Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Национальный исследовательский Нижегородский
государственный университет им. Н.И. Лобачевского

Д.Б. Гелашвили, А.И. Широков,
А.А. Нижегородцев, И.Н. Маркелов

ЯДОВИТЫЕ ЖИВОТНЫЕ И РАСТЕНИЯ РОССИИ И СОПРЕДЕЛЬНЫХ СТРАН

Монография

В двух томах

Том I

Под общей редакцией профессора Д.Б. Гелашвили

Нижний Новгород
Издательство Нижегородского госуниверситета
2020

УДК 591.572.5(47+57)(087.7)
ББК Е081[П857+П127.2]Рос4я43
Г 31

Р е ц е н з е н т :
чл.-корр. РАН, доктор биологических наук, проф. Г.С. Розенберг
(Институт экологии Волжского бассейна РАН, Тольятти)

Г 31 **Ядовитые животные и растения России и сопредельных стран:** монография: в 2 т. / Д.Б. Гелашвили, А.И. Широков, А.А. Нижегородцев, И.Н. Маркелов; под общ. ред. Д.Б. Гелашвили. – Нижний Новгород: Изд-во ННГУ, 2020. Т. 1. 528 с.

ISBN 987-5-91326-548-7

В книге приведены данные о важнейших ядовитых представителях фауны и флоры России и сопредельных стран. Рассмотрены вопросы экологии ядовитых животных и растений, их охраны и рационального использования. Приведены современные данные о химической природе и молекулярной структуре зоо- и фитотоксинов, механизмах их поражающего действия, мерах оказания первой помощи и применении природных токсинов в биологии и медицине.

Для специалистов и широкого круга читателей, интересующихся вопросами экотоксинологии.

Печатается по решению Ученого совета ННГУ

Подготовлено в соответствии с Планом мероприятий по реализации программы повышения конкурентоспособности ННГУ среди ведущих мировых научно-образовательных центров на 2013–2020 гг.

ISBN 987-5-91326-548-7

УДК 591.572.5(47+57)(087.7)
ББК Е081[П857+П127.2]Рос4я43

© Гелашвили Д.Б., Широков А.И., Нижегородцев А.А., Маркелов И.Н., 2020
© Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского, 2020

Ministry of Education and Science of the Russian Federation
National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod

D.B. Gelashvili, A.I. Shirokov,
A.A. Nizhegorodtsev, I.N. Markelov

VENOMOUS ANIMALS AND POISONOUS PLANTS OF RUSSIA AND NEIGHBOURING COUNTRIES

Monograph

In two volumes

Volume I

Under the general editorship of Professor D.B. Gelashvili

Nizhny Novgorod
Nizhny Novgorod State University Press
2020

UDC 591.572.5 (47+57) (087.7)
LBC E081[П857+П127.2] Рос4я43
G 31

Reviewer:
G.S. Rozenberg, Corresponding Member of the RAS, Doctor of Sciences (Biology)
(RAS Institute of Ecology of the Volga Basin, Tolyatti)

G 31 **Venomous animals and poisonous plants of Russia and neighbouring countries:** Monograph in 2 volumes / D.B. Gelashvili, A.I. Shirokov, A.A. Nizhegorodtsev, I.N. Markelov; under the general editorship of D.B. Gelashvili. – Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State University Press, 2020. Vol. 1. 528 pp.

ISBN 987-5-91326-548-7

The book contains information about the most important representatives of venomous animals and poisonous plants of Russia and neighboring countries. Issues pertaining to the ecology of venomous animals and poisonous plants, their protection and rational use are discussed. Modern data are presented on the chemical nature and the molecular structure of zoo- and phytotoxins, the mechanisms of their damaging effects, first aid and the use of natural toxins in biology and medicine.

Readership: professionals in the field and a wide range of readers interested in ecotoxiology.

Published by the decision of the UNN Academic council

Prepared in accordance with the Action plan for implementation of the program
to enhance the competitiveness of UNN among the world's leading
scientific and educational centers in 2013–2020

ISBN 987-5-91326-548-7

UDC 591.572.5 (47+57) (087.7)
LBC E081[П857+П127.2] Рос4я43

© D.B. Gelashvili, A.I. Shirokov, A.A. Nizhegorodtsev, I.N. Markelov, 2020
© Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 2020

ПРЕДИСЛОВИЕ

Изучение природных биологически активных веществ, в том числе и биотоксинов, – одно из традиционных научных направлений, на протяжении многих лет разрабатываемое на биологическом факультете Горьковского госуниверситета им. Н.И. Лобачевского (ГГУ), а ныне Институте биологии и биомедицины ННГУ. В середине прошлого века начало этому научному направлению положили почетный профессор ННГУ Н.М. Артемов и его ученик профессор Б.Н. Орлов, а в наше время оно успешно развивается их учениками и последователями. У предлагаемой вниманию читателей книги интересная предыстория. Как известно, в 1991 г. Советский Союз (СССР) как государство прекратил свое существование, но по иронии судьбы годом ранее (в 1990 г.) вышло в свет справочное пособие, написанное сотрудниками ГГУ Б.Н. Орловым, Д.Б. Гелашвили, А.К. Ибрагимовым «Ядовитые животные и растения СССР». Таким образом, это была по существу последняя возможность использовать аббревиатуру «СССР». Книга была издана большим, даже по тем временам, тиражом – 230 000 экз. – и сразу стала библиографической редкостью, но вполне доступна сегодня в Интернете и пользуется по-прежнему высоким спросом. За прошедшие почти 30 лет не только радикально изменилась геополитическая картина мира, но и появились новые данные о биологии и экологии ядовитых животных и растений, а также продуцируемых ими ядах, находящих все большее применение в научных лабораториях, медицинских клиниках, на фармацевтических предприятиях. Не сняты с повестки дня и проблемы отравлений природными ядами, особенно в связи с повышенной мобильностью населения. Все это требует актуализации сведений о природных ядах как для широкого круга читателей, так и учащейся молодежи, включая подготовку специалистов в высшей школе. Для Института биологии и биомедицины ННГУ это особенно важно, так как в 2017 г. успешно стартовала программа подготовки врачей с университетским образованием (биомедицинское направление) по медицинской биохимии, медицинской биофизике и медицинской кибернетике, для которых знания о природных ядах, механизмах их действия и методах лечения отравлений будут не лишними. Все это послужило предпосылками к появлению нового, существенно переработанного и дополненного издания – монографии «Ядовитые животные и растения России и сопредельных стран», подготовленной сотрудниками кафедры экологии и Ботанического сада ИББМ Д.Б. Гелашвили, А.И. Широковым, А.А. Нижегородцевым и И.Н. Маркеловым.

Книга, несомненно, будет полезна учащимся, специалистам и всем интересующимся природными ядами и их продуцентами.

Е.В. Чупрунов,
научный руководитель Нижегородского государственного
университета им. Н.И. Лобачевского,
доктор физ.-мат. наук, профессор

ОТ АВТОРОВ

Научно-технический прогресс возможен только при рациональном использовании богатейших природных ресурсов страны. Одним из аспектов этой проблемы является изучение и научно обоснованное применение ядовитых животных и растений как источников природных биологически активных веществ. Как известно, ядовитость – универсальное и широко распространенное явление в живой природе. Среди животных организмов ядовитые формы встречаются практически во всех таксонах. Ядовиты очень многие растения. Однако биологическая ядовитость имеет относительный характер, поэтому в книге сделана попытка рассматривать ядовитость не только в традиционном практическом смысле, но и раскрыть ее эволюционную, систематическую и экологическую значимость. Так, у некоторых представителей растительного и животного мира ядовитыми являются не сами взрослые организмы, а лишь продукты размножения – икра и семена. При этом проявляется общая тенденция защиты самой уязвимой части популяции, обеспечивающей ее воспроизводство.

Традиционно, особенно в научно-популярной литературе, большинство ядовитых представителей фауны и флоры рассматриваются как бесспорно вредные, а борьба с ними – в качестве основной меры профилактики отравлений. В этой книге, напротив, проводится мысль о сохранении генофонда этой своеобразной группы организмов как полезного ресурса биосферы и необходимого компонента ее существования. Поэтому обращается внимание и на то, что целый ряд ядовитых животных и растений относится к редким и исчезающим видам и нуждается в охране и воспроизводстве.

В то же время учитывается, что многие яды животных и растений (зоо- и фитотоксины) обладают высокой токсичностью и представляют реальную опасность для человека, сельскохозяйственных и домашних животных. Это обстоятельство ставит на повестку дня вопрос разработки надежных лечебных и профилактических мер борьбы с отравлениями зоо- и фитотоксинами, проведения широкой разъяснительной работы среди населения, особенно детей.

Поэтому совершенно очевидно, что при современном рассмотрении проблемы ядовитости необходим комплексный подход, когда зооботанические сведения должны рассматриваться с позиций общей биологии и экологии, токсикологии, токсинологии, медицины и т.д.

В настоящее время имеется достаточно обширная литература о ядовитых представителях отечественной фауны и флоры, продуцируемых ими токсинах и механизмах поражающего действия. Большинство из этих источников издано в середине и в конце XX века и отражают уровень знаний, достигнутый учеными

и специалистами Советского Союза на тот период. К числу таких книг относится и справочное пособие Б.Н. Орлова, Д.Б. Гелашвили и А.К. Ибрагимова «Ядовитые животные и растения СССР», вышедшее в 1990 г., доброжелательно встреченное специалистами и широким кругом читателей. Книга давно уже стала библиографической редкостью, однако на просторах Интернета остается активно востребованной. К сожалению, время неумолимо как к людям, так и к фактам; кроме того, научный прогресс внес значительные коррективы в существующие представления о природных ядах. Несомненно, что специалистов биологических, ветеринарных и медицинских специальностей, подготавливаемых в системе высшей школы, необходимо вооружить сведениями о ядовитых животных и растениях нашей страны. Поэтому объединение в одной монографии данных о наиболее важных ядовитых животных и растениях России должно не только облегчить изучение этого вопроса, но и оказаться полезным в дальнейшей практической деятельности. Принимая во внимание неразрывность исторических, культурных и научных связей и традиций, объединяющих страны бывшего СССР, авторы сочли возможным и необходимым отразить это как в названии книги, так и в ее содержании. С учетом накопленных после 1990 г. новых данных о биологии и экологии ядовитых животных и растений, а также продуцируемых ими ядах, структура и материалы, использованные в этой книге, подверглись коренной переработке. Так, например, в отдельном разделе рассмотрены сведения о вредоносном «цветении» воды морей и континентальных водных объектов. В то же время в книге не рассматриваются ядовитые грибы, что, во-первых, неизбежно привело бы к значительному увеличению ее объема, а во-вторых, стало неактуальным в связи с выходом в свет в 2017 г. фундаментальной сводки М.В. Вишневского «Ядовитые грибы России», доступной отечественному читателю. Из этих же соображений в книгу не включены яды микробного происхождения, также имеющие обширную современную литературу.

В монографии отражено современное состояние вопроса о ядовитых животных и растениях, описано строение их ядопродуцирующих органов и тканей, приведены химическая структура зоо- и фитотоксинов и молекулярные механизмы их поражающего действия. Большое внимание уделяется профилактике отравлений и мерам оказания первой помощи. Важное значение придается охране и рациональному использованию ядовитых животных и растений в нашей стране. Приведены сведения о практическом применении зоо- и фитотоксинов и препаратов на их основе в медицине.

Рисунки, схемы, таблицы, иллюстрирующие внешний вид ядовитых животных и растений, строение ядовитых органов, химическую структуру токсинов, служат для облегчения восприятия и пользования приведенным материалом. Кроме того, монография содержит указатели терминов, указатели названий ядовитых животных и растений на русском и латинском языках, список основной литературы.

Авторы считают своим приятным долгом выразить искреннюю благодарность сотрудникам Института биологии и биомедицины ННГУ (ИББМ) и Ботанического сада ИББМ за постоянную и дружескую помощь при написании этой книги.

