующим образом: родоначаль-

ный токсин, близкий к кардиотоксиподобным полипептидам, дал начало кардиотоксинам и «коротким» нейротоксинам, содержащим по 60—62 аминокислотных остатка. Затем в результате дупликации генов из «коротких» нейротоксинов возникли «длинные», состоящие из 71—74 аминокислотных остатков. Все эти нейротоксины являются постсинаптическими по характеру действия и встречаются у морских змей и элапид.

Увеличение молекулярной массы токсинов ведет к появлению качественно новых свойств — пресинаптического характера действия. Эти токсины имеют определенную гомологию с нетоксическими панкреатическими фосфолипазами, что указывает на возможную общность их происхождения. Пресинаптические токсины — обычно комплексы, состоящие из нескольких субъединиц, одна из которых обладает фосфолипазной активностью. Если постсинаптические токсины характерны для ядов элапид и морских змей, то пресинаптические токсины встречаются как у филогенетически древних (элапиды), так и у филогенетически сравнительно молодых форм (гадюки и ямкоголовые змеи). Другим существенным отличием яда гадюк и ямкоголовых следует считать наличие мощной системы протеолитических ферментов, вызывающих коагулопатию и деструкцию тканей. Нейротоксическое действие змеиных ядов в сочетании с их способностью поражать систему крови и кровообращения вызывает процессы дезинтеграции на клеточном, органном и организменном уровнях и может быстро привести животное или человека к гибели.

Ядовитость ужеобразных змей довольно редка и относится скорее к исключению, чем к правилу. Среди них встречаются как виды с прокоагулянтными ядами (бумсланг и др.), что сближает их с гадюками и гремучниками, так и виды с нейротоксическими ядами (бойга), имеющими сходство с ядом элапид, — оба эти примера иллюстрируют параллелизм в эволюции змей.

Успехи в экспериментальном изучении змеиных ядов послужили мощным стимулом для создания эффективных противоядий, где на первом месте стоят моно- и поливалентные сыворотки, хотя их отрицательное побочное действие (анафилаксия) не снимает с повестки дня разработки средств неспецифической терапии.

Змеиные яды — одна из кладовых природы, из тайников которой уже удалось добыть уникальные «инструменты» для изучения принципов организации биосистем и новые лекарства, но сокровища эти далеко еще не исчерпаны.

Глава 13 | ЯДОВИТЫЕ МЛЕКОПИТАЮЩИЕ (МАММАЛИА)

К классу млекопитающих относятся наиболее высокоорганизованные теплокровные позвоночные животные, которым свойственно живорождение (за исключением однопроходных) и выкармливание детенышей молоком. Благодаря этому млекопитающие смогли заселить практически всю сушу земного шара и Мировой океан, а приспособление к активному полету (рукокрылые) позволило им освоить и воздушную среду обитания.

Современная фауна млекопитающих насчитывает около 4500 видов, которые объединяются в два очень неравноценных по объему подкласса: яйцекладущих млекопитающих (или первозвери) — Prototheria с отрядом однопроходных Monotremata и живородящих млекопитающих Theria, включающих все остальное видовое разнообразие.

Ядовитость в общем не свойственна представителям данного класса и встречается лишь в некоторых наиболее примитивных отрядах. Видимо, это можно объяснить тем, что высокое совершенство нервной системы у прогрессивных отрядов млекопитающих по сравнению со всеми предшествующими классами позвоночных позволило им выработать достаточно эффективные средства защиты и способы нападения путем различных рефлекторных и поведенческих реакций.

13.1. ЯД ЯЙЦЕКЛАДУЩИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ (PROTOTHERIA)

В единственный отряд подкласса входит всего 6 современных видов, объединяемых в 2 семейства: утконосы Ornithorhynchidae с 1 видом *Ornithorhynchus anatinus* и ехидны *Tachyglossidae* — 2 рода с 5 видами. Большое своеобразие организации однопроходных и история их развития позволяют в настоящее время говорить о целесообразности выделения этой группы в самостоятельный класс позвоночных животных.

Распространение однопроходных ограничено Австралией, Тасманией и Новой Гвинеей. Встречаются они в лесах, кустарниках и на открытых пространствах, поднимаясь в горы до 2,5 тыс. м

над уровнем моря. Ведут при этом либо наземный (ехидны), либо полуводный (утконос) образ жизни.

Тело ехидны покрыто грубым волосом и иглами, а утконоса — мягким мехом. Длина тела ехидн не превышает 80 см, утконоса — 45 см (рис. 91).

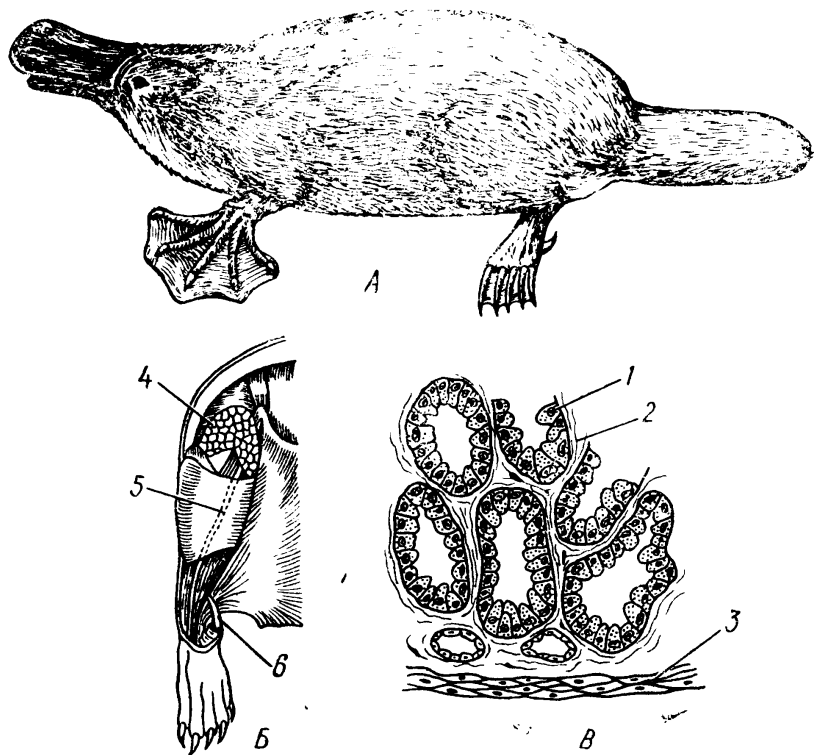


Рис. 91. Утконос *Ornithorhynchus anatinus* (по Физали, 1922):

А — внешний вид; Б — ядовитый аппарат; В — поперечный срез ядовитой железы: 1 — железистые клетки; 2 — фиброзная ткань; 3 — мышечный слой; 4 — ложе железы; 5 — проток железы; 6 — шпора

Замечательной особенностью всех представителей подкласса является размножение путем откладки яиц, покрытых мягкой оболочкой и имеющих размер около 1,5 см, которые вынашиваются у ехидн самкой в сумке на брюхе, а у утконоса высиживаются в гнезде. Появляющиеся детеныши выкармливаются молоком, которое они слизывают с млечных путей на брюхе самки.

Ядовитый аппарат. У ехидн и утконосов ядовитый аппарат представлен бедренной железой, которая протоком соединяется со шпорой, расположенной на запястье задней лапы с внутренней стороны (рис. 91). У утконоса железа имеет почковидную форму, уплощенную в дорсовентральном направлении. Размеры железы составляют $3 \times 2 \times 1,5$ см. Выходящий из железы проток идет вместе с нервно-сосудистым пучком и в области шпоры расширяется, образуя пузырек, лежащий глубоко в тканях. Длина протока около 5 см при внешнем диаметре ~2 мм. Проток не имеет собственных мышечных стенок и выстлан 4—5 слоями эпителия.

Ядовитая железа характеризуется альвеолярным строением (рис. 91). Альвеолы выстланы однослойным железистым эпителием, лежащим на базальной

мембране. Эпителиальные клетки крупные, неправильной формы, с утолщенной нижней частью и заполнены зернистой цитоплазмой. Ядовитый секрет хранится в просвете альвеол. Каждая альвеола окружена стромой из фиброзной ткани. В свою очередь железа заключена в капсулу, образованную 3—4 мышечными слоями.

Ранящий аппарат представлен толстой, слегка загнутой острой шпорой, имеющей светло-желтый цвет. Развитая шпора имеется только у самцов, у молодых самок шпора находится в рудиментарном состоянии и отсутствует у половозрелых самок. У последних имеется лишь небольшое углубление, куда может помещаться шпора самца при сокоуплении, что и послужило основанием для утверждения некоторыми зоологами о вспомогательных репродуктивных функциях шпор. Согласно другим представлениям шпора имеет защитное значение, компенсируя отсутствие зубов; но тогда неясным остается отсутствие шпоры у самок. Н. Н. Дроздов (1980) указывает, что случайное поражение самцом утконоса самки привело ее к быстрой гибели. Какова эффективность ядовитого секрета утконоса для естественных врагов — варанов, крупных змей, водных крыс — практически не изучено.