В книге отдан приоритет сведениям, отражающим современное состояние вопроса по экспериментальному изучению биотоксинов и их продуцентов. Авторы считают своим долгом подчеркнуть, что без огромного труда многочисленных отечественных и зарубежных ученых – зоологов, ботаников, токсикологов, биохимиков, врачей и других специалистов – написание монографии было бы невозможно.

Эта книга, как и любая другая, не лишена недостатков. Отдавая себе в этом отчет, авторы с благодарностью примут все замечания и предложения, направленные на улучшение ее содержания и структуры.

Авторы

Том I

ЯДОВИТЫЕ ЖИВОТНЫЕ



Смерть Клеопатры (Д. Бенцура, 1911)

Глава 1

ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯДОВИТЫХ ЖИВОТНЫХ

1.1. ВВЕДЕНИЕ В ЗООТОКСИНОЛОГИЮ

Среди животных, обитающих в нашей стране, имеется немало видов, которые принято называть ядовитыми. Чаще всего понятие ядовитости ассоциируется с той потенциальной опасностью, которую они несут человеку. Однако ядовитость как универсальное и интереснейшее явление в живой природе надо рассматривать значительно шире, поскольку природные яды – один из важнейших факторов в борьбе за существование на разных этапах эволюционного процесса.

Технический и культурный прогресс, достигнутый во второй половине XX века, создал предпосылки для возникновения новых наук и обособления из биологии и медицины ряда специальных дисциплин. Среди них укажем на *токсинологию*[1], изучающую природные яды (животного, растительного и микробного происхождения), а также их химическую природу и механизмы токсического действия на организм человека и животных (Гелашвили и др., 2015). В круг задач токсинологии входят также изучение особенностей биологии и экологии ядопродуцирующих организмов, исследование ядов как химических факторов эволюции, использование природных токсинов в фундаментальных исследованиях в биологии и медицине, а также вопросы их практического применения. Исторически природные яды были вначале предметом *токсикологии* (от греч. ηοξικορ – яд и λογορ – наука, то есть ηοξικολογία – наука о ядах) – науки, изучающей ядовитые (токсичные) вещества, потенциальную опасность их воздействия на организмы, механизмы токсического действия, а также методы диагностики, профилактики и лечения развивающихся вследствие такого воздействия заболеваний. Возраст современной токсикологии насчитывает более 100 лет, она включает в себя токсикологию медицинскую, промышленную, пищевую, военную и др. По мере накопления фактических данных о природных ядах возникла необходимость качественного переосмысления этого материала. Стало очевидно, что раскрытие механизмов действия природных ядов должно базироваться на понимании биологических особенностей ядопродуцирующих организмов. С другой стороны, прогресс в этой области невозможен без достижений биоорганической химии, успехи которой позволили установить молекулярную структуру многих биотоксинов. Как и все новые науки, токсинология является по своей сущности междисциплинарной. Возникшая на стыке таких экспериментальных и теоретических дисциплин как молекулярная биология, зоология, ботаника, экология, физиология, биохимия, патофизиология, токсикология и фармакология, токсинология развивается

[1] От *токсин* – из интернациональной научной лексики, восходящей к *токсикон* (греч.) – яд и *логия* (греч.) – учение.

присущим ей путем, обобщая опыт смежных с ней дисциплин и в то же время обогащая их.

Выявление закономерностей и специфических черт в организации и развитии живой природы – задача, последовательно решаемая биологией на протяжении всей истории ее существования. Каждый конкретно-исторический период развития биологии ставил перед учеными свои проблемы, возникающие из суммы накопленных знаний как в самой биологии, так и в смежных науках. С этой точки зрения ядовитость как свойство живой материи с древнейших 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 которыми веками работали ученые в разных странах.

Яды, вырабатываемые живыми организмами, служат химическими факторами, участвующими в межвидовых, или *аллелохимических взаимодействиях* (Whittaker, Feeny, 1971). Примеры использования химических веществ для защиты и нападения встречаются как среди животных, так и среди растений. Вещества, участвующие в аллелохимических взаимодействиях и приносящие пользу организму-продуценту, называют алломонами[2]. К их числу относятся яды, вырабатываемые животными – *зоотоксины*[3] и растениями – *фитотоксины*[4].

Зоотоксины как химические факторы межвидовых взаимоотношений занимают особое место среди алломонов, поскольку, в конечном счете, служат для убийства хищника или жертвы. Различия заключаются только в характере использования яда – как орудия защиты или нападения. Но даже в случае агрессии зоотоксины применяются только для добычи пищи, бесцельное убийство не свойственно животным.

Многие ядовитые организмы являются источником повышенной опасности для человека, в то же время целый ряд из них обладают ядами с удивительными свойствами, применение которых в научных лабораториях и клиниках уже принесло пользу.

Становление токсинологии как самостоятельной научной дисциплины относится к настоящему времени, но своими корнями она уходит в глубокую древность. В мифологии и исторических хрониках[5] нашел свое отражение многовековой опыт общения людей с ядовитыми животными и растениями. Не случайно эмблема медицины – чаша, обвитая змеей Эскулапа. Змееполонство в Древней Греции нашло воплощение в античных скульптурах, изображавших богов вместе со змеями, например бога врачевания Эскулапа, богини здоровья Гигиеи, богини мудрости Афины. Большой вклад в учение о ядовитых животных и их ядах сделали ученые Востока, и в первую очередь гениальный ученый и врач-энциклопедист Авиценна (980–1037). На протяжении шестисот лет, вплоть до XVIII в., его замечательный труд «Канон врачебной науки» считался основным пособием для вра-

[2] К алломонам относят: 1) отпугивающие вещества; 2) вещества, прикрывающие бегство; 3) супрессоры (антибиотики); 4) яды; 5) индукторы (вызывающие образование каллусов и пр.); 6) противоядия; 7) приманки (Whittaker, Feeny, 1971).

[3] Составной частью токсинологии является зоотоксинология, фактические получившая «права гражданства» (Орлов, Гелашвили, 1985; Гелашвили и др., 2015).

[4] Как уже указывалось, яды грибов и микроорганизмов в этой книге не рассматриваются.

[5] На заставке к тому I «Ядовитые животные» помещена картина «Смерть Клеопатры» (*Клеопа́тры* VII Филопа́тор, последней царицы эллинистического Египта из македонской династии Птолемеев (Лагидов), 69–30 гг. до н.э.), которая, по одной из версий, покончила жизнь самоубийством, позволив укусить себя ядовитой змее (возможно кобре).

чей Европы. «Канон» Авиценны – энциклопедия медицинской науки, поставивший 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 организмах, их ядах и методах лечения отравлений[6]. Другой фундаментальный труд принадлежит последователю Авиценны – Зануддину Абу Ибрахим Джурджани, который в 1100 г. написал сочинение «Сокровище Хорезмшаха». Одна из книг этого многотомного труда также посвящена укусам ядовитых животных[7].

Оживление всех сторон общественной жизни, наступившее в эпоху Возрождения, коснулось и исследований природных ядов. В XVI в. в Антверпене выходит книга Гревина (J. Grévin) «Deux livers des venins» (1568). В 1767 г. итальянский ученый Ф. Фонтана (F. Fontana) публикует в Лукке свой труд о яде гадюк «Ricerche filosopfishe sopra il veleno della Vipera», в котором приводит микроскопическое описание строения ядовитой железы змеи и ядовитых зубов. В 1768 г. венский врач Й.Н. Лауренти (Laurenti) представляет в качестве докторской диссертации свой труд по герпетологии[8] «Specimen Medicum, Exhibens Synopsin Reptilium Emendatam cum Experimentis circa Venena» («Образец медицины, представляющий сжатый и исправленный перечень пресмыкающихся, с опытами относительно ядов и противоядий австрийских пресмыкающихся»). Эта книга – первая система земноводных и пресмыкающихся, предложенная после «Системы природы» К. Линнея (1758). В XIX в. увеличивается число работ по изучению ядовитых животных и их ядов. Русский морской врач П.Н. Савченко, совершивший в 1877 г. кругосветное путешествие на корабле «Гайдамак», собрал большой материал по отравлениям морскими животными, и в 1886 г. был издан его «Атлас ядовитых рыб с описанием их вида, действия яда на организм человека и указанием противоядий». П.Н. Савченко один из первых дал научное описание отравления рыбой фугу (Tetraodon). В 1888 г. австрийский врач Терч (F. Terch) публикует свои наблюдения о лечении ревматических заболеваний пчелоужалениями. Во Франции плодотворно работают микробиолог А. Кальметт (A. Calmette), создавший первую противозмеиную сыворотку, и супруги Мари и Цезарь Физали (M. Phisalix, C. Phisalix). В 1922 г. М. Физали издает в Париже фундаментальное двухтомное руководство по ядовитым животным и их ядам «Animaux venimeux et venins». Нужно сказать, что изучение ядовитых животных и их ядов шло «рука об руку» с развитием общей токсикологии, и ветеринарной в частности. В Европе создателем экспериментальной токсикологии является М. Орфила – декан медицинского факультета Парижского университета, первопроходец в области судебной токсикологии и основатель токсикологии как науки. Ветеринарная токсикология была представлена во Франции Ш. Корневеном, в Германии – К. Даманом, в Англии – Г. Лэндером. Из русских токсикологов следует указать Е.В. Пеликана (1824–1884) – основоположника научно-экспериментального направления в ток-

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

[7] Перфильев П.П., Баркаган З.С. К истории изучении ядовитых животных // Труды Института истории естествознания и техники АН СССР (история биол. наук). М.–Л., 1957. Т. 16. Вып. 3.

[8] П.В. Терентьев (1961) указывает, что действительным автором этой работы был студент Винтрель, продавший Лауренти свою рукопись. Тем не менее традиционно считается, что работа Лауренти – первый научный труд по герпетологии – науке о пресмыкающихся и земноводных.

сикологии. Он вошел в историю как «отец русской токсикологии» и являлся редактором первого перевода на русский язык «Руководства по токсикологии», написанного известным французским токсикологом А. Рабюто, учеником М. Орфилы. Автором оригинального отечественного «Учебника токсикологии» был проф. Д.П. Косоротов (1856–1920).

Не представляется возможным даже простое перечисление наиболее крупных работ по природным токсинам, появившихся в XX–XXI вв.

Большой вклад в развитие зоотоксинологии внесли отечественные ученые. Упомянем книгу русского зоолога И.К. Тарнани «Наши ядовитые животные (биология, вред и меры борьбы)», изданную в 1907 г. в Санкт-Петербурге, в которой впервые было предложено делить ядовитых животных на активно-ядовитых (или ядоносных) и пассивно-ядовитых. Однако основоположником систематических исследований ядовитых животных в нашей стране является ученый с мировым именем, блестящий зоолог и паразитолог академик Евгений Никанорович Павловский (1884–1965). Сразу же после революции Е.Н. 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. Е.Н. Павловский за 8 месяцев написал второй том, который вышел в 1927 г. под названием «Die Gifttiere and ihre Gifkeit» и сразу же завоевал всеобщее признание. В этой книге он заложил основы учения о ядовитых животных и обосновал принципы их классификации. В дальнейшем им был написан целый ряд книг о ядовитых животных Советского Союза и сопредельных стран (Павловский, 1931; 1950; 1963). Работы Е.Н. Павловского в этом направлении продолжили его ученики и последователи. Значительный вклад в развитие идей своего учителя в 50–60-х годах прошлого века внес чл.-корр. АМН СССР проф. Ф.Ф. Талызин, который в основном посвятил свои исследования выяснению механизмов действия на организм ядов змей и разработке противозмеиных сывороток. Ф.Ф. Талызин был также прекрасным популяризатором науки о ядовитых животных суши и моря. Следует сказать о трудах ленинградского проф. С.В. Пигулевского, который выпустил двухтомную монографию о ядовитых позвоночных и беспозвоночных животных (1966 г. – 1-й том; 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 механизмах их действия, то они подверглись коренному пересмотру.

Во второй половине XX века в СССР работало большое число биологов, зоологов, герпетологов, токсикологов, химиков-биооргаников, успешно разрабатывавших различные направления зоотоксинологии и герпетологии: Мариковский (1956; 1977), Захаров (1960), Алескер (1964), Исхаки, Жаворонков (1968), Вальцева (1969), Сахибов и др. (1972), Баркаган (1977), Султанов (1972; 1977), Орлов, Вальцева (1977), Орлов и др. (1978; 1979; 1980; 1981; 1990), Бердыева (1972; 1974), Щербак, Щербань (1980), Гурин, Ажгихин (1981), Каменская (1982), Орлов, Гелашвили (1985), Эргашев (1990), Крылов (1995), Шляхтин и др. (2005), Крылов и др. (2007), Хомутов, Персанов (2011), Просвиров (2007), Гиоян и др. (2008), Бакиев и др. (2009; 2015), Романова, Гелашвили (2012), Гелашвили и др. (2015) и многие другие.

Существенный вклад в развитие зоотоксинологии в нашей стране внесли сотрудники кафедры физиологии Горьковского (Нижегородского) государственного университета им. Н.И. Лобачевского под руководством проф. Н.М. Артемова, который предложил рассматривать пчелиный яд как модификатор синаптической передачи в нервной системе. О том, что пчелиный яд может прерывать передачу возбуждения в синапсах, свидетельствует и первая публикация на эту тему: «Об атропиноподобном действии пчелиного яда» (Артемов, 1939). Результатом дальнейших целенаправленных исследований стала монография Н.М. Артемова «Пчелиный яд, физиологические свойства и терапевтическое применение» (1941). Н.М. Артемов руководил кафедрой физиологии человека и животных Горьковского госуниверситета с 1943 по 1976 г., им создана отечественная школа зоотоксинологии, из которой вышли известные ученые, ставшие докторами наук и уже сами создавшие научные коллективы: Б.Н. Орлов, Ш.М. Омаров, Н.В. Корнева, Д.Б. Гелашвили, В.Н. Крылов, А.Е. Хомутов, А.С. Корягин, Е.Б. Романова, А.В. Дерюгина, Н.Н. Асафова, С.Б. Парин, В.В. Ягин.

Важной вехой в исследовании зоотоксинов в нашей стране являются работы, начатые в 80-е годы прошлого века в Институте биоорганической химии им. академика М.М. Шемякина АН СССР[9] под руководством академика Ю.А. Овчинникова и продолженные его учениками и последователями (В.Ф. Быстровым, В.Т. Ивановым, Е.В. Гришиным, В.И. Цетлиным, С.А. Козловым, А.А. Василевским и др.). В ИБХ РАН проведены систематические исследования на мировом уровне токсических компонентов ядов пауков, скорпионов, муравьев, змей и других животных (более 50 видов, в которых было идентифицировано более 150 различных токсинов, из них 136 выделено и охарактеризовано впервые), разработаны общие подходы для их идентификации, выделения и структурного анализа. Сформулированы общие принципы использования нейротоксинов в качестве инструментов для исследования рецепторных компонентов мембраны нервной клетки.

Еще в конце XX века во всем мире по различным аспектам зоотоксинологии публиковалось около 10 000 экспериментальных и клинических работ в год, число которых в разы возросло в наше время. Это, прежде всего, свидетельствует о большом интересе ученых разных стран к ядовитым животным и их ядам.

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.

1.2. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВИТЫХ ЖИВОТНЫХ

Всех ядовитых животных можно разделить на две большие группы: первично-ядовитых и вторично-ядовитых. 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.

[9] Ныне Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ РАН).

К *вторично-ядовитым* относят животных, аккумулирующих экзогенные яды и проявляющих токсичность только при приеме в пищу. Примером могут служить моллюски и рыбы, накапливающие в своем теле яд некоторых динофлагеллат, насекомые, питающиеся на ядовитых растениях, 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 аппарат таких животных имеет ядовитую железу с выводным протоком и ранящее приспособление: зубы у змей, жало у насекомых, колючки и шипы у рыб. В деталях строение ядовитого аппарата может варьировать, однако для всех вооруженных насекомых характерно наличие ранящего аппарата, позволяющего вводить ядовитый секрет в тело жертвы парентерально, то есть минуя пищеварительный тракт. Такой способ введения яда следует признать наиболее эффективным для ядопродуцирующего 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, моллюсков, насекомых. Таким образом, токсинологическая классификация ядовитых животных может быть представлена приведенной на рис. 1.1 схемой.



Рис. 1.1. Токсинологическая классификация ядовитых животных (Орлов, Гелашвили, 1985)

Пассивно-ядовитые и вторично-ядовитые животные представляют опасность только при попадании в пищеварительный канал, однако существенным различи-

ем между ними является постоянство ядовитости (видовой признак) для первых и ее спорадический характер – для вторых.

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, то есть способные в минимальных количествах вызывать тяжелые нарушения жизнедеятельности (отравление) или гибель животного. 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 и т.д.) либо особенности его физиологического или фармакологического эффекта (нейротоксины, цитотоксины, кардиотоксины).

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

1.3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЗООТОКСИНОВ И ОРГАНИЗМА

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. Базовые характеристики зоотоксинов можно получить при изучении их токсикометрии, токсикокинетики и токсикодинамики.

Токсикометрия[10]**.** 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. Действие веществ, приводящее к нарушению функций биологических систем, называется *токсическим действием*. В основе токсического действия лежит взаимодействие вещества с биологическим объектом на молекулярном уровне. Химизм взаимодействия токсиканта и биологического объекта на молекулярном уровне называ-

[10] Токсикометрия (toxicometry) – совокупность приемов количественной оценки токсичности веществ.

ется *механизмом токсического действия*. Следствием токсического действия веществ на биологические системы является развитие *токсического процесса*, под которым понимается формирование и развитие реакций биосистемы на действие токсиканта, приводящих к ее повреждению (то есть нарушению ее функций, жизнеспособности) или гибели. Важнейшим элементом любого токсикологического исследования является изучение характеристик, закономерностей формирования токсического процесса. Поэтому можно сказать, что токсикология – это наука о токсическом процессе. Механизмы формирования и развития токсического процесса, его качественные и количественные характеристики прежде всего определяются строением вещества и его действующей дозой.

Токсичность[11]. Одним из основных количественных параметров, отражающих биологическую активность зоотоксинов, является токсичность, которая проявляется и может быть изучена только в процессе взаимодействия химического вещества и биологических систем (клетки, изолированного органа, организма, популяции). В современных токсикологии и фармакологии токсичность принято выражать в величинах, кратных *средней смертельной дозе* (DL_{50}), то есть 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 токсинологических 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 *мышиными единицами* (м.е.) – количеством вещества, которое необходимо, чтобы убить мышь массой 20 г в течение 20 мин. Обычно активность экстракта выражают в количестве м.е., содержащихся в 1 мг продукта. Например, активность тарихатоксина 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 токсичности цианистого калия и не превышает 1000 мкг/кг (табл. 1.1). Отсюда понятен тот интерес, который проявляется к зоотоксинам как к потенциальным боевым отравляющим веществам.

Таблица 1.1

Сравнительная токсичность различных ядов (Орлов, Гелашвили, 1985)

Яд (токсин) и источник его получения	DL_{50}, мыши, мкг/кг
Цианид калия (синтетический)	10000
Мускарин (алкалоид мухоморов)	1000
Зоман (боевое отравляющее вещество)	100
Нейротоксин яда кобры (*Naja oxiana*)	75

[11] Токсичность (toxicity) – свойство химических веществ проявлять повреждающее или летальное действие на живые организмы.

Окончание табл. 1.1

Нейротоксин яда скорпиона (*Androctonus australis*)	9
Тетродотоксин рыбы фугу (*Tetraodon*)	8
Сакситоксин (динофлагеллаты *Gonyaulax* sp.)	8
Батрахотоксин (кожный яд амфибий *Phyllobates* sp.)	2
Тайпоксин яда змеи *Oxyuranus scutellatus*	2
Палитоксин кишечнополостных (*Palythoa* sp.)	0.15
Тетанотоксин (бактерии)	0.001
Ботулотоксин (бактерии)	0.0003

Токсикокинетика[12]. С позиций токсикокинетики организм представляет собой сложную систему, состоящую из большого числа компартментов (кровь, ткани, внеклеточная жидкость, внутриклеточное содержимое и т.д.) с различными свойствами, отделенных друг от друга биологическими барьерами. В ходе поступления, распределения, выведения вещества осуществляются процессы его растворения, диффузии, конвекции в жидких средах, осмоса, фильтрации через биологические барьеры. К числу барьеров относятся клеточные и внутриклеточные мембраны, гистогематические барьеры (например гематоэнцефалический), покровные ткани (кожа, слизистые оболочки). Кинетика веществ в организме – это, по сути, преодоление ими биологических барьеров и распределение между компартментами.

Конкретные характеристики токсикокинетики определяются как свойствами самого вещества, так и структурно-функциональными особенностями организма. Важнейшими характеристиками вещества, влияющими на его токсикокинетические параметры, являются:

– коэффициент распределения в системе масло/вода – определяет способность накапливаться в соответствующей среде: жирорастворимые – в липидах; водорастворимые – в воде;

– размер молекулы – влияет на способность диффундировать в среде и проникать через поры биологических мембран и барьеров;

– константа диссоциации – определяет относительную часть молекул токсиканта, диссоциировавших в условиях внутренней среды организма, то есть соотношение молекул, находящихся в ионизированной и неионизированной формах. Диссоциировавшие молекулы (ионы) плохо проникают через ионные каналы и не проникают через липидные барьеры;

– химические свойства – определяют сродство токсиканта к химическим и биохимическим элементам клеток, тканей и органов.

Токсикокинетика зоотоксинов изучает закономерности всасывания, распределения, метаболизма и выведения токсинов из организма. При оценке токсичности зоотоксинов важное значение приобретают пути их введения в организм. Суще-

[12] Токсикокинетика (от *токсико*... и греч. kinetikos – приводящий в движение, движущий) – раздел токсикологии, в рамках которого изучаются закономерности резорбции, распределения, биотрансформации ксенобиотиков в организме и их элиминации. Токсикокинетика отвечает на вопрос: «Что организм делает с ядом?».

ствующие 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 системы. Скорость дренирования яда во многом определяет быстроту развития токсического эффекта. Для изучения токсикокинетики 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 обусловливает биологическую резистентность некоторых животных к зоотоксинам. В последнее время в крови некоторых грызунов были обнаружены белковые факторы, инактивирующие геморрагическое действие змеиных ядов.

При выведении 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.

Токсикодинамика[13]. *Токсикодинамика* зоотоксинов изучает наиболее типичные эффекты этих веществ, локализацию и механизмы действия. Действие зоотоксинов может носить местный и резорбтивный[14] характер. И в том и в другом случае зоотоксины оказывают прямое и рефлекторное влияние. Действие зоотоксинов, развивающееся в месте их первичного воздействия, называется *местным.* В зависимости от химической природы ядов местное действие может быть сильным (яды кишечнополостных, гадюк, гремучников, жалоносных перепончатокрылых и др.); в тяжелых случаях – приводящим к некрозу (омертвению) пораженной ткани. В других случаях превалируют общие симптомы отравления, развивающиеся после всасывания яда из первичного депо (яды элапид, каракурта и др.). Нуж-

[13] Токсикодинамика (от *токсико*… и греч... dynamis – *сила*) – раздел токсикологии об эффектах, возникающих в организме под влиянием яда. Токсикодинамика занимается изучением механизмов, лежащих в основе токсического действия различных химических веществ, закономерностей формирования токсического процесса, его проявлений, влиянием яда. Токсикодинамика отвечает на вопрос: «Что яд делает с организмом?».

[14] Resorbeo (лат.) – поглощать.