Химический состав и механизм действия. Немногочисленные наблюдения поражения людей и экспериментальных животных ядом утконоса указывают, что его шпора является довольно эффективным средством защиты. Токсичность секрета носит сезонный характер и, по данным Физали (1922), максимальна в июне перед началом половой активности, в апреле секрет уже малотоксичен. Ядовитый секрет имеет белковую природу, термолабилен, вызывает коагуляцию плазмы в отсутствие кальция. Ни протеолитической, ни гемолитической активностью секрет не обладает. Подкожное введение этанольных экстрактов ядовитой железы кроликам и собакам вызывает развитие обширных отеков, спадающих через несколько дней. Отравленные животные становятся вялыми, угнетенными, отказываются от пищи. При поражении человека также отмечены отеки, сопровождающиеся нарушениями в сердечно-сосудистой системе. У людей смертельные случаи не зарегистрированы, однако есть указания, что собаки иногда гибнут во время охоты на утконосов.

При изучении острой токсичности яда утконоса на кроликах было установлено, что внутривенное введение яда в дозе 20—60 мг на животное вызывает выраженные сдвиги со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхания. Уже через несколько секунд после введения яда наблюдается резкая гипотензия, брадикардия и одышка. При введении больших доз (60 мг) смерть наступает через 90 с.

Следует подчеркнуть, что яд утконоса изучен весьма недостаточно и многие вопросы биологического значения ядовитого аппарата и химической природы секрета утконоса еще нуждаются в своем решении.

13.2. ЯД ЖИВОРОДЯЩИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ (Theria)

Подкласс разделяется на два инфракласса: сумчатые *Metatheria* с 1 отрядом *Marsupialis* и плацентарные *Eutheria* с 18 отрядами. Среди сумчатых, населяющих Австралию, Южную и Централь-

ную Америку и ряд островов, ядовитых представителей не известно.

У плацентарных указания на ядовитость относятся лишь к некоторым представителям наиболее примитивного отряда насекомоядных, предки которых считаются исходной группой для всех плацентарных.

13.2.1. Отряд Насекомоядные (Insectivora)

Имеются указания, что слюна отдельных видов насекомоядных обладает нейротоксическим действием. При этом среди слюнных желез, продуцирующих ядовитый секрет, чаще называют подчелюстную.

Все известные нам представители насекомоядных, обладающих ядовитостью, относятся к 2 семействам: щелезубов и землероек.

Семейство Щелезубов (Solenodontidae). Представлено в современной фауне всего 2 видами: гаитянский или парадоксальный щелезуб *Solenodon paradoxus* и кубинский *S. cubanus*, видовые названия которых отражают их распространение — соответственно на островах Гаити и Куба.

Внешне щелезубы напоминают очень крупных землероек на высоких ногах. Свое название получили за особенность строения зубов — второй резец нижней челюсти имеет на внутренней стороне глубокую бороздку или щель, к которой подходит проток подчелюстной железы, выделяющей ядовитый секрет. Щелезубы поедают в основном различных беспозвоночных и мелких позвоночных животных, но употребляют и растительную пищу. Отмечается, что щелезубы не обладают иммунитетом к собственному яду, так как неоднократно наблюдалась гибель зверьков во время драк даже при незначительных поранениях.

Семейство Землероек (Soricidae). Это семейство — наиболее обширное в отряде по числу представителей (около 270 видов), но ряд родов и видов требует ревизии. Ареал семейства совпадает с ареалом отряда. При этом они могут заселять самые разнообразные ландшафты, но отмечается определенное предпочтение влажным биотопам.

Челюсти землероек, вооруженные остробугорчатыми зубами, действуют как зазубренный пинцет, позволяющий схватывать и удерживать подвижную добычу — насекомых, которые составляют основу рациона большинства видов. В литературе имеются указания, что слюна некоторых видов *Neomys*, *Cryptotis*, *Blarina*, *Sorex* обладает нстоксическим действием. Однако специальные исследования химического состава яда и механизмов его действия практически неизвестны. Описываются лишь фактические наблюдения парализующего действия слюны землероек при охоте на амфибий.

Вполне возможно, что приобретение ядовитости секретом слюнных желез у низших млекопитающих является одним из приспособлений к охоте на подвижную и, по сравнению с размерами хищника, крупную жертву.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Один из способов быть не съеденным — это стать несъедобным.

К. Шмидт-Нильсен

Афористичность высказывания известного американского физиолога не отражает того длительного пути, который прошли животные, прежде чем обрели эффективные средства химической защиты. Стратегия ядовитости в животном мире имеет два основных направления: это использование чужих ядов (вторично-ядовитые животные) и выработка собственных ядовитых веществ (первично-ядовитые животные). Первый путь биологически менее выгоден, поскольку, во-первых, он требует зависимости от определенного источника питания, во-вторых, он более опасен, так как биологические механизмы резистентности к ядовитым ксенобиотикам, поступающим с пищей, могут не сработать в экстремальных ситуациях (передозировка, непредсказуемые изменения в химизме пищи и т. д.), в-третьих, такой путь менее выгоден и с энергетической точки зрения, потому что эффективность использования химического соединения уменьшается с удлинением цепи питания. Наконец, вторичная ядовитость не обеспечивает индивидуальной защиты от хищника, а лишь ценой гибели отдельной особи повышает шансы выживания популяции в целом.

Среди первично-ядовитых животных наиболее совершенными являются, несомненно, вооруженные активно-ядовитые животные, практически лишенные вышеперечисленных недостатков. Менее совершенными, с этой точки зрения, выглядят пассивно-ядовитые животные, которые хотя и обладают собственным ядом, но лишены возможности активно его применять в случае опасности. В целом можно признать, что использование собственной ядовитости (особенно в сочетании с вооруженным ядовитым аппаратом) является прогрессивным признаком, обеспечивающим более пластичное приспособление организма к среде. Подобные примеры можно найти среди животных многих систематических групп.

Аллелохимические связи в природе сбалансированы удивительным образом, и кажущиеся отклонения от естественной гармонии являются, скорее всего, результатом нашего незнания конкретных механизмов химических взаимодействий у разных видов. Чем больше мы узнаем о химических веществах, с помощью которых животные общаются друг с другом (феромоны, репелленты, аттрак-

танты, яды и др.), тем шире возможности нашего активного вмешательства в эти взаимосвязи и тем большая ответственность ложится на нас за его результаты.

Яды как химические факторы межвидовых взаимодействий занимают особое место среди других алломонов, поскольку в конечном счете служат для убийства хищника или жертвы. Различия заключаются только в характере использования яда — орудия защиты или нападения. Но даже в случае агрессии яды применяются только для добычи пищи, бесцельное убийство несвойственно животным. Многие ядовитые животные, несомненно, являются источником повышенной опасности для человека, в то же время целый ряд из них обладает ядами с удивительными свойствами, применение которых в научных лабораториях и клиниках уже принесло ощутимые результаты. Дилемма: ядовитые животные — зло или добро — уже решена в пользу последнего, и наша задача — сберечь живущие на Земле виды ядовитых животных с целью их использования на благо человека.

Каковы основные пути возникновения и развития ядовитости в живой природе? Ответить на этот вопрос можно, лишь подробно изучив химическую природу токсинов и их биологическую роль. К сожалению, для многих групп животных такие сведения еще страдают фрагментарностью, ибо современный этап зоотоксинологии — это, по существу, этап активного накопления фактических данных о химической природе зоотоксинов и механизмах их действия.

Если обратиться к табл. 31, то нетрудно заметить, что в качестве средств нападения и защиты животные используют широкий круг химических соединений. Среди них имеются сравнительно простые органические соединения: спирты, кислоты, альдегиды, эфиры, более сложные изо- и гетероциклические соединения с изолированными и конденсированными ядрами и, наконец, токсины белковой природы: олиго- и полипептиды, ферменты. В их число входят и чрезвычайно токсичные соединения, относящиеся к категории ультраядов (DL_{50} менее 1 мг/кг). К ним относятся нейротоксические полипептиды змей, паукообразных, гетероциклические токсины динофлагеллят и рыб, токсические алкалоиды амфибий и др. Высокая биологическая активность этих соединений объясняется их избирательным действием на определенные биосистемы (холинорецепторы, ионные каналы и др.), нарушающим нормальное функционирование этих систем. Для организма-реципиента эти вещества являются ксенобиотиками, так как не встречаются в нем в естественных условиях. Другая группа химических соединений, присущих ядам, находится и в организме реципиента (ацетилхолин, биогенные амины, различные ферменты). Токсическое действие этих соединений связано с их передозировкой. Очень часто биогенные амины вызывают аллогенный (болевого) эффект, имеющий значение биологического сигнала о вредности данного ядовитого животного. Важную роль в патогенезе отравления зоотоксинами играют аутофармакологические реакции, обусловленные