но 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 – обнаруживают рецепторы токсинов в сложных биосистемах. Это позволяет не только понять патогенез[15] отравления, но и использовать зоотоксины для выделения и характеристики этих рецепторных структур. Яркие примеры такого применения зоотоксинов – характеристика холинорецептора с помощью нейротоксинов змеиных 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, то есть 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 [T] соединяется с одним рецептором [P] (при избытке токсина), образование комплекса «токсин – рецептор» [TP] описывается уравнением

$$[\mathrm{T}] + [\mathrm{P}] \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} [\mathrm{TP}],$$

где k_1 – константа скорости образования комплекса [TP]; k_{-1} – константа скорости диссоциации этого комплекса. Отношение констант прямой и обратной реакций $k_1/k_{-1} = K_с$ называют константой сродства, а обратную ей величину – константой диссоциации $K_д$. Численно $K_д$ равна концентрации вещества, дающего 50% эффекта, и может быть найдена по графику зависимости «доза – эффект». Нетрудно

[15] Pathos (греч.) – страдание, genesis (греч.) – происхождение.

видеть, что чем меньше значение $K_д$, тем выше сродство токсина к данному рецептору[16].

Высокая поражающая способность большинства ядов животного происхождения связана с присутствием в их составе токсинов, характеризующихся высокой специфичностью действия на определенные 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, неэнзиматические 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, то есть чужеродными веществами. В этом случае, по выражению М. 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: алгогенного (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 (мышах, 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.

[16] $K_д$ – аналогична константе Михаэлиса (K_m), характеризующей диссоциацию комплекса «фермент – субстрат» при описании кинетики обратимых ферментативных реакций.

При оценке токсичности зоотоксинов важное значение приобретает их путь введения (попадания) в организм. В естественных условиях пути введения определяются особенностями биологии ядообразующего организма и химической природой токсинов. Как правило, *белковые токсины* (змей, насекомых, паукообразных) вводятся с помощью вооруженного ядовитого аппарата парентерально, так как многие из них разрушаются ферментами пищеварительного тракта. Напротив, *токсины небелковой природы* эффективны и при поступлении внутрь (токсические алкалоиды амфибий, токсины некоторых рыб, моллюсков). Некоторые животные, защищаясь, разбрызгивают свои яды в виде аэрозоля, например жук-бомбардир. Эффективность такого воздействия зависит во многом от состояния покровов жертвы и локальной концентрации токсического вещества.

Попавший в организм яд распределяется весьма неравномерно. Существенное влияние на распределение токсичных соединений оказывают биологические барьеры, к которым относят стенки капилляров, клеточные (плазматические) мембраны, гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. При укусах и ужалениях в месте инокуляции яда образуется *первичное депо яда*, из которого происходит поступление токсинов в лимфатическую и кровеносную системы. Скорость дренирования яда во многом определяет быстроту развития токсического эффекта. Большинство зоотоксинов подвергается в организме биотрансформации, многие аспекты которой изучены еще недостаточно. Биотрансформация в определенной степени обусловливает биологическую устойчивость ряда животных к зоотоксинам. Так, в крови некоторых грызунов обнаружены белковые факторы, инактивирующие геморрагическое действие змеиных ядов. При детоксикации и выведении зоотоксинов из организма основная нагрузка приходится на печень и почки – отсюда широкая распространенность поражения этих органов при отравлении. Частично зоотоксины могут выводиться и другими путями, например через кожу или с молоком кормящей матери, что также необходимо учитывать.

1.4. МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЗООТОКСИНОЛОГИИ

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 международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (англ. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)[17] в класс «V01-Y98. Внешние причины заболеваемости и смертности», подраздел «X20-X29. Контакт с ядовитыми животными и растениями» включены болезни, вызываемые химическими веществами (ядами), выделяемыми

[17] Документ, используемый как ведущая статистическая и классификационная основа в здравоохранении (МКБ). Периодически (раз в десять лет) пересматривается под руководством ВОЗ. МКБ является нормативным документом, обеспечивающим единство методических подходов и международную сопоставимость материалов. В настоящее время действует Международная классификация болезней Десятого пересмотра (МКБ-10, ICD-10).

через зубы, волоски, иглы, щупальца и другой аппарат животных для выброса, в том числе:

X20. Контакт с ядовитыми змеями и ящерицами (коброй, гюрзой, эфой, щитомордником, гадюкой, ядозубом, мамбой, гремучей змеей, морской змеей).
X21. Контакт с ядовитыми пауками (пауком «черная вдова», тарантулом).
X22. Контакт со скорпионом.
X23. Контакт с шершнями, осами и пчелами (с осой «желтый жакет» – yellow jacket).
X24. Контакт с многоножками и ядовитыми тысяченожками (тропическими).
X25. Контакт с другими уточненными ядовитыми членистоногими (муравьями, гусеницами).
X26. Контакт с ядовитыми морскими животными и растениями (коралловыми полипами, медузами, анемонами, морскими огурцами, ежами).
X27. Контакт с другими уточненными ядовитыми животными.
X28. Контакт с другими уточненными ядовитыми растениями (попадание ядовитых веществ или токсинов через кожу при уколе колючками, иглами или другими путями).
X29. Контакт с неуточненными ядовитыми растениями и животными.

Клиническая картина отравлений, вызываемых различными ядовитыми животными, существенно отличается 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, патогенетического и специфического антидотного. 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 антидотами 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. 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 неспецифической 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 зоотоксинологии – использование целебных свойств зоотоксинов. В связи с этим нелишним будет вспомнить слова выдающе-

гося врача XV века, химика, основоположника ятрохимии[18] Теофраста Бомбаста фон Гогенгейма (Парацельса). В своей оправдательной речи, сказанной по поводу обвинения в отравлении больных ядами (солями металлов, которые он применял в качестве лекарств), Парацельс произнес: «Все есть яд. Ничто не лишено ядовитости. И только доза отличает яд от лекарства». 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. 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 $K = DL_{50}/ED_{50}$, то есть отношением 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», «Унгапивен» 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 яды змей фауны бывшего СССР (гюрзы, щитомордника, эфы) вполне пригодны для диагностических целей.

Изучение молекулярных основ эволюционной «гонки вооружений» имеет не только фундаментальное значение. В настоящее время созданы так называемые «дизайнерские» молекулы, представляющие собой модифицированные аналоги природных нейротоксинов с заданными свойствами, которые станут эффективными молекулярными «инструментами» исследования структуры и функций нервной системы. Создание высокоселективных и видоспецифичных молекулярных «инструментов» позволит осуществить прорыв в создании инсектицидов нового поколения. Реалиями сегодняшнего дня становятся успехи биоинженерии по внедрению в геном растений инсектотоксинов, которые будут эффективно бороться с насекомыми-вредителями. Такие высокоселективные инсектотоксины будут оказывать адресное воздействие на вредителей и практически не затрагивать полезных насекомых (например пчел). Наконец, высокоселективные нейротоксины являются первым шагом к созданию молекулярных соединений, необходимых для лечения заболеваний, связанных с дисфункцией ионных каналов (каналопатиями). Именно каналопатии являются причиной многих неврологических и психических расстройств, а также патологии скелетной и сердечной мускулатуры.

Другим важным аспектом является моделирование некоторых патологических состояний с помощью зоотоксинов, основанное на выявлении специфического

[18] Ятрохимия, устар. *иатрохимия* (от др.-греч. ἰατρός – врач), – рациональное направление алхимии XVI–XVII веков, стремившееся поставить химию на службу медицине и ставившее своей главной целью приготовление лекарств.

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.

1.5. ОХРАНА И РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЯДОВИТЫХ ЖИВОТНЫХ

Общее число выделенных и описанных видов животных превышает один миллион, тогда как количество ныне живущих видов, по разным оценкам, составляет от 5 до 10 миллионов. Несмотря на эти астрономические цифры, именно в наше время происходит катастрофическое уменьшение числа видов в результате хозяйственной деятельности человека. И этот процесс касается, может быть даже в большей степени, ядовитых животных, нежели 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, 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 нежелательным 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 каракурта, некоторых видов скорпионов), может привести к непредсказуемым последствиям. Ряд ядовитых животных занесен в Красные книги. Так, в свое время в Красной книге СССР были представлены перечисленные ниже виды амфибий и рептилий.

Земноводные (Amphibia)

Кавказская саламандра (*Mertensiella caucasica*)
Сирийская чесночница (*Pelobates syriacus*)
Кавказская крестовка (чесночница) (*Pelodytes caucasicus*)
Камышовая жаба (*Bufo calamita*)

Пресмыкающиеся (Reptilia)

Кавказская гадюка (*Vipera kaznakovi*)
Носатая гадюка (*Vipera ammodytes transcaucasiana*)
Малоазиатская гадюка (*Vipera xanthina raddei*).

В настоящее время в Красную книгу России внесены приведенные ниже виды ядовитых животных.

Пресмыкающиеся (Reptilia)

Кошачья змея (*Telescopus fallax*)
Гадюка Динника (*Vipera dinniki*)
Гадюка Казнакова (*Vipera kaznakovi*)
Гадюка Никольского (*Vipera nikolskii*)

Земноводные (Amphibia)

Кавказская крестовка (*Pelodytes caucasicus*)
Кавказская жаба (*Bufo verrucosissimus*)
Камышовая жаба (*Bufo calamita*)
Сирийская чесночница (*Pelobates syriacus*)

Круглоротые (Cyclostomata)

Морская минога (*Petromyzon marinus*)
Каспийская минога (*Petromyzon wagneri*)
Украинская минога (*Petromyzon mariae*)

Насекомые (Insecta)

Редчайший шмель (*Bombus unicus*)
Изменчивый шмель (*Bombus proteus*)
Армянский шмель (*Bombus armeniacus*)
Шмель Черского (*Bombus czerskii*)
Степной шмель (*Bombus fragrans*)
Тулупчатый шмель (*Bombus mastrucatus*).

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, знаменитого серпентария Бутантан[19] в Бразилии, ряда серпентариев в США,

[19] Институт Бутантан (порт. Instituto Butantan) – биомедицинский исследовательский центр, расположенный в городе Сан-Паулу (Бразилия) на территории кампуса Университета Сан-Паулу. Институт был основан бразильским терапевтом и исследователем Виталием Бразилом в 1901 году. Институт имеет международную известность, прежде всего благодаря исследованиям ядовитых животных. Институт поддерживает крупнейшую в мире коллекцию змей, состоящую из более 54 тыс. экземпляров, и является главным производителем в штате поли- и моновалентных противоядий против укусов змей, ящериц, пчел, скорпионов и пауков.

Индии и других странах) доказывает, что при правильной постановке дела такие организации не только ликвидируют необходимость частых и массовых отловов ядовитых животных, но и являются экономически выгодными. По мнению специалистов, 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 скорпионы, пауки и многие морские животные. Не случайно одна из крупнейших швейцарских фармацевтических фирм Hoffmann La-Roch содержит лабораторию в Австралии для биохимического изучения обитателей Большого Кораллового Рифа.

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, представляют значительные трудности. Необходимо стремиться к качественной перестройке, когда во главу угла будет положен принцип получения синтетических аналогов токсинов с заданными свойствами.

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

Часть I

ЯДОВИТЫЕ БЕСПОЗВОНОЧНЫЕ



Богиня Селкет
(http://nacekomie.ru/forum/viewtopic.php?t=16754)

Глава 2

ЯДОВИТЫЕ МОРСКИЕ БЕСПОЗВОНОЧНЫЕ

Значительная часть биомассы обитателей моря приходится на долю беспозвоночных. Среди них немало ядовитых видов, принадлежащих различным систематическим группам: губкам, кишечнополостным, червям, моллюскам, иглокожим. В решении проблемы комплексного использования продуктов моря наряду с традиционными промысловыми видами большое значение придается и ядовитым беспозвоночным, многие из которых являются продуцентами биологически активных веществ с потенциально полезными свойствами.