Таксон	Небелковые		Белковые	
	изо- и гетероциклические	алифатические	олиго- и полипептиды	ферменты
Тип Саркомастигофоры (Sarcostigophora)				
Класс Жгутконосы (Mastigophora)	+			
Тип Губки (Spongia)	+	+	+	
Тип Кишечнополостные (Coelenterata)				
Класс Гидрозои (Hydrozoa)		+	+	+
Класс Сцифоидные медузы (Scyphozoa)		+	+	+
Класс Коралловые полипы (Anthozoa)	+	+	+	+
Тип Немертины (Nemertini)				
Подкласс Невооруженные (Anopla)			+	
Подкласс Вооруженные (Eopla)	+			
Тип Кольчатые черви (Annelida)				
Класс Многощетинковые (Polychaeta)	+	+	+	+
Тип Членистоногие (Arthropoda)				
Класс Ракообразные (Crustacea)	+			
Класс Паукообразные (Arachnida)		+	+	+
Класс Многоножки (Myriapoda)	+	+	+	+
Класс Насекомые (Insecta)	+	+	+	+
Тип Моллюски (Mollusca)				
Класс Брюхоногие (Gastropoda)	+	+	+	+
Класс Двустворчатые (Bivalvia)	+			
Класс Головоногие (Cephalopoda)	+		+	+
Тип Игокожные (Echinodermata)				
Класс Морские звезды (Asteroidea)	+			
Класс Морские ежи (Echinoidea)			+	
Класс Голотурии (Holothuroidea)	+			
Тип Хордовые (Chordata)				
Класс Круглоротые (Cyclostomata)			+	
Класс Хрящевые рыбы (Chondrichthyes)			+	
Класс Костные рыбы (Osteichthyes)	+	+	+	
Класс Амфибии (Amphibia)	+	+	+	+
Класс Рептилии (Reptilia)			+	+
Класс Млекопитающие (Mammalia)			+	

массивным высвобождением в пораженном организме физиологически активных веществ (кининов, медиаторов, циклических нуклеотидов, эндогенных опиатов, гормонов) под влиянием компонентов ядов.

В настоящее время представляется возможным лишь в самых общих чертах наметить основные пути эволюции ядовитости у животных. Можно представить, что на ранних этапах эволюции в качестве ядов выступали только метаболиты, либо выделявшиеся в окружающую среду, либо накапливающиеся в организме. Эта примитивная форма ядовитости неизбежно должна была смениться возникновением и развитием специализированных структур или

органов, продуцирующих яд. Вначале — в основном за счет усиления защитной функции эктодермы (немертины, полихеты, иглокожные, кишечноротовые), затем возникновение таких ядовитых органов происходит на базе экзокринных или эндокринных желез. Так, у перепончатокрылых ядовитый аппарат филогенетически тесно связан с половой системой, у головоногих моллюсков и змей — с пищеварительной. Вместе с тем у очень большого числа видов сохраняются черты примитивной ядовитости, т. е. аккумуляция ядовитых метаболитов в различных тканях и органах (рыбы, амфибии, насекомые).

Ядовитые аппараты различных животных отличаются большим морфологическим разнообразием. Достаточно сравнить нематоцисты кишечнораотовых, педицеллярии иглокожих, хелицеры паукообразных, жало перепончатокрылых, ядовитые зубы рептилий, кожные железы амфибий. Вместе с тем имеется и определенное соответствие между химическим составом яда, морфологическими особенностями ядовитого аппарата и биологической спецификой действия того или иного яда. Так, ядовитые секреты подавляющего большинства изученных к настоящему времени вооруженных активно-ядовитых животных представляют собой сложные смеси токсических полипептидов и ферментативных белков (яды змей, перепончатокрылых, пауков, скорпионов, кишечнораотовых и некоторых других). Характерно, что эти яды активны в основном при парентеральном введении, а при введении внутрь расщепляются пищеварительными ферментами. Отсюда становится понятной и морфологическая специализация ядовитого аппарата, снабженного ранящим устройством. С другой стороны, животные, обладающие невооруженным ядовитым аппаратом, во многих случаях имеют яды небелковой природы (амфибии, муравьи, жуки, многоножки и др.). Некоторые из них эффективно используют принцип ферментативного катализа для выработки защитных соединений из неактивных предшественников. Яд пассивно-ядовитых животных в естественных условиях эффективен при попадании с пищей. Примером тому может служить тетродотоксин, сургутотоксин, токсины динофлагеллят и некоторых других, которые также являются небелковыми ядами.

Интересно проследить взаимосвязь между биологией того или иного вида ядовитых животных и особенностями продуцируемых ими ядов. Как, правило, хищнический образ жизни сопровождается развитием вооруженной формы ядовитого аппарата (змей, скорпионы, пауки, актинии, осы), причем во многих случаях яды имеют выраженную нейротропную активность, поскольку предназначены для обезвреживания жертвы. Нередко нейротропное действие характеризуется высокой избирательностью, обуславливающей пищевую специализацию. Например, яд наездников-браконид активен в основном по отношению к аминергическим синапсам чешуекрылых, в яде скорпионов имеются видоспецифические нейротоксины, избирательно действующие на насекомых и ракообразных.

У животных с невооруженным ядовитым аппаратом продуцируемые ими яды выполняют в подавляющем большинстве случаев защитные функции, т. е. являются отпугивающими веществами — репеллентами (стероиды, органические кислоты, эфиры и др.). Такие яды можно наблюдать у амфибий, многоножек, жуков, муравьев и др.

И, наконец, пассивно-ядовитые животные, по существу, представляющие собой «биохимическую загадку». Действительно, в настоящее время мы мало что знаем о конкретных метаболических путях, которые приводят к появлению в организме ядовитых соединений, в целом ряде случаев чрезвычайно токсичных для других животных, но безвредных для организма-продуцента.

Проблема устойчивости ядообразующих животных к собственным ядам весьма интересна. Можно выделить несколько основных механизмов, обеспечивающих резистентность организмов-продуцентов к ядам. Наиболее эффективный из них — это локализация яда в специальных органах (железах), стенки которых препятствуют распространению яда по организму. Железистые клетки, как правило, не являются мишенью для нейротоксических компонентов ядов и, следовательно, устойчивы к ним. Цитолитические компоненты ядов (в основном ферменты) находятся в железе обычно в неактивном состоянии за счет повышенной концентрации ингибирующих неорганических ионов либо присутствия специфических ингибиторов. При попадании яда в организм жертвы он разбавляется жидкими средами, концентрация ингибиторов падает и ферменты активируются. Как правило, в железах, вырабатывающих белковые токсины, содержатся ингибиторы протеиназ, одна из функций которых может заключаться в защите белковых токсинов от эндогенного протеолиза. Такие ингибиторы обнаружены в ядах змей, скорпионов, перепончатокрылых, кишечнораотовых.

Следующая линия защиты организма от собственного яда — гуморальная. В крови некоторых ядообразующих животных обнаружены белковые факторы, инактивирующие токсические компоненты яда. Например, в сыворотке крови палестинской гадюки *Vipera palaestinae* имеются антинейротоксический и антигеморрагический факторы. Здесь же отметим, что биологическая резистентность некоторых неядовитых животных к зоотоксинам, например змеиным ядам, также обусловлена циркулирующими в крови неиммунными белками, инактивирующими токсические компоненты ядов (например, у грызунов, некоторых неядовитых змей).

Третья линия защиты — клеточная, обусловлена специфической архитектурой плазматических мембран, в которых либо отсутствуют рецепторы к собственным токсинам, либо они труднодоступны. Подобный тип устойчивости известен для нервных волокон фугу и тритона *Taricha torosa* к тетродотоксину или у нервов лягушки листолаза *Phylllobates sp.* к батрахотоксину.

Другой аспект изучения ядовитых животных и их ядов, на котором следует заострить внимание, касается проблемы параллелизма и конвергенции в их эволюции. С общепроизводственной точки

зрения было бы чрезвычайно интересным понять, каким образом близкие по химической природе и механизмам действия токсины (а в некоторых случаях и идентичные) могут вырабатываться у животных различных таксонов. Наиболее известным примером подобной конвергенции является тетродотоксин, выделенный из половых продуктов и печени рыбы фугу и обнаруженный в яйцах калифорнийского тритона *Taricha torosa*. Весьма близкие по химической структуре и механизму действия соединения найдены в слюнных железах осьминога *Haralochlaena maculosa*, кожных железах лягушек (род *Atelopus*), а также в моллюсках *Babylonia*. Другой пример касается токсинов полипептидной природы, которые встречаются у рептилий, некоторых амфибий, немертин, паукообразных, кишечнополостных, перепончатокрылых. Следует обратить внимание на то, что однотипные по химической природе токсины (например, полипептиды) у животных различных таксонов продуцируются железами различного происхождения: гомологами пищеварительных (змеи, головоногие), половых (перепончатокрылые), эктодермальных (амфибии, немертины, кишечнополостные).