Особый интерес у исследователей вызывает то обстоятельство, что гидробионты часто продуцируют оригинальные химические соединения, не встречающиеся у обитателей суши. Не менее важно знать и особенности поражающего действия ядовитых животных моря в профилактических и лечебных целях. Наконец, ядовитость – биологическое качество, обеспечивающее аллелохимические взаимодействия гидробионтов в процессе их эволюции. В условиях обостренной межвидовой конкуренции в умеренных и южных широтах «химическое оружие» активно- и пассивно-ядовитых морских животных имеет важное приспособительное значение. Однако и в холодных водах высоких широт, где видовое разнообразие беднее, также встречаются ядовитые виды.

В настоящей главе приведены сведения о наиболее полно изученных ядовитых беспозвоночных, встречающихся в наших морях.

2.1. ТИП ГУБКИ (Porifera, или Spongia)

Экология и биология. Губки – тип водных (преимущественно морских) многоклеточных животных, 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 8000 видов губок. Огромное большинство их 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. Губки – типичные пассивно-ядовитые животные, использующие для защиты от врагов свои токсические метаболиты. Ядовитость губок наряду с обладанием жестким скелетом, делающим их малосъедобными, обеспечило сохранение этой наиболее примитивной группы многоклеточных животных до наших дней. Внешний вид губок весьма разнообразен. Одиночные организмы имеют обычно цилиндрическую или бочковидную форму тела (рис. 2.1). Колонии же могут быть самого разного строения: корковидные, шаровидные, цилиндрические. К субстрату губка крепится подошвой; на верхнем полюсе расположено устье – оскулюм, через которое из тела губки выводится вода. У колониальных



Рис. 2.1. Пробковая губка *Suberites domuncula* (Wikimedia Commons)

осевая симметрия нарушается и возникает множество оскулюмов. Стенки губки пронизаны многочисленными порами, ведущими в парагастральную полость. Тело состоит из двух слоев клеток: наружного – дермального и внутреннего, выстилающего внутреннюю полость, – гастрального. Между ними формируется мезохил – бесструктурное вещество с отдельными разбросанными в нем клетками. Характерной чертой организации губок является *система каналов*, пронизывающих стенку тела и обеспечивающих обмен между внешней средой и парагастральной полостью.

Губки – 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 защиты от врагов, поскольку вместе с током воды выбрасываются продукты метаболизма, часто обладающие ядовитыми свойствами. Известно, что мелкие беспозвоночные, приближаясь к губкам, теряют свою подвижность и становятся их добычей. Ядовитые вещества, выделяемые губками, защищают их не только от микроорганизмов, но и отпугивают многих хищников. Однако далеко не всегда вредные для рыб токсины отпугивают и других животных, да и среди рыб встречаются специализированные «губкоядные» виды, например в семействах Pomacanthidae (рыбы-ангелы) и Monacanthidae (единороговые), а также мавританский идол (*Zanclus cornutus*). Морские черепахи, особенно бисса (Eretmochelys), охотно питаются губками; кремнеземные спикулы губок могут составлять до 95% их фекалий. Некоторые губки используют метаболиты в конкурентной борьбе с другими организмами за пространство. Например, карибская губка *Chondrilla nucula* выделяет вещества, которые убивают находящиеся поблизости кораллы, а губка после этого обрастает их прочные скелеты. Многие губки обладают сильным запахом, например «чесночная» губка *Lissodendoryx isodictyalis*. Встречаются среди губок и такие, прикосновение к которым вызывает сильное раздражение кожи (например карибская «огненная» губка *Tedania ignis*).

Выделяемые губками биохимические соединения активно изучаются для определения их медицинского и промышленного значения.

Многие губки становятся убежищами для эндосимбионтов – более мелких организмов, которые живут в их водоносной системе как в многоквартирном доме и используют токи воды и защиту, предоставляемую хозяином. Так, острорылый краб (*Oregonia gracilis*) прикрепляет губок, водоросли и некоторых сидячих животных к своему панцирю, так что на нем образуется своего рода микросообщество. Разрастаясь на этом подвижном субстрате, организмы, формирующие сообщество, надежно маскируют краба. Другие крабы (Dromiidae) отрезают и прикрепляют к себе на спину, как покрышку, верхнюю часть губки или используют для этой цели лишь ее небольшой фрагмент, которым постепенно обрастает весь панцирь, обеспечивая крабу защиту.

Картина отравления. У человека при контакте с губкой может развиться сильный зуд и слабый отек пальцев, возможно обусловленный гистаминоподобным действием экстракта из губки.

Первая помощь. Лечение симптоматическое.

Химический состав и механизм действия яда. Губки, как и другие морские беспозвоночные, являются предметом интенсивного изучения как в России[20], так и во всем мире (Стоник, 2009; Хотимченко, 2010; Беседнова, 2014; Беседнова и др., 2011; Гелашвили и др., 2015; Jha, Zi-rong, 2004; Laport et al., 2009; Muller et al., 2012).

В губках содержится широкий спектр биологически активных веществ с антибиотическими, цитостатическими и токсическими свойствами. По своей химической природе физиологически активные вещества губок весьма разнообразны. Среди них имеются *сесквитерпеноиды* и *гетероциклические соединения, стерины, биогенные амины* и *токсические белки*, в том числе суберитин, выделенный из пробковой губки *Suberites domuncula.* Пробковая губка интересна сожительством с раком-отшельником, прячущим свое мягкое брюшко в спиральной полости внутри губки. Встречается на глубине 6–35 м в Японском, Охотском и Беринговом морях.

Первые систематические исследования по токсичности губок, проведенные Ш. Рише[21] в 1906 г., были посвящены изучению действия спиртовых экстрактов, полученных из губки *Suberites domuncula.* Выделенный из экстракта токсин был назван *суберитином.* Внутривенное введение суберитина собакам и кроликам вызывало у них рвоту, расстройство желудочно-кишечного тракта, прострацию, нарушение координации движения и дыхания. Смертельная доза суберитина для

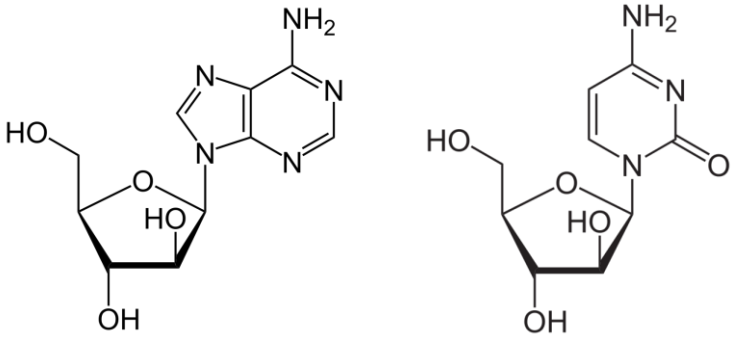
[20] В России изучение морских биополимеров в основном сосредоточено в научных учреждениях и вузах Дальнего Востока: Тихоокеанском институте биоорганической химии, Институте биологии моря ДВО РАН, Тихоокеанском научно-исследовательском рыбохозяйственном центре, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова СО РАМН, Тихоокеанском государственном медицинском университете, Дальневосточном государственном медицинском университете, Медицинском объединении ДВО РАН и др.

[21] Шарль Робе́р Ришé (фр. *Charles Robert Richet*; 1850–1935) – французский физиолог. Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1913 г. В 1901 году получил возможность усовершенствовать свои познания в токсикологии, участвуя в научной экспедиции по Средиземному морю с принцем Монако Альбером, исследуя ядовитые щупальца медузы «португальский кораблик». По возвращении во Францию проводил сравнительные исследования яда морской анемоны и открыл явление анафилаксии – аллергической реакции на посторонние белки.

собак составила 10 мг/кг. При вскрытии обнаруживались диффузные очаги геморрагии во внутренних органах. Однако суберитин не токсичен при введении через рот. Кроме того, нагревание до 80°С инактивирует его токсичность.

Во второй половине прошлого века исследователи вновь обратились к этому объекту. Из губок *S. domuncula* под давлением был получен сок, из которого после фракционного осаждения и гель-фильтрации на сефадексах был выделен белок с молекулярной массой ~ 28000 (тетрамер, мономер – 7 кДа), гомогенный по данным электрофореза, также получивший название суберитин. Модификация остатков цистеина и триптофана устраняла биологическую активность суберитина. Нейротоксическая активность суберитина зависит от остатков триптофана в его молекуле. Специфическая модификация триптофановых 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.

В настоящее время из губок получен широкий спектр веществ, обладающих противоопухолевым действием. Эти работы стимулировали появление в фармакологии концепции антиметаболитов. Антиметаболитами стали называть активные субстанции лекарств, имеющие не только значительное сходство с метаболитами человека, но и существенные структурные различия. Антиметаболиты включаются в биосинтез тех или иных биополимеров, чаще всего ДНК, и тормозят его, проявляя противоопухолевые и противовирусные свойства. На их основе были разработаны два арабинонуклеозидных медицинских препарата: «Видарабин» («Ara-A») и «Цитарабин» («Ara-C») (рис. 2.2), которые на протяжении десятков лет применяются в клинической практике в качестве противоопухолевых и противовирусных лекарств.



Видарабин («Ara-A») Цитарабин («Ara-C»)

Рис. 2.2. Биологически активные вещества губок (Стоник, 2009)

В настоящее время внимание исследователей привлекают так называемые «двухголовые сфинголипиды» губок, представленные в основном различными гликозилированными и негликозилированными производными, а также гибридными соединениями, содержащими в качестве второй полярной «головы» производное изохинолина. Их объединяет общий «архитектурный» план построения молекул: две полярные головки с амино- и гидроксильными группами в каждой из них разделены 22–24 полиметиленовыми или полиеновыми мостиками. аминогидроксисодержащие фрагменты данных соединений в большинстве своем напоминают полярные группы

сфинголипидов, но в одном из них или даже в двух терминальная гидроксиметиленовая группа замещена на метильный остаток (рис. 2.3).

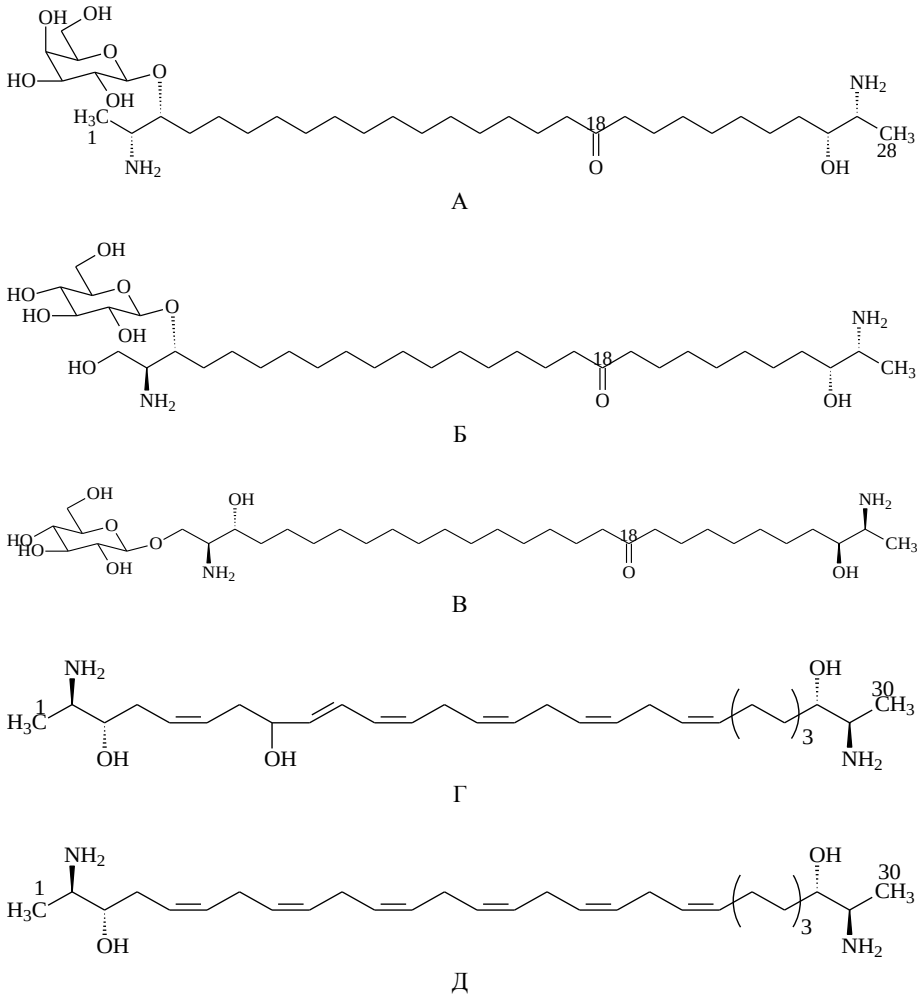


Рис. 2.3. Двухголовые сфингомиелины губок: А – ризохалин (*Rhizochalina incrustata*); Б – ошенпайзид (*Oceanapia incrustata*); В – каликсозид (Calyx); Г – леуцетамол В; Д – леуцетамол А (Макарьева, 2013)

В результате изучения биологической активности двухголовых сфинголипидов было найдено, что они способны подавлять рост бактерий и микроскопических грибов, в том числе флуканазол-устойчивых грибов *Candida glabrata*, вызывающих микозы, которым обычно подвержены ВИЧ-инфицированные пациенты. Особо высокую активность в отношении этих грибов имеют агликоны ризохалина и ошенпайзида. Было показано, что каликсозид способен селективно разрушать ДНК. У ризохалина, его агликона и некоторых аналогов обнаружены антиканцерогенные, а также проапоптотические свойства. Ризохалин, ризохалин С и агликоны ризохалина, ризохалина А, ризохалина С в низких концентрациях модулируют сфинголипидный метаболизм в эндотелиальных клетках микрососудов

сердца человека. Леуцетамол А является первым ингибитором гетеродимеризации убиквитин-конъюгирующих ферментов – важного этапа протеасомной деградации белков. Такие ингибиторы перспективны как противоопухолевые вещества, повышающие экспрессию и активность опухолевого супрессора – белка p53. Было найдено, что леуцетамолы А и В являются первыми природными модуляторами морского происхождения в отношении TRPA1[22] канала и первыми природными активаторами TRPM8[23] канала.

В то же время создание на основе морских природных соединений медицинских препаратов нового поколения тормозится рядом осложняющих моментов. Во-первых, такие вещества часто труднодоступны. Достаточные для широкого использования количества невозможно получить из самих морских организмов, так как их продуценты, как правило, являются редкими и рассеянными видами, а способы марикультивирования таких биологических объектов в большинстве случаев не разработаны. Экономически приемлемые синтезы большинства этих веществ также до сих пор не созданы из-за сложности их структур и обилия в них асимметрических центров. Во-вторых, не всегда эти высокотоксичные для опухолевых клеток соединения показывают хорошую противоопухолевую активность на животных и людях. Наконец, в-третьих, некоторые из них обладают побочными эффектами, в том числе вызывают поражения почек или других органов и систем, что исключает их клиническое применение.

* * *

Губки – это типичные пассивно-ядовитые животные, использующие для защиты от врагов свои токсические метаболиты. Ядовитость губок наряду с обладанием жестким скелетом, делающим их малосъедобными, обеспечили сохранение до наших дней этой наиболее примитивной группы многоклеточных животных. Губки могут служить удобной моделью для изучения эволюционных механизмов биогенеза физиологически активных соединений с селективными свойствами (антибиотики, цитостатики). Для человека губки не представляют существенного эпидемиологического значения, за исключением, может быть, тех видов, которые вызывают дерматиты при непосредственном контакте. Во всяком случае, это обстоятельство должны учитывать рыбаки, пловцы, аквалангисты и др. В то же время губки являются источником самых разнообразных и невероятных по структуре веществ. Возможно нахождение необычных по биогенезу соединений более всего связано с тем, что губки являются самыми древними многоклеточными организмами нашей планеты. Они были продуктом эволюционного прорыва от одноклеточных к многоклеточным организмам. Губки появились на нашей планете, вероятно, более 600 миллионов лет назад и, таким образом, они в 3000 раз старше вида *Homo sapiens*. Возможно именно на них в процессе эволюции природа «отрабатывала» варианты биосинтеза тех или иных структурных групп биологически активных вторичных метаболитов. Поэтому выделение уникальных метаболитов губок напоминает обнаружение ископаемых форм вымерших организмов, по которым восстанавливают пути их биологической эволюции.

[22] TRPA1 – ионный канал, находящийся в мембранах болевых рецепторов и играющий важную роль в возникновении нейропатической и воспалительной болей.

[23] TRPM8 – холодо- и ментолочувствительный ионный канал.

2.2. ТИП СТРЕКАЮЩИЕ (Cnidaria)

Стрекающие, или Книдарии (Cnidaria) – тип настоящих многоклеточных животных (Eumetazoa), которых вместе с гребневиками (Ctenophora) объединяют в группу Кишечнополостные, или радиальные животные (Coelenterata, Radiata). Кишечнополостных традиционно противопоставляют таксону Bilateria[24]. Некоторые исследователи не рассматривают гребневиков в составе кишечнополостных и применяют последнее название в более узком смысле – в качестве синонима для типа Стрекающие. Кишечнополостные, или *sensu stricto* Книдарии – исключительно водные обитатели, хотя многие виды могут находиться на суше во время отлива, на это время втягивая щупальца и сжимаясь, тем самым сокращая площадь поверхности и снижая потери воды испарением. Описаны около 11 тысяч видов стрекающих. Уникальная черта этого типа животных – наличие стрекательных клеток (книдобластов, или нематоцитов), вырабатывающих ядовитый секрет, которые они используют для охоты и защиты от хищников (их нет только у двух видов из озера Медуз[25]). 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. Наличие у кишечнополостных двух состояний – полипоидной и медузоидной, способность этих животных образовывать колонии разнообразной формы, а также присущая им яркая окраска делают кишечнополостных очень многообразной по формам группой животных, несмотря на то, что их внутреннее строение имеет единый, общий план, и устроены они довольно просто.

Самые маленькие из них (например полипы на колониях гидроидов) едва достигают 1 мм; наиболее крупные, такие как медуза цианея (*Cyanea arctica*), имеют зонтик до 2 м в диаметре, а щупальца этой медузы растягиваются на 30 м.

Кишечнополостные – самые древние из настоящих многоклеточных животных. За время длительной истории развития этого типа его представители сумели очень хорошо приспособиться к самым разнообразным условиям обитания. Они заселили буквально весь океан от его поверхности до предельных глубин, их можно обнаружить и в полярных областях, и в тропиках. Поселяются кишечнополостные на самых разнообразных грунтах, некоторые из них способны выносить значительное изменение солености морской воды, а отдельные виды проникли даже в пресные воды. Почти повсеместно они играют очень важную роль в образовании сообществ морских животных и растений – биоценозов моря.

---

[24] Двусторонне-симметричные или билатеральные (Bilateria) – таксон, включающий всех настоящих многоклеточных животных за исключением кишечнополостных (Coelenterata).

[25] Озеро Медуз (*Jellyfish Lake*) – озеро на архипелаге Скалистые острова (Палау, Филиппинское море Тихого океана). Озеро Медуз расположено на востоке острова Эйл-Малк, в более чем 20 км к юго-востоку от Корора. Его размеры – всего 460 м на 160 м, площадь зеркала – 0.057 км². Озеро представляет собой меромиктический слабосоленый водоем, отделенный от океана полосой земли около 200 м. Глубина – до 50 м. Образовалось озеро Медуз около 12 тыс. лет назад в результате движения земной коры. Озеро известно обособленной популяцией двух видов сцифоидных медуз – золотой (*Mastigias papua*) и лунной (*Aurelia* sp.). За время существования озера в отсутствие многих естественных врагов медузы размножились до примерно 2 млн особей. Кроме того, щупальца медуз утратили стрекательные клетки, что привлекает множество туристов – любителей дайвинга.

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

Строение ядовитого аппарата. Ядовитый аппарат представлен у кишечнополостных особыми стрекательными клеткам, которые развиваются из недифференцированных промежуточных клеток эктодермы. Стрекательные клетки (книдобласты, или нематоциты) располагаются по всей поверхности тела кишечнополостных, но их наибольшие скопления наблюдаются на щупальцах и вокруг ротового отверстия, то есть в местах, где они нужнее всего. После «выстрела» стрекательная клетка погибает, и на ее месте или поблизости от него развивается новая стрекательная клетка. Известно, что стрекательные клетки могут действовать и после гибели животного, поэтому прикосновение к мертвым, выброшенным на берег медузам может вызвать довольно сильные покраснения кожи, сопровождающиеся ощущением жжения. При поедании кишечнополостных животных некоторыми турбелляриями и заднежаберными моллюсками часть стрекательных клеток переходит в тело хищника. Здесь стрекательные клетки располагаются также в наружных покровах и могут нормально функционировать.

Стрекательные клетки, особенно содержащие ядовитую жидкость в капсулах, являются грозным оружием, которое используется кишечнополостными и для защиты, и для нападения. Несомненно, что процветание этих низкоорганизованных животных в значительной мере объясняется наличием у них стрекательных клеток. Мелкие животные, соприкасаясь с кишечнополостными, приклеиваются, опутываются и пронзаются стрекательными нитями, а в их тело попадает яд, вызывающий паралич и смерть. После этого жертва переносится щупальцами к ротовому отверстию и проглатывается. Даже довольно крупные животные часто оказываются пораженными ядом стрекательных капсул, вызывающим к тому же жгучую боль. Сила воздействия яда разных видов кишечнополостных на человека неодинакова: некоторые из них совершенно безвредны, другие представляют собой серьезную опасность.

Общая схема строения стрекательной клетки может быть представлена следующим образом. Каждая стрекательная клетка содержит хитиноидную капсулу овальной или продолговатой формы (нематоцисту). Стенка наружного конца капсулы впячивается внутрь ее и имеет вид тонкой спирально закрученной трубочки, называемой стрекательной нитью. Полость капсулы заполнена ядовитой жидкостью. На внешней поверхности стрекательной клетки имеется чувствительный волосок – книдоциль (рис. 2.4). Прикосновение к волоску вызывает моментальное раздражение клетки, проявляющееся в стремительном, подобном выстрелу выворачивании стрекательной нити. В зависимости от деталей строения и способа воздействия на врага или жертву различают несколько типов стрекательных капсул. Часть стрекательных капсул имеет длинную, снабженную шипами нить. При «выстреле» такой капсулы нить вонзается в тело жертвы, а через ее полость изливается содержимое капсулы, вызывающее общее или местное отравление. 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. У других капсул нить короткая, лишенная шипов. Такие нити только опутывают жертву. Наконец, имеются липкие нити, которые удерживают добычу приклеиванием. Они же могут служить и для временного прикрепления самих носителей стрекательных клеток при передвижении.