Табл. 35 свидетельствует, что белковые токсины широко представлены у животных различных систематических групп. Белки — благодатный материал для реализации действия механизмов естественного отбора. В свою очередь изучение аминокислотных последовательностей белков дает богатые фактические данные для установления их филогенетического родства. Так, установление первичной структуры полипептидных нейротоксинов яда элапид позволило поставить вопрос о филогенетическом родстве между различными токсинами: кардиотоксинами, «короткими» и «длинными» постсинаптическими нейротоксинами, из которых наиболее древними считаются кардиотоксины. Кроме того, намечены две филогенетические линии пресинаптических токсинов: от панкреатических фосфолипаз (β -бунгаротоксин, нотексин и др.) и полипептидных панкреатических ингибиторов протеиназ (дендротоксин).

Рассмотренные выше примеры отнюдь не исчерпывают всего разнообразия форм ядовитых аппаратов у различных животных и химической природы вырабатываемых ими ядов. Напротив, природа даёт нам множество доказательств наличия переходных и смешанных типов как самих ядовитых желез, так и их ядовитых секретов.

Подводя итог рассмотрению современных проблем зоотоксинологии и стоящих перед ней задач, нельзя не упомянуть о практическом использовании зоотоксинов в биологии, химии и медицине. Наиболее впечатляющим достижением современной зоотоксинологии явилось выяснение химической структуры и молекулярных механизмов действия природных нейротоксинов, избирательно воздействующих на различные структуры ионных каналов нервной мембраны (рис. 92). Природа — этот искуснейший экспериментатор, дала в руки исследователей уникальные инструменты для изучения фундаментальных вопросов строения и функционирования

живой клетки. Зоотоксины — это прекрасные модели для молекулярной биологии, позволяющие решать вопросы взаимосвязи структуры и функции в биомолекулах. С помощью зоотоксинов ведется наступление на целый ряд нервных, иммунных, гематологических заболеваний. Зоотоксинология внесла существенный вклад в разгадку такой экологической катастрофы, как «красные

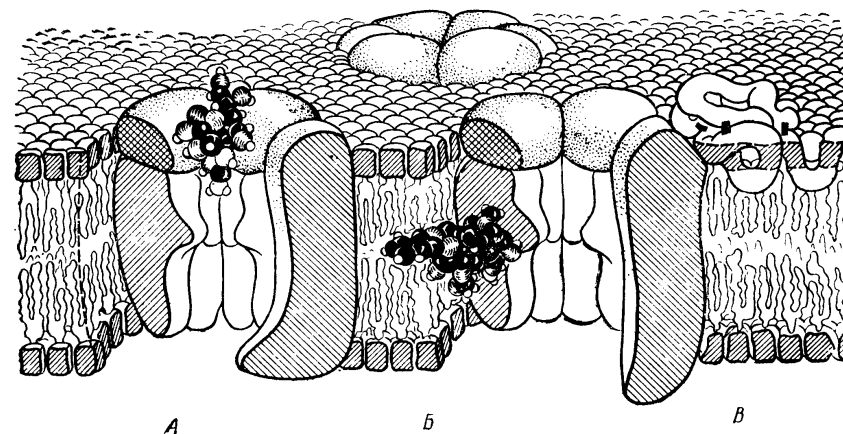


Рис. 92. Схема действия аксональных нейротоксинов (по Ю. А. Овчинникову, 1980):

А — блокирование тетродотоксином ионотранспортного участка Na^+ -канала; Б — взаимодействие батрахотоксина; В — нейротоксина скорпиона с компонентами «воротного» механизма натриевого канала

приливы», и установление причин отравления типа сигуатеры, имеющей в тропических районах эпидемиологическое значение. Большие перспективы сулит использование зоотоксинов как таксономических маркеров для решения спорных вопросов систематики.

Попытка систематизировать и классифицировать фактические сведения из какой-либо области знания — задача всегда благодарная и вместе с тем периодически необходимая. Накопленный в настоящее время фактический материал в области зоотоксинологии давно перерос рамки опубликованных обобщающих работ. Это касается как описания новых видов ядообразующих животных и их ядов, так и главным образом значительного углубления существующих представлений о химическом строении и механизмах действия давно известных ядов, например, змей, скорпионов, пауков, ос, пчел, актиний и др. Последнее представляется даже более важным, так как именно здесь удалось ярко продемонстрировать, чего можно добиться в биологии, применив наиболее мощные и современные методы исследований. С другой стороны, именно целенаправленное и массированное наступление на изучение клеточных и молекулярных механизмов действия зоотоксинов позволило в полной мере использовать феномен «отдачи» и успешно внедрить животные яды как в научные исследования, так и в медицинскую практику.

- Алескер Э. М. Пчелиный яд в клинике внутренних болезней. — Л.: Медицина, 1964.
- Антибиотические свойства секрета надлопаточных желез жабы/Захаров В. И., Кузнецов В. О., Симонова В. Ф., Бешляга Е. Ф. — Кишинев: Штиница, 1973.
- Артемов Н. М. Пчелиный яд. — М.: Изд-во АН СССР, 1941.
- Барбье М. Введение в химическую экологию. — М.: Мир, 1978.
- Баркаган З. С., Перфильев П. П. Ядовитые змеи и их яды. — Барнаул: Алтайское книж. изд-во, 1967.
- Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — М.: Медицина, 1963.
- Бердыева А. Т. Змеиные яды, их токсическое действие и меры оказания помощи при укусах змей. — Ашхабад: Блым, 1974.
- Вальцева И. А. Патологические особенности действия яда змей, обитающих на территории СССР, и некоторые вопросы экспериментальной терапии. — М.: Изд-во I МОЛМИ, 1969.
- Вопросы герпетологии. Автореф. докл. III — (1973), IV — (1977), V — (1981) Всесоюзных герпетол. конф. — Л.: Наука.
- Горюнова С. В., Демина Н. С. Водоросли — продуценты токсических веществ. — М.: Наука, 1974.
- Гуриц И. С., Ажгихин И. С. Биологически активные вещества гидробионтов — источник новых лекарственных средств и препаратов. — М.: Наука, 1981.
- Иванов А. В. Пауки, их строение, образ жизни и значение для человека. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1965.
- Исхаки Ю. Б., Жаворонков А. А. Яд змеи гюрзы. — Душанбе: Ирфан, 1968.
- Жизнь животных/Под ред. Л. А. Зенкевич. Т. 1—4. — М.: Просвещение, 1969.
- Каменская М. А. Нейротоксины в физиологических исследованиях. Итоги науки и техники. Сер. физиология человека и животных, т. 26. — М.: ВИНТИ, 1982.
- Количественная токсикология/Голубев А. А., Люблина Е. И., Толоконцев Н. А., Филов В. А. — Л.: Медицина, 1973.
- Магазаник Л. Г. Нейротоксины змеиного яда как инструменты для сравнительного исследования холлинорецепции. — В кн.: Сравнительная фармакология синаптических рецепторов. — Л.: Наука, 1977, с. 67—75.
- Мариковский П. И. Тарантул и каракурт. — Фрунзе: Изд-во АН КиргизССР, 1956.
- Мариковский П. И. Насекомые защищаются. — М.: Наука, 1977.
- Механизмы действия зоотоксинов. Межвузовский сб./Под ред. Б. Н. Орлова. — Горький: Изд-во Горьк. ун-та, 1976, 1977, 1978, 1980—1983.
- Овчинников Ю. А. Природные токсины в изучении молекулярных основ нервной проводимости. — В кн.: Фундаментальные науки — медицине. — М.: Наука, 1980, с. 60—69.
- Орлов Б. Н., Вальцева И. А. Яды змей. — Ташкент: Медицина, 1977.
- Орлов Б. Н., Гелашвили Д. Б., Кузнецова М. А. Ядовитые беспозвоночные животные и их яды. — Горький: Изд-во Горьк. ун-та, 1981.
- Орлов Б. Н., Гелашвили Д. Б., Омаров Ш. М., Корнева Н. В. Физиологические механизмы нейротропного действия змеиных ядов. — Успехи физиол. наук, 1979, т. 10, № 2, с. 24—44.
- Орлов Б. Н., Гелашвили Д. Б., Ушаков В. А. Ядовитые позвоночные животные и их яды. — Горький: Изд-во Горьк. ун-та, 1982.
- Орлов Б. Н., Егоров В. В., Гелашвили Д. Б. Биологические основы действия на организм яда скорпионов. — Биол. науки, 1981, № 2, с. 45—56.
- Орлов Б. Н., Корнева Н. В., Омаров Ш. М., Крылов В. Н. Биологические основы действия на организм яда жабы. — Успехи совр. биологии, 1980, т. 89, № 2, с. 302—315.
- Орлов Б. Н., Омаров Ш. М., Гелашвили Д. Б. и др. Химия и фармакология пчелиного яда. — Фармакол. и токсикол., 1978, № 3, с. 358—369.