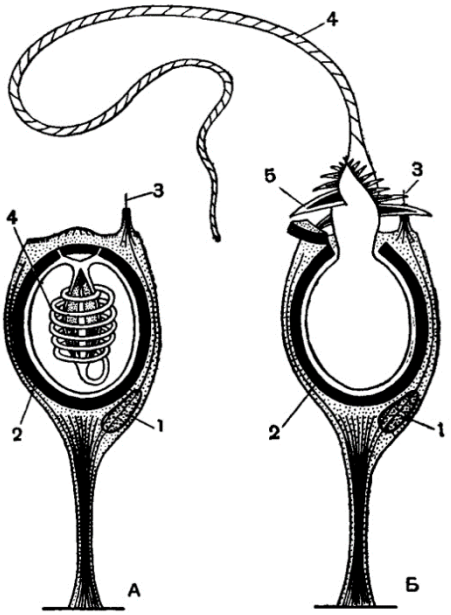


Рис. 2.4. Стрекательные клетки: А – в покоящемся состоянии; Б – с выброшенной стрекательной нитью; 1 – ядро, 2 – ядовитая капсула, 3 – чувствительный волосок (книдоциль), 4 – стрекательная нить, 5 – шипы (Wikimedia Commons)

Нематоцисты могут выстреливать при изменении химизма окружающей среды. Реакция выстреливания носит контактно-химический характер, причем повышение чувствительности к механическому раздражению под действием химического вещества 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 повышением давления внутри капсулы в результате поступления туда воды при раздражении или сокращении связанной с ней фибриллярной сети. Нематоцисты *Metridium sp.*, по-видимому, выстреливают вследствие поступления воды, выстреливание нематоцист *Physalia* связано, очевидно, 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.

Первая помощь и профилактика отравлений. При оказании первой помощи необходимо полотенцем или тряпкой удалить с кожи обрывки щупалец и стрекательные клетки. Рекомендуется для этой цели также провести по коже обратной стороной ножа или протереть ее сухим песком. Пораженное место полезно обработать спиртом, 10%-ным раствором формалина, раствором аммиака или соды. В тяжелых случаях необходимо оказание медицинской помощи. На пораженные участки накладывается повязка с левовинизолем или олазолем, пораженная ко-

нечность иммобилизуется. Лечение носит симптоматический характер: прием антигистаминных препаратов, обезболивание с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. В воде избежать контакта с кишечнополостными трудно, поэтому рекомендуется применение гидрокостюмов, комбинезонов, масок, очков, перчаток, обуви с толстой подошвой.

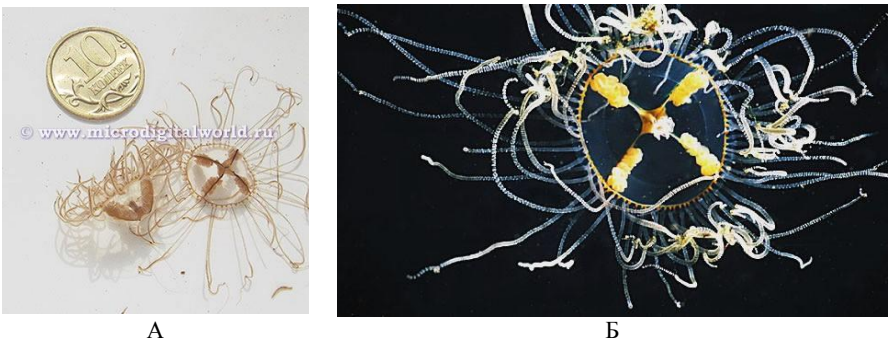
Ниже приведены сведения о наиболее изученных представителях стрекающих, обитающих в наших морях.

2.2.1. Медуза *Gonionemus vertens* Agassiz (Hydrozoa)

Экология и биология. На Дальнем Востоке можно встретить гидромедузу *Gonionemus vertens*, представителя отряда Olindiasidae, относящегося к классу Hydrozoa. Это небольшая медуза, колокол взрослых особей достигает 25 мм в диаметре, по краю колокола расположено около 80 щупалец. Ее купол похож на колокольчик с четырьмя красно-коричневыми складками в виде креста на вогнутой стороне, послужившими причиной ее названия – «крестовичок» (рис. 2.5). Медузы придерживаются небольших глубин и в период полового размножения близко подходят к берегу. Водятся они в водах Тихого океана: в Японском море – у Владивостока, в заливе Ольги, в Татарском проливе, около южной оконечности Сахалина, у берегов Японии и Южных Курильских островов. Большие скопления *Gonionemus vertens* порой наблюдают в заливе Петра Великого (Азнаурьян, 1964). Они обычно держатся на мелководье. Во время дождей, когда морская вода у берегов значительно опресняется, медузы погибают. В дождливые годы их почти нет, зато к концу засушливого лета крестовички появляются массами. Их излюбленные места – заросли морской травы зостеры, или взморника. Здесь они плавают и повисают на травинках, прикрепившись своими присосками. Иногда они попадаются и в чистой воде, но обычно невдалеке от зарослей зостеры.

В местах, где обычно купается много людей, для борьбы с крестовичком зостеру выкашивают, огораживают купальни мелкоячеистой сеткой, вылавливают крестовичков специальными сетями.

Иногда нашествия крестовичков принимают размеры стихийного бедствия. Несколько раз они появлялись в разгар плавательного сезона на акватории Приморья. Местные жители и отдыхающие на берегу Амурского залива хорошо пом-



А Б

Рис. 2.5. Медуза-крестовичок *Gonionemus vertens*: А – относительный размер; Б – внешний вид (Wikimedia Commons)

нят 17 июля 1966 года, когда к пляжам подошла несметная стая крестовичков. От них тогда пострадали более тысячи человек. Летом 1970 года только за один день там же получили «ожоги» от прикосновения крестовичка 1360 человек, из них 116 пришлось госпитализировать.

Картина отравления. Уберечься от крестовичка довольно трудно. «Ожог» крестовичка по ощущениям сходен с ожогом крапивой, но в отличие от него влечет за собой тяжелую болезнь с резкими болями в пояснице и суставах, стесненным дыханием, сухим неукротимым кашлем, тошнотой, сильной жаждой, онемением рук и ног. Уже через 10–30 минут наступает общая слабость, появляются боли в пояснице, затрудняется дыхание, немеют руки и ноги. Яд крестовичка нередко действует даже на психику, тогда больной впадает то в состояние крайнего нервного возбуждения, то в депрессию. Обычно плохое самочувствие длится 4–6 дней, но еще около месяца могут возобновляться боли и неприятные ощущения. Клиническая картина поражения крестовичком характеризуется резкой болью, гиперемией в местах «ожога», на которых через 10–15 мин появляется сыпь (рис. 2.6).

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 развиваются кратковременная слепота, глухота, помрачнение 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. Хотя крестовички могут свободно плавать, обычно они предпочитают подстерегать добычу, прикрепившись к какому-либо предмету. Поэтому когда одно из щупалец крестовичка случайно коснется тела купающегося человека, медуза устремляется в этом направлении и пытается прикрепиться при помощи присосок и стрекательных капсул. В этот момент купальщик ощуща-



Рис. 2.6. «Ожог» стрекательными клетками *Gonionemus vertens* (Wikimedia Commons)

ет сильный «ожог», через несколько минут кожа на месте прикосновения щупальца краснеет, покрывается волдырями.

Особенно опасны повторные «ожоги». Установлено, что яд крестовичка не только не вырабатывает иммунитета, а, напротив, делает организм повышено чувствительным даже к небольшим дозам того же яда и может вызвать анафилактический шок.

Интересно отметить, что такими ядовитыми свойствами обладают крестовички, обитающие только в бассейне Тихого океана. Очень близкая форма, относящаяся к тому же виду, но к другому подвиду, живущая на американском и европейском побережьях Атлантического океана, совершенно безвредна.

Первая помощь. Почувствовав «ожог», нужно немедленно выходить из воды. Пораженного нужно удобно положить и немедленно вызвать врача. Для лечения подкожно вводят адреналин и эфедрин; в наиболее тяжелых случаях делают искусственное дыхание. Лечение симптоматическое. Для снятия интоксикации от «ожога» крестовичком рекомендуют подкожное введение 1 мл 0.1%-ного раствора адреналина или 1 мл 5%-ного раствора эфедрина и внутривенно 30–40 мл 40%-ного раствора глюкозы. См. также с. 39.

Химический состав и механизм действия яда. Экспериментальное изучение яда *G. vertens* показало, что он избирательно блокирует Н-холинореактивные системы нейромышечных 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. Серотонин-потенцирующее действие яда крестовичка во многом может объяснить психотические симптомы в клинической картине отравления.

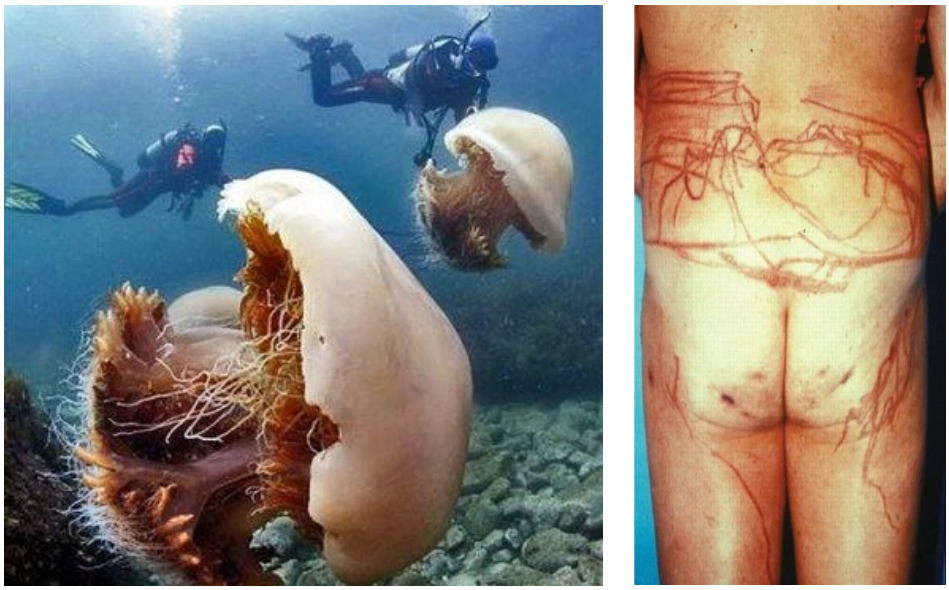
2.2.2. Медуза *Cyanea capillata* (Scyphozoa)

Экология и биология. Медуза цианея волосистая (*Cyanea capillata*) – представитель отряда дискомедуз (Semeostomea) – относится к числу наиболее крупных сцифоидных медуз (класс Scyphozoa), диаметр ее колокола достигает иногда 2 м, а длина щупалец 20–40 м (рис. 2.7А). Окраска обычно яркая и разнообразная, но чаще всего красноватого или желтоватого оттенков. Цвет медузы зависит от ее размеров. Мелкие особи имеют телесный или нежно-оранжевый окрас, а крупные – ярко-розовый или фиолетовый цвет. Колокол по краю с 16 большими лопастями и 8 ропалиями. Под колоколом можно найти небольших мальков рыб, например пикши, ищущих там защиты. Холодноводный вид. Встречается в Баренцевом и Белом морях.

Картина отравления. Контакт с щупальцами цианеи уже через несколько секунд приводит к возникновению жгучей боли, к которой через 10–20 мин присоединяются симптомы поражения кожи – эритема[26], иногда отек, удерживающиеся от 40 мин до 48 ч (рис. 2.7Б).

Первая помощь. Лечение симптоматическое. См. также с. 39.

[26] Уместно привести описание поражения этой медузой, сделанное А. Конан Дойлем в рассказе «Львиная грива»: «…Мы онемели от удивления. Его спина была располосана темно-багровыми рубцами, словно его исхлестали плетью из тонкой проволоки».



А Б

Рис. 2.7. А – волосистая цианея *Cyanea capillata;* Б – «ожог» стрекательными клетками цианеи (Wikimedia Commons)

Химический состав и механизм токсического действия яда. Экспериментальное изучение токсической фракции, выделенной из нематоцист цианеи, показало, что это смесь белков с молекулярной массой ~ 70000. Токсины нематоцист цианеи 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 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 *R*, что указывает на поражение проводящей системы сердца и развитие ишемии сердечной мышцы. На изолированных органах токсины нематоцист цианеи вызывают необратимое сокращение препаратов гладких и поперечнополосатых 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 использовать их в качестве аритмогенных агентов для тестирования активности антиаритмических средств.