- Павловский Е. Н. Ядовитые животные Средней Азии. — Сталинабад: Изд-во ТФ АН СССР, 1950.
- Павловский Е. Н. Работы по экспериментальной зоологии и ядовитым животным. — М. — Л.: Изд-во АН СССР, 1963.
- Пигулевский С. В. Ядовитые животные. Токсикология позвоночных. — Л.: Медицина, 1966.
- Пигулевский С. В. Ядовитые животные. Токсикология беспозвоночных. — Л.: Медицина, 1975.
- Руководство по токсикологии отравляющих веществ/Под ред. С. Н. Голикова. — М.: Медицина, 1972.
- Сахибов Д. Н., Сорокин В. М., Юкельсон Л. Я. Химия и биохимия змеиных ядов. — Ташкент: Фан, 1972.
- Султанов М. И. Укусы ядовитых животных. 2-е изд. — М.: Медицина, 1977.
- Талызин Ф. Ф. Змеи. — М.: Изд-во АН СССР, 1963.
- Терентьев П. В. Герпетология. — М.: Высшая школа, 1961.
- Холsted Б. Опасные морские животные. — М.: Гидрометеоздат, 1970.
- Bower D. J., Hart R. J., Matthews P. A., Howden M. E. H. Nonprotein neurotoxins. — Clin. Toxicol., 1981, v. 18, N 7, p. 813—863.
- Daly J. W. Biological active alkaloids from poison frogs (Dendrobatidae). — J. Toxicol.: Toxin Rev., 1982, v. 1, N 1, p. 33—86.
- Grishin E. V. The role of neurotoxins in studying sodium channels. — In: Chem. of peptides and proteins. vol. 2, Eds. Voelter W., Bayer E., Ovchinnikov Y. A., Wunsch E. N.-Y. 1984, p. 309—318.
- Halsted B. Poisonous and venomous marine animals of the world, v. 1—3. Washington: U. S. Convent Printing Office, 1965—1970.
- Handbook of experimental pharmacology. V. 52. Snake venoms. Ed. Lee C. Y. Berlin e. a., 1979.
- Hashimoto Y. Marine toxins and other bioactive marine metabolites. Jap. Sci. Soc. Press, Tokyo, 1979, v. 23, p. 1—369.
- Natural toxins. — Proc. 6 th Inter. symp. on animal, plant and microbial toxins (Uppsala, 1979). Pergamon Press, Oxford, 1980.
- Neurotoxins: tools in neurobiology. — Advances in cytopharmacology, v. 3. Eds. Ceccarelli B., Clementi F. Raven Press, 1980.
- Russell F., Bogert C. M. Gila monst: its biology, venoms and bite-a review. — Toxicon, 1981, v. 19, p. 341—359.
- Schmidt J. O. Biochemistry of insect venoms. Ann. Rev. Entomol., 1982, v. 27, p. 339—368.
- Tashmukhamedov B. A., Usmanov P. V., Razakov I. et al. Effects of different spider venoms on artificial and biological membranes. — «Toxins as tools neurochem». Proc. Symp., Berlin (West), 1983, p. 282—290.
- Toxins of animals and plant origin. Eds. de Vries A., Kochva E. v. 1—3, N.-Y., Gordon and Breach, 1971—1973.
- Venomous animals and their venoms. Eds. Bucherl W., Buckley E. E. N.-Y. — London, Acad. Press, v. 1 — 1968, vv. 2—3 — 1971.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Полужирным шрифтом выделены страницы, на которых помещены рисунки. Звездочкой отмечены страницы, на которых приведены структурные формулы соединений.

- Адален 137
 Акантофин 222
 Акрилilhолин 68*
 Активно-ядовитые животные 12
 ——— вооруженные 12
 ——— невооруженные 12
 Аллогенное действие зоотоксинов 18, 262
 Аллелохимические взаимодействия 11
 Алломоны 11
 Анабазин 56*, 131
 Ангидробонеллин 55
 Антигеморрагические факторы 250
 Антикомплементарные факторы 233
 Антоплеурин А 50
 Анкрод 20, 246
 Апамин 122*
 Апитерапия 127
 Апифор 20, 127
 Аплизиатооксины 70*
 Аплизин 70
 Арахноидизм 90
 Арвин 20, 246
 Астеросапонины 155, 156*
 Атраксин 92
 Атратоксин 219
 Аутофармакологические реакции 18, 262
 О-Ацетилсамандарин 201
- Барбатолонин 130
 Батраксобин 246
 Батрахотоксин 15, 18, 190, 191*
 Бомбезин 189
 Ботропазин 243
 Биогенные амины в ядах
 ——— амфибий 187, 188, 196
 ——— кишечнораостных 42, 44
 ——— моллюсков 67, 71, 73
 ——— насекомых 115, 116, 121, 127
 ——— паукообразных 78, 87, 91
 ——— рыб 168, 181
 Бонеллин 55
 Брадикинин 117*, 187, 189*
 α-Бунгаротоксин 194, 219, 224*
 β-Бунгаротоксин 219, 228
 χ-Бунгаротоксин 225
 Буфоталин 197
 Буфотоксин 197*
 Буфотенидин 188, 196
 Буфотенин 188*, 196
- Веспакинины 117
 Видоспецифические нейротоксины 78
- Виперотоксин 242
 Випоксин 242
 Випротокс 20
 Випроал 20
 Вирапин 20
 Вторично-ядовитые животные 11, 12
- Гамабуфоталин 196
 Галлюциногены 177, 188
 Гефиротоксин 194*
 Гидрохиноны 138
 Гимберотоксин 31
 Гироксин 241
 Гистаминлибераторы 18, 40, 83, 122, 128
 Гистрионикотоксин 193*
 Гломерин 149*
 Гомарин 55
 Гоннаутоксин 28*
 Голотоксины 159*
 Голотурины 157*
 Голлостатин 181
 Граммистины 179
- Дендротоксин 229
 Дендролазин 131*
 Дезацетилскалараллин 34*
 Дерморфин 189*
 Дефибраза 20, 246
 Днамфотоксин 136
 Диногуanelлин 178
- Заднебороздчатые змеи 205
- Инсектотоксины 79, 80*
 Иридомирмецин 131*
 Ихтиокрипнотоксины 178
 Ихтиотоксины 33, 177
 Ихтиохемотоксины 180
- Калатоксин 142
 Калатропин 142
 Калатролагин 142
 Кандинин 70*
 Кантаридин 133, 134*
 Кардиотоксины 218, 219
 Кардиопеп 126
 Каталаза 138
 Каудоксин 242
 Кайин 141
 Кинины 117
 Кобротоксин 219, 220, 224*
 Кокцинелин 137
 Конгестин 48
 Конотоксины 65

Красный прилив 24
 Кротамин 241
 Кротапотин 240
 Кротоксин 219, 240
 Ксенобиотики 18, 262
 Куботоксин 181
 Кукумариозид С 159

Латикотоксин 224*
 α-Латротоксин 96
 Лептодактилин 188*
 Лептинотарзин 135
 Лофотоксин 47, 48*

Маитотоксин 31, 176
 Макулотоксин 74
 Мандаротоксин 118
 Манделонитрил 150*
 Маринобуфагин 198
 Мастопаины 118*
 Мелиттин 116, 122*
 Мембраноактивные полипептиды 50, 218, 230
 Металлопротеазы 240, 242
 Мойяветоксин 241
 MCD-пептиды 118*, 124*
 Мулготоксин 228
 Мурексин 68*

Налоксон 221
 Немертиллен 57*
 Неосакситоксин 28
 Нерестоксил 59, 60*
 Нейротоксины
 — аксональные 49, 58, 78*, 79*, 84
 — постсинаптические 218, 221, 235
 — пресинаптические 218, 227
 Ноксиустоксин 85
 Нотексин 219, 228

Опиаты эндогенные 187, 189*, 190, 220
 Ориентотоксин 115

Падаи 60*
 Палитоксин 15, 51, 52*
 Палитоатоксин 51
 Паралитический яд моллюсков 26, 29
 Пардаксин 180
 Пассивно-ядовитые животные 11, 12
 Пахутоксин 178*
 Педерин 133, 134*
 Пеламистоксин 236
 Первично-ядовитые животные 11, 12
 Переднебороздчатые змеи 205
 Полистин 116
 Полистескинины 117
 Прокамин 126
 Протеазы сериновые 242

Прямая литический фактор 86, 231
 Пумиллотоксин 194*

Ранакинины 189*
 Резибуфогенин 198
 Репелленты 18
 Рептилаза 20, 246
 Ризостомин 46
 Риптицин 179

Самандарин 199, 200*
 Самандарин 201
 Самандарин 201
 Сакситоксин 15, 18, 26, 27, 28*, 30, 173
 Сенециоилхолин 68*
 Секапин 125
 Сигуатера 31, 174
 Сигуатоксин 31, 174
 Скаритоксин 177
 Соленопин А 129*
 Стипвен 20, 246
 Стриатоксин 64
 Суберитин 33
 Суругатоксин 69*
 Сыворотки лечебные против ядов
 ——— змей 19, 220, 234, 239, 247
 ——— кишечнораостных 19, 41
 ——— клещей 105
 ——— пауков 19, 20, 92, 93, 96
 ——— рыб 19, 170
 ——— скорпионов 19, 20

Талассин 48
 Тарихатоксин 14, 172, 201
 Тахикинины 187
 Тайпоксин 15, 219, 228
 Телоцинобуфагин 198
 Тертиапин 125*
 Тетродотоксин 15, 18, 69, 171, 172*
 γ-Титиустоксин 85
 Тригонеллин 55
 Тромбоцитин 244, 246

Узарегинин 143*
 Уперолон 189
 Урокашихолин 68*
 Урхитоксины 154

Фармакокинетика 15
 Фармакодинамика 15
 Фактор роста нервов 233
 Факторы геморрагические 238
 Фасцикулин 229
 Феромоны 131
 Ферменты ядов
 — амфибий 190
 — змей 218
 — кишечнораостных 40, 44
 — насекомых 115, 130
 — паукообразных 81, 93, 101
 Физалемин 73, 189*

Филантотоксины 112
Фосфолипаза A₂
— насекомых 115, 122
— паукообразных 81, 86
— рептилий 228, 231

Халитоксины 35*
Хапалотоксин 74
Хелоспектины 254

Циклонеосамандарон 201
Церулеин 189
Церулеотоксин 255
Цефалотоксин 73
Цитотоксины 33, 34, 50, 57, 218, 219
Ципринидин 178

Чирикитоксин 195

Шок при отравлении зоотоксинами
220, 238

Эбурнетоксин 66
Эволюция зоотоксинов 265

Экарин 244, 246, 247
Эледозин 73*
Энгидротоксины 236
Эпиактин 51
Эптатетрин 182
Эрабутоксины 224*, 235, 237*

Ядовитый аппарат
— амфибий 187
— змей 203, 205, 207, 208, 210, 212
— иглокожих 152, 153
— кишечнорастных 36, 38
— клещей 102, 103
— моллюсков 63, 72
— многоножек 146
— пауков 89
— перепончатокрылых 109, 110,
112, 113, 119, 120, 128
— рыб 165, 166, 167
— скорпионов 75, 77
— утконосов 258
— червей 56, 59
— чешуекрылых 138, 139
— ядозубов 251, 252

УКАЗАТЕЛЬ ЛАТИНСКИХ НАЗВАНИЙ

Abramis brama 177
Acanthophis antarcticus 209, 223
Acanthoscurria 88, 90
Achatina fulica 71
Acropora 53
Actinaria 48
Actinia equina 37, 51
Actinodendron plumosum 49
Actinopterygii 162
Actinopyga agassizi 157
Agkistrodon contortrix 245
— *blomhoffii* 243
— *piscivorus* 204, 206
— *rhodostoma* 245, 246, 247
Agnatha 181
Aiptasia mutabilis 51
Aipysurus laevis 235
Alutera scripta 51
Ambliomma hebraeum 105
Ammophila sabulosa 111
Amphibia 185
Amphiporus angulatus 57
Amphisbaenia 203
Andrena hattorfiana 120
Androctonus aeneas aeneas 82
— *amoreuxi* 82
— *australis* 79, 80
— *crassicauda* 76
— *mauretanicus* 80
— *melanophysa* 77
Anemonia sulcata 37, 49

Anguilla vulgaris 180
Anisodoris nobilis 71
Annelida 59
Anopla 56
Anthopleura xanthogrammica 48, 49,
51
Anthozoa 38, 47
Anura 185, 186, 187
Aphanizomenon flos-aquae 26
Apheloria corrugata 149
Aphenogaster fulva 131
Apis mellifera 109
— *mellifica* 120
Aplysiidae 70
Apocrita 108
Apoda 185
Apoica pallens 109
Apoidea 119
Arachnida 75
Aranei 88
Araneidae 89, 90
Araneomorphae 92
Araneus diadematus 99
Archidoria montereyensis 71
— *odhneri* 71
Arctia caja 141
Argasidae 102
Argiope lobata 99
Arothron hispidus 179
Ascalaphidae 146
Asilidae 144
Aspidochirota 152
Asterias amurensis 151, 155
Asterioidea 155
Atelopus chiriquiensis 186, 195
— *varius* 195
— *zeteki* 195
Atergatis floridis 27
Atractaspis bibronii 248
— *engaddensis* 248
Atrax robustus 88, 92
Atta sexdens 131
Avicularia 88, 90
Aviculariidae 90
Babylonia japonica 68, 172
Barbus sp. 177
Batrachoididae 164
Belostomatidae 144
Bitis arietans 206
— *caudalis* 242
— *gabonica* 244, 245
Bivalvia 62
Boiga blandingi 248
— *trigonatum* 208
Bombidae 127
Bombina bombina 188, 189
Bombus distinguendus 120
— *impatiens* 109
— *terrestris* 108, 127
Bonellia 55
Boophilus decoloratus 105
Bothriuridae 86
Bothrops asper 250
— *atrox* 206, 244, 245, 246
— *jararaca* 215, 243, 247
— *moojeni* 246
Brachinus 138
Braconidae 109
Buccinidae 68
Bufo alvarius 188
— *bufo* 186, 198
— *calamita* 22
— *gargarizans* 198
— *marinus* 198
— *viridis* 198
Bufo 186, 195
Bungarus caeruleus 206
— *multicinctus* 224
Buthacus arenicola 82
Buthidae 75, 82
Buthiscus bicalcaratus 82
Buthus (Mesobuthus) eupeus 76, 80
— *occitanus tunetanus* 82
— *tamulus* 83
Cacospongia scalaris 34
Cadina flavomaculata 71
Callimorpha 140
Caranx sexfasciatus 175
Carcharodon carcharias 162
Carcinoscorpius rotundicauda 27
Carausius morosus 135
Carybdea 41
Caudata 185, 199
Centruroides limpidus tecomanus 82
— *noxius* 85
— *sculpturatus* 85
— *suffusus suffusus* 85
Cephalopoda 72
Cerastes cerastes 245
Cerebratulus lacteus 57
Chactidae 75, 86
Charonia saulinae 172
Chelicerata 75
Chilopoda 146, 147
Chimaeriformes 162
Chiracanthium japonicum 101
— *punctorium* 89, 101
Chironex fleckeri 37, 41
Chiropsalmus sp. 43
Chondrichthyes 162
Chrysaora quinquecirrha 37, 43
Cittarium (Livona) pica 174
Clubion 101
Clubionidae 89, 101
Clupanodon thrissa 165, 181
Clupea thrissa 165
Coccinellidae 137
Coelenterata 36
Coleoptera 132
Colostethus 187
Coluber ravergieri 207, 246
Colubridae 205, 207, 246
Colubrinae 207
Condylactis gigantea 51
Conger conger 165, 180
Conus achatinus 66
— *arenatus* 67
— *californicus* 65
— *eberneus* 66
— *geographus* 65
— *lividus* 67
— *magus* 64
— *marmoreus* 63
— *quercinus* 67
— *striatus* 63, 64
Crassostrea echinata 26
— *gigas* 26
Crotalidae 213, 214, 237
Crotalus adamanteus 204, 206, 242,
245
— *atrox* 206, 215, 243, 249
— *durissus terrificus* 215, 240, 241
— *scutulatus* 241
— *viridis* 215
Crypthoheilus annulatus 111
Ctenidae 89
Ctenochaetus striatus 175, 176
Ctenus nigriventer 89
Cubomedusae 41
Cucumaria fraudatrix 159
— *japonica* 151
Cyanea capillata 45

Cybister 137
Cycloporus popillosus 55
Cyclostomata 161, 181
Cyprinidae 164, 178
Cyprinus carpio 177

Danaus chrisippus 142
— plexippus 135
Dasyatiformes 167
Dasyatis aspera 163
Dasymutilla klugii 109
Dendroaspis angusticeps 206, 229
— jamesoni 224
— polylepis 224, 229
— viridis 224
Dendrobates auratus 194
— histrionicus 193
— pumilio 187, 194
Dendrobatidae 186, 190
Dendryphantas noxiosus 89
Diademichthys lineatus 179
Diamphidia locusta 136
— nigro-ornata 136
Dinoflagellata 24
Dinoponera gigantea 109
Diodon hystrix 165
Diplocentridae 86, 87
Diplopoda 146, 149
Dipluridae 91
Diptera 143
Discoglossus 188
Dispholidus typus 208, 245, 246, 247
Dytiscus 137

Ectatomma tuberculatum 109
— quadridens 109
Echinodermata 151
Echinoidea 153
Echis carinatus 204, 206, 242, 244, 246
Eciton burehelli 109
Elaphe longissima 246
Elapidae 205, 208
Elasmobranchii 162
Eledone cirrosa 73
— moschata 73
Engraulis japonicus 164
Enhydrina schistosa 206, 224, 234
Enopla 56, 57
Epiactis prolifera 51
Epilachna chrysomelina 132, 137
Epinephelus fuscoguttatus 175
Eptatretus stoutii 182
Eresidae 101
Eresus niger 89, 101
Euproctis chrysoorrhoea 139
— subflava 140

Fordonia leucobalia 208
Formicoidea 127
Fugu ocellatus obscurum 171
— vermiculare 165

Gambierdiscus toxicus 31, 176
Gastropoda 62
Glicera convoluta 61
Glomeris marginata 149
Gobiodon sp. 172, 180
Gobius criniger 165
Gonionemus vertens 38
Goniopora sp. 53
Gonyaulax catenella 25, 26, 29
— excavata 25, 28
— monilata 25, 31
— polihedra 25
— tamarensis 25, 28
Gorgonaria 47
Grammistes sexlineatus 165, 178, 179
Grammistidae 178
Gymnodinium breve 25, 31
— verficum 25
Gymnothorax nudivomer 179, 180
— javanicus 175

Haliclona erina 33
— rubens 33
Halictus sexcinctus 120
Hapalochlaena maculosa 72, 74, 172
Heloderma horridum 250, 252
— suspectum 250
Helodermatidae 250
Hemachatus haemachatus 224
Hemiptera 144
Heterometrus gravimanus 87
— fulvipes 87
Hexanchus griseus 162
Holocephali 162
Holothuria impatiens 151
— lubrica 157
— vagabunda 157
Holothuroidea 156
Holotrichius innesi 145
Homolopsinae 208
Hoplosthetus atlanticus 181
Hyalomma 103
Hydroidea 38
Hydrophidae 205, 210, 234
Hydrophis elegans 235
— belcheri 235
— cyanocinctus 234
— ornatus 235
— semperi 210
Hydrozoa 38
Hyla 188
Hymenoptera 108

Ichneumonoidea 109
Insecta 107
Isectivora 260
Iridomyrmex humilis 131
Ixodes holocyclus 102
— ricinus 102, 103

Katsuwonus pelamis 164
Kyphosus vaigiensis 177

Lachesis muta 206, 215
Lampetra fluviatilis 183
Lasiodora 90
Laticauda laticauda 224
— schistorhynchus 204
— semifasciata 224, 235, 236
Latrodectus antheratus 97
— mactans tredecimguttatus 88, 97
Leiurus quinquestriatus 78
Lepidoptera 138
Lepisosteus spatula 178
Leptinotarsa decemlineata 132
Leptodactylus pentadactylus 188
Lethocerus cordofanus 144
Lethrinus miniatius 164
Lineus gesserensis 56
Liphistiomorphae 88
Lityphantes paykulliana 98
Lopha cristagalli 26
Lophogorgia sp. 47, 48
Loxosceles arizonica 88, 92
— reclusa 92, 93, 94
Lumbriconereis heteropoda 59
Lutianus bohar 164, 175
Lycosa raptoria 100
— singoriensis 88, 101
Lycosidae 89, 99
Lytta menetriesi 132

Madreporaria 53
Mammalia 257
Marthasteria glacialis 156
Mastophora gasteracanthoides 89, 99
Megachile sericans 120
Megalopyge urens 140
Meloë 132
Meloidae 132
Mertensilla caucasica 22
Metridium senile 38, 50, 51
Microbracon hebetor 109
Micrurus sp. 206
Millepora sp. 39
Modiolus sp. 26
Mollusca 62
Mugil cephalus 177
Mulloidichthys samoensis 177
Muraena helena 165, 180
Muraenidae 164
Murex sp. 68
Mycetophilidae 144
Mygalomorphae 90
Mylabris calida 132
Myriapoda 107
Myrmecaria natalensis 131
Myrmecia pyriformis 109, 130
Myrmicidae 127
Myrmeleonidae 146

Myrmica sp. 109
Mytilus sp. 26
Myxine glutinosa 181

Naja melanoleuca 224
— haje 204, 224
— naja 206, 209, 245
— — atra 219, 220, 224
— — mossambica 232
— — philippinensis 226
— — sputatrix 210
— higricolis 210, 221, 224
Naja nivea 224
— oxiana 22, 209, 222, 224, 226, 228, 245
— siamensis 223, 224, 226
Nebo hierochonticus 87
Nemertini 55
Neomys 260
Nepa cinerea 145
Nephila clavata 99
Neptunea arthritica 67
— intersculpta 67
Nereis pelagica 59
Neuroptera 145
Notechis scutatus 206, 209, 228, 245
Nudibranchia 71
Nygmia chrysoorrhoea 139
— phaeorrhoea 139

Octocorallia 47
Octopus lunulatus 72
— vulgaris 73
Odontophrynus 188
Ophiophagus hannah 209, 224
Opisthobranchia 71
Ornithorhynchus anatinus 258
Ornithodoros savignyi 102, 105
Osmia spinulosa 120
Osmylidae 145
Osteichthyes 162
Ostracion lentiginosus 179
— meleagris 178
Ostrea edulis 26
Oxynoe panamensis 71
Oxyuranus scutellatus scutellatus 206, 209, 228, 245

Paederus 132
Pagellus erythrinus 165
Palamneus gravimanus 78
Palythoa tuberculosa 51, 53
— toxica 51
Pandinus exitialis 87
Parademansia microlepidotus 228
Paranemertes peregrina 56
Paraponera clavata 109
Parasa consocia 139, 140
Parasitiformes 102
Pardachirus marmoratus 179
Paravespula sp. 109

Pelagia noctiluca 45
Pelamis platurus 210, 235, 236
Pelobates syriacus 22
Perca fluviatilis 177
Perciformes 163
Petromyzon marinus 182
Pheidole fallox 131
Philodryas offersi 246
Philantus triangulum 108, 111
Phormictopus 88
Phyllidia varicosa 71
Phyllobates aurotaenia 191
Phyllomedusa rohdei 186
— sauaegei 190
Physalaemus fuscomaculatus 73, 189
Physalia physalis 39
— utriculus 37
Pinctada maxima 26
Pisces 161
Platymeris rhadamanthus 145
Platypodia granulosa 27
Platyura 144
Plethodontidae 201
Pleurodema 188
Poecilotheria fasciata 91
Pogonomyrmex badius 109, 129
— barbatus 109, 129
— comanche 109
Pogonoperca punctata 178, 179
Podalirius quadrifasciata 120
Polistes sp. 117
Polybia chrysothorax 109
Pompiloidea 111
Pompilus sp. 111
Ponera coarctata 108
Poneridae 127
Prostoma rubrum 56
Protogekkota 203
Protogonyaulax catenella 28
Prototheria 257
Protozoa 24
Prymnesium parvum 25
Psammophis lineolatus 208
Pseudechis australis 228
— colletti 209
Pseudomyrmex 131
Pseudonaja textilis 234
Pterinochilus sp. 88, 91
Pterois antennata 164
— volitans 163, 169
Ptychodiscus brevis 31
Pyrodinium sp. 25

Rana esculenta 189
Reduviidae 145
Reptilia 203
Rhabdophis tigrinus 207
Rhinochelys 188
Rhipicephalus evertsi 105
Rhizostoma pulmo 46
Rhizostomida 41, 46

Rhynchactis howesi 51
Ropolidia revolutionalis 116
Rypticus saponaceus 178, 179

Salamandridae 185, 199
Salamandra salamandra 185, 186
Salticidae 89
Sarcopterygii 162
Sauria 251
Saxidomus giganteus 26
Scarus gibbus 175, 177
Schizothorax intermedius 178
Sciomyzidae 144
Scolopendra aral caspia 147
— cingulata 147
— moristans 147
Scorpaena guttata 167, 169
— porcus 163
— scrofa 164
Scorpaenidae 169
Scorpaeniformes 163
Scorpaenichtys marmoratus 178
Scorpiones 75
Scorpionidae 86
Scorpio maurus palmatus 79, 86
Scyphozoa 41
Scytodes thoracica 90
Sebastes norvegicus 166
Semaestomeae 41, 43
Sepia officinalis 73
Seriola anteovitata 175
Serpentes 203
Serranidae 178
Sicariidae 89, 92
Siluriformes 163
Siphonophora 38, 39
Sistrurus 215
Solenodon cubanus 260
— paradoxus 260
Solenopsis invicta 128
— richteri 128
Soricidae 260
Sphaeroides 171
Sphecoidea 111
Sphyraena barracuda 164, 171
— picuda 165
Spongia 32
Spondylus sp. 26
Squalus acanthias 163
Staphylinidae 132
Stichaeus grigorjewi 178
Stichopus japonicus 151, 158
Stoichactis gigantea 49
Stomolophus meleagris 46
Stylocheilus longicauda 71
Suberites domuncula 32, 33
Sycon ciliatum 32
Synanceidae 168
Synanceja verrucosa 164

Tabanidae 144
Tachyglossidae 257
Taricha torosa 14, 172, 186, 201
Tealia felina 51
— lofotensis 51
Telescopus fallax 208
Tetanocera elata 144
— plebia 144
Tetraodontidae 164, 171
Tetrogonurus cuveri 181
Thais sp. 67, 68
Thalassophryne dowi 167
— reticulata 164
Thamnophis elegans vagrans 207, 247
Thelotornis kirtlandi 208, 245, 246
Theria 257
Theridiidae 89, 95
Tityus serrulatus 78
Toxopneustes pileolus 153
Trachelas 101
Trachinidae 164, 168
Trachinus draco 164
Trimeresurus flavoviridis 20, 214, 239,
243, 250
— mucrosquamatus 245
Tripneustes gratilla 154
Tritonalia crinacea 68
Turbo sp. 26, 69, 70
Turbinidae 69

Upeneus arge 177
Uperoleia rugosa 189
Urolophus halleri 168

Varanidae 254
Varanus griseus 251
Vejovidae 86, 87
Vejovis spinigerus 87
Vermes 55
Verongia sp. 33
Vertebrata 161
Vespa insularis 118
Vespa mandarina 118
— orientalis 108, 109
Vespoidea 113
Vespula lewisii 118
— maculata 116
— maculifrons 116
— squamosa 109
Vipera ammodytes 242
— aspis 212
— berus 206, 243, 245
— kaznakovi 22
— lebetina 243, 245
— palaestinae 206, 242, 250
— russelli 204, 206, 245, 246
— transcaucasiana 22
— xanthina raddei 22
Viperidae 205, 210, 211, 237

Xenopus 188
Xylocopa virginica 109

Zoantharia 51
Zosimus sp. 27
Zygaena sp. 140

Список принятых сокращений	3	7.4.2. Подотряд Аранеоморфные пауки (Araneomorphae)	92
Перечень аминокислот	4	7.5. Яд клещей (Parasitiformes)	102
Предисловие	7	Глава 8. Ядовитые насекомые (Insecta) и многоножки (Myriapoda)	107
Введение	5	8.1. Токсикологическая характеристика	107
Глава 1. Общая зоотоксикология	11	8.2. Яд перепончатокрылых (Hymenoptera)	108
1.1. Токсикологическая классификация ядовитых животных. Вопросы терминологии	11	8.2.1. Наездники (Ichneumonidae)	109
1.2. Основные методы экспериментального изучения зоотоксинов	13	8.2.2. Роящиеся, или Сфекоидные, осы (Sphecoidea) и Дорожные осы (Pompilidae)	111
1.3. Медицинские аспекты зоотоксикологии	15	8.2.3. Складчатокрылые осы (Vespoidea)	113
1.4. Охрана и рациональное использование ядовитых животных	21	8.2.4. Пчелиные (Apoidea)	119
Глава 2. Ядовитые простейшие (Protozoa)	24	8.2.5. Муравьи (Formicidae)	127
2.1. Токсикологическая характеристика патогенных организмов «красного прилива»	24	8.3. Яд жуков (Coleoptera)	132
2.2. Яд динофлагеллят	27	8.3.1. Нарывниковые жуки	132
2.2.1. Сакситоксин и его аналоги	27	8.3.2. Колорадский жук	134
2.2.2. Гимберотоксины и другие токсины	31	8.3.3. Диамфидии	136
Глава 3. Ядовитые губки (Spongia)	32	8.4. Яд чешуекрылых, или бабочек (Lepidoptera)	138
3.1. Токсикологическая характеристика	32	8.5. Насекомые с ядовитым ротовым аппаратом	143
3.2. Яд губок	33	8.5.1. Отряд Двукрылые (Diptera)	143
Глава 4. Ядовитые кишечнополостные (Coelenterata)	36	8.5.2. Клопы, или полужесткокрылые (Hemiptera)	144
4.1. Токсикологическая характеристика	36	8.5.3. Сетчатокрылые (Neuroptera)	145
4.2. Яд гидроидных медуз и полипов (Hydrozoa)	38	8.6. Токсикологическая характеристика многоножек	146
4.2.1. Подкласс Гидроидные (Hydrozoa)	38	8.7. Яд многоножек	147
4.4.2. Подкласс Сифонофоры (Siphonophora)	39	8.7.1. Подкласс Губоногие (Chilopoda)	147
4.3. Яд сцифоидных медуз (Scyphozoa)	41	8.7.2. Подкласс Двунаряногие (Diplopoda)	149
4.3.1. Отряд Кубомедузы (Cubomedusae)	41	Глава 9. Ядовитые иглокожие (Echinodermata)	151
4.3.2. Отряд Дискомедузы (Semaestomeae)	43	9.1. Токсикологическая характеристика	151
4.3.3. Отряд Корнеротые медузы (Rhizostomida)	46	9.2. Яд морских ежей (Echinozoa)	153
4.4. Яд коралловых полипов (Anthozoa)	47	9.3. Яд морских звезд (Asterozoa)	155
4.4.1. Отряд Роговые кораллы (Gorgonaria)	47	9.4. Яд голотурий (Holothurozoa)	156
4.4.2. Отряд Актинии (Actinaria)	48	Глава 10. Ядовитые рыбы (Pisces) и круглоротые (Cyclostomata)	161
4.4.3. Отряд Корковые кораллы (Zootharia)	51	10.1. Токсикологическая характеристика	161
4.4.4. Отряд Мадрепоровые кораллы (Madreporaria)	53	10.2. Яд активно-ядовитых рыб	165
Глава 5. Ядовитые черви (Vermes)	55	10.2.1. Скаты-хвостоколы (Dasyatiformes)	167
5.1. Токсикологическая характеристика	55	10.2.2. Морские дракончики (Trachinidae)	168
5.2. Яд немуртин (Nemertini)	55	10.2.3. Бородавчатковые (Synanceidae)	168
5.2.1. Вооруженные немуртины (Anopla)	56	10.2.4. Скорпеновые (Scorpaenidae)	169
5.2.2. Невооруженные немуртины (Eopla)	57	10.3. Яд пассивно-ядовитых рыб	170
5.3. Яд кольчатых червей (Annelida)	59	10.3.1. Тетродотоксины	171
Глава 6. Ядовитые моллюски (Mollusca)	62	10.3.2. Сигуатера	174
6.1. Токсикологическая характеристика	62	10.3.3. Галлюциногены	177
6.2. Яд брюхоногих моллюсков (Gastropoda)	62	10.3.4. Ихтиотоксины	177
6.2.1. Активно-ядовитые брюхоногие моллюски	62	10.3.5. Ихтиокринотоксины	178
6.2.2. Пассивно-ядовитые брюхоногие моллюски	67	10.3.6. Ихтиохемотоксины	180
6.3. Яд головоногих моллюсков (Cephalopoda)	72	10.4. Яд круглоротых (Cyclostomata)	181
Глава 7. Ядовитые паукообразные (Arachnida)	75	Глава 11. Ядовитые амфибии (Amphibia)	185
7.1. Токсикологическая характеристика отряда скорпионов (Scorpiones)	75	11.1. Токсикологическая характеристика	185
7.2. Яд скорпионов	76	11.2. Яд бесхвостых амфибий (Anura)	187
7.3. Токсикологическая характеристика отряда пауков (Aranei)	88	11.2.1. Биогенные амины	188
7.4. Яд пауков	90	11.2.2. Пептиды и белки	188
7.4.1. Подотряд Мигаломорфные пауки, или пауки-птицееды в широком смысле (Megalomorphae, или Orthognatha)	90	11.2.3. Нейротоксические алкалоиды яда лягушек (Dendrobatidae)	190
		11.2.4. Кардиотоксические стероиды яда жаб (Bufonidae)	195
		11.3. Яд хвостатых амфибий (Caudata)	199
		Глава 12. Ядовитые рептилии (Reptilia)	203
		12.1. Токсикологическая характеристика	203
		12.2. Яд змей сем. Elapidae	219

12.3. Яд морских змей (Hydrophidae)	234
12.4. Яды гадюк (Viperidae) и ямкоголовых змей (Crotalidae)	237
12.5. Яд ужеобразных змей (Colubridae)	246
12.6. Природная устойчивость к змеиным ядам. Профилактика укусов змей	249
12.7. Ядовитые ящерицы (Sauria) и их яды	251
12.7.1. Семейство ядозубов (Helodermatidae)	251
12.7.2. Семейство варанов (Varanidae)	254
Глава 13. Ядовитые млекопитающие (Mammalia)	257
13.1. Яд яйцекладущих млекопитающих (Prototheria)	257
13.2. Яд живородящих млекопитающих (Theria)	259
13.2.1. Отряд Насекомоядные (Insectivora)	260
Заключение	261
Литература	268
Предметный указатель	270
Указатель латинских названий	272

Борис Николаевич Орлов, Давид Бежанович Гелашвили

ЗООТОКСИНОЛОГИЯ

(ядовитые животные и их яды)

Заведующий редакцией *А. Г. Гаврилов*. Научный редактор *И. А. Вальцева*. Редактор издательства *М. М. Пенкина*. Младшие редакторы *Н. А. Белокопытова, Е. И. Попова*. Художественный редактор *Т. А. Коленкова*. Технический редактор *Р. С. Родицева*.
Корректор *С. К. Завьялова*.

- ИБ № 4187

Изд. № Е-450. Сдано в набор 03.12.84. Подп. в печать 09.08.85. Т-11676. Формат 60×90^{1/16}.
Бум. тип. № 2. Гарнитура литературная. Печать высокая. Объем 17,5 усл. печ. л.
17,75 усл. кр.-отт. 20,22 уч.-изд. л. Тираж 12000 экз. Зак. № 546. Цена 85 коп.
Издательство «Высшая школа», 101430, Москва, ГСП-4, Неглинная ул., д. 29/14.

Великолукская городская типография управления издательств, полиграфии и книжной торговли Псковского облисполкома,
г. Великие Луки, ул. Полиграфистов, 78/12