2.2.3. Медуза корнерот *Rhizostoma pulmo* (Scyphozoa)

Экология и биология. Медуза корнерот *Rhizostoma pulmo* (ризостома) – представитель корнеротых медуз (Rhizostomea) отряда стрекающих из класса сцифоидных (Scyphozoa). Известны, в основном, по половой стадии жизненного цикла – медузам, характерный облик которым придает выпуклый зонтик и массивные ротовые лопасти с многочисленными отростками. В отличие от других сцифоидных, медузы корнеротов лишены венчика щупалец, расположенного по краю зонтика. Известно около 80 видов (рис. 2.8). Некоторые представители



Рис. 2.8. Медуза *Rhizostoma pulmo* (Wikimedia Commons)

(например *Nemopilema nomurai*) во время вспышек численности способны создавать трудности для рыболовного промысла.

Обычный жизненный цикл корнеротов представляет собой метагенез – чередование бесполого поколения (полипов) и полового (медуз). Полипы корнеротов (сцифистомы) обладают бокаловидной формой, небольшими размерами и ведут донный образ жизни. Размножение их осуществляется путем бокового почкования (при этом образуются другие полипы) или путем стробиляции, в результате которой образуются планктонные стадии – эфиры, которые впоследствии развиваются в медуз. Медузы могут достигать значительных размеров (свыше 2 м в диаметре, обычно 30–50 см); большинство представителей обитают в толще воды. В результате наружного осеменения из яйца образуется личинка-планула, которая оседает на дно и преобразуется в сцифистому. Первичное ротовое отверстие у медуз большинства корнеротов зарастает. Внутри зонтика располагается объемный, лишенный септ желудок, на дне которого имеются четыре половые железы. От полости желудка отходит густая нерегулярная сеть тонких гастроваскулярных каналов, которые пронизывают весь зонтик и заходят в ротовые лопасти. У форм, лишенных первичного рта, каналы ротовых лопастей прорываются наружу и образуют многочисленные вторичные ротовые отверстия. Ротовые лопасти, которые у многих корнеротов срастаются в единое образование, обладают характерной отростчатой структурой, давшей название отряду. Их эпидермис богат стрекательными клетками, с помощью которых корнероты обездвиживают жертву. Обычные для других медуз ловчие щупальца по краю зонтика отсутствуют. В качестве основного источника пищи выступают планктонные организмы, которых медузы отлавливают из реактивной струи, возникающей при сокращении зонтика, и заглатывают через вторичные ротовые отверстия на ротовых лопастях. Существуют данные о том, что корнероты способны к наружному пищеварению, благодаря чему способны питаться и более крупными организмами, например рыбами. В Черном и Азовском морях встречается медуза-корнерот ризостома, вызывающая болезненные «ожоги». Осеннее «нашествие» ризостомы при понижении температуры – довольно обычное явление для пляжей Одессы.

Картина отравления. Медуза-корнерот может нанести «ожог», схожий с «ожогом» крапивой. В месте поражения ощущается жжение, кожа гиперемирована, могут появиться волдыри. Местные симптомы обычно исчезают через несколько часов, однако следует иметь в виду опасность возникновения аллергических реакций.

Первая помощь. См. с. 39.

Химический состав и механизм токсического действия яда. Есть сведения о содержании в нематоцистах *Rhizostoma pulmo* токсического пептида – *ризостомина*, состоящего из 6 аминокислотных остатков и вызывающего у экспериментальных животных дыхательный паралич и смерть. В нематоцистах ризостомы содержится высокомолекулярный цитолизин с M_r около 260 кДа, состоящий из трех субъединиц, названный *ризолином*. Ризолин не обладает активностью фосфолипазы А, его гемолитическая активность полностью ингибируется сахарозой (0.15 М), на 50% холестерином (50 мкг/мл) и на 20% сфингомиелином (50 мкг/мл). В последнее время показано, что экстракт щупалец ризостомы обладает гемолитической активностью (но лишен фосфолипазной активности), оказывает действие на систему гемостаза, вызывая торможение лизиса фибриногена, фибрина и индуцированную АДФ агрегацию тромбоцитов. Экстракт обладает также сильной протеолитической активностью, которая ингибировалась ЭДТА, но не ингибиторами сериновых протеиназ. Выделенный из экстракта компонент, содержащий цинк, был идентифицирован как новая металлопротеиназа (*ризопротеаза*) с M_r 95 кДа (Cariello et al., 1988; Avian et al., 1991; Rastogi et al., 2017).

2.2.4. Обыкновенная актиния *Actinia equina* Linne (Anthozoa)

Экология и биология. Обыкновенная актиния *Actinia equina* Linne – представитель отряда актиний (Actiniaria), относящихся к классу коралловых полипов (Anthozoa). Коралловые полипы не образуют медуз и поэтому существуют только в полипоидном состоянии. Представители лишены минерального скелета. Большинство актиний – сидячие организмы, обитающие на твердом грунте. Принадлежащие к этому классу актинии, или морские анемóны – в подавляющем большинстве одиночные морские животные, своей формой напоминающие причудливые цветы. Морские анемоны – одни из древнейших известных хищных животных на Земле. Они охотятся на мелких рыб, ракообразных и моллюсков, обездвиживая их при помощи стрекательных клеток, расположенных на щупальцах вокруг ротового отверстия.

Actinia equina имеет красную, коричневую, зеленую окраску, реже – бесцветна (рис. 2.9А). Высота 3–4 см, диаметр 4–6 см. Длина внутренних щупалец не превышает 2 см. Общее количество щупалец достигает 192; при раздражении они сильно сокращаются. Непосредственно за наружным кругом щупалец расположены 24–48 краевых образований, имеющих вид небольших пуговицеобразных выступов стенки тела, окрашенных в различные цвета и незаметных при сильных сокращениях организма. Встречаются в Черном море, а также в северных морях, в литорали, на твердом субстрате, обычно группами. Классический пример симбиоза двух организмов – сожительство раков-отшельников и актиний (рис. 2.9Б). Совместная жизнь актинии и рака–отшельника дает несомненные преимущества каждому из партнеров. Актинии теперь не нужно находиться в постоянном и напряженном ожидании поимки пищи. Она без труда улавливает щупальцами



А Б

Рис. 2.9. Актинии: А – *Actinia equina*; Б – симбиоз актинии и рака-отшельника (Wikimedia Commons)

взмученные остатки пищи рака-отшельника, в поисках которой он непрерывно движется по дну водоема. Рак же находится теперь под надежной защитой стрекательных капсул актинии – грозного оружия для большинства врагов раков-отшельников.

Картина отравления. Коралловые полипы – сидячие животные, поэтому их эпидемиологическая опасность сравнительно невелика. Чаще всего «ожоги» стрекательными клетками коралловых полипов получают сборщики губок, аквалангисты, заготовители мадрепоровых кораллов для хозяйственных целей. Стрекательные клетки актиний поражают кожу человека, вызывая зуд и жжение в месте контакта. На месте «ожога» может развиваться папула с последующим некрозом тканей. В тяжелых случаях развиваются лихорадка, головная боль, слабость. Постоянное общение с актиниями, например при научных исследованиях, может вызвать аллергические реакции в виде упорной крапивницы, возможно обусловленные содержанием в стрекательных клетках 5-гидрокситриптамина (серотонина).

Химический состав и механизм действия яда. Токсичность неочищенного экстракта из щупалец (DL_{50}) составляет для мышей 13.8 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Выделенный из экстракта белок с щелочными свойствами – *эквинотоксин* II (Eqt-II) – имеет M_r ~ 20 кДа и свернут в β-сэндвич, который окружен с двух сторон α-спиралями. Токсин связывается с липидным бислоем посредством кластера ароматических аминокислот, локализованных в петле на верхушке β-сэндвича и в С-концевой α-спирали. Амфифильная N-концевая α-спираль из 30 аминокислотных остатков, которая изначально располагается параллельно мембране, затем, не нарушая структуру β-сэндвича, встраивается в мембрану клеток и уже располагается перпендикулярно мембране. В конце этого процесса из спиралей трех или четырех мономеров формируется тороидальная трансмембранная пора.

Токсичность эквинотоксина для мышей при внутривенном введении составляет 33.3 мкг/кг. Эквинотоксин обладает гипотензивным действием, вызывает брадикардию и апноэ. Предварительное введение атропина или ваготомия ослабляет первую парасимпатическую фазу действия эквинотоксина. Вторая фаза его действия характеризуется повышением АД и нарушением сердечной деятельности.

Эквинотоксин вызывает гемолиз эритроцитов, этот процесс является кальций-зависимым. Цитолитическое действие эквитоксина реализуется с участием сфингомиелина клеточных мембран, поскольку увеличение его концентрации инактивирует эффект токсина (Anderluch et al., 1996; Bonev et al., 2003; Rojko et al., 2013).

2.2.5. Теалия *Tealia felina* Linne (Anthozoa)

Экология и биология. Теалия – *Tealia felina* Linne – также представитель отряда актиний (Actiniaria), относящихся к классу коралловых полипов (Anthozoa). *Tealia felina* более крупная, ее диаметр достигает (с щупальцами) 30 см. Высота меньше ширины. Окраска тела разнообразная – от одноцветно-красной или мясо-красной до желтоватой с неправильно разбросанными кармино-красными пятнами. Подошва хорошо развита, число щупалец 80–160 (рис. 2.10). Широко распространенный арктическо-бореальный вид встречается в Баренцевом и Карском морях, по побережью Сибири, а также в Беринговом море.



Рис. 2.10. Теалия *Tealia felina* (Wikimedia Commons)

Химический состав и механизм действия яда. Цельный экстракт из щупалец имеет DL_{50} для мышей при внутривенном введении 124 мг/кг, частично очищенный – 69 мг/кг. Симптомы отравления включают адинамию, гипотермию, пилоэрекцию, тремор и судороги в терминальной фазе. Выделенный из экстракта токсин – *теалиатоксин* – имеет M_r ~ 7.8 кДа, pI 9. Токсин обладает выраженным гистаминолитическим действием, а также гемолитической активностью. Цитолитическое действие теалиатоксина тормозится сфингомиелином. Токсин вызывает повышение АД, брадикардию, бронхоспазм, затруднение дыхания. Кардиотоксическое действие токсина проявляется в развитии отрицательного ино- и хронотропного действия вплоть до полной остановки сердца.

2.2.6. Метридиум *Metridium senile* Linne (Anthozoa)

Экология и биология. Представитель отряда актиний (Actiniaria) метридиум – *Metridium senile* Linne – имеет цилиндрическое тело. Ротовой диск у взрослых особей покрыт многочисленными (до тысячи) тонкими и тесно стоящими щупальцами. Окраска тела чрезвычайно разнообразна – белая, светло-желтая, коричневая, синяя, оранжевая. Не менее разнообразна и окраска щупалец (рис. 2.11). Бореальный вид, встречается на небольших глубинах, на твердом грунте.



Рис. 2.11. Метридиум *Metridium senile* (Wikimedia Commons)

Химический состав и механизм действия яда. Выделенный из щупалец токсин – *метридиолизин* – имеет $M_r \sim 80$ кДа. В отличие от эквинотоксина и теалиатоксина, его цитолитическое действие тормозится холестерином. Гемолитическая активность *метридиолизина* составляет 1580 ед. По своим свойствам метридиолизин близок к SH-активируемым бактериальным цитотоксинам. Цитолизины актиний, в частности *метридиолизин*, входят в группу актинопоринов – пороформирующих цитотоксинов.

Актинопорины связываются преимущественно с мембранами, содержащими сфингомиелин, и образуют катионселективные поры. Актинопорины высокотоксичны для рыб и ракообразных. Они играют основную роль в защите актиний от нападения и в захвате жертв, которыми они питаются. У позвоночных животных эти токсины вызывают лизис эритроцитов, отек легких, сердечные приступы. Актинопорины являются одной из наиболее широко исследуемых групп мембраноактивных полипептидов, продуцируемых актиниями.

Помимо цитолитических и токсичных компонентов, в анемонах обнаружены полипептидные компоненты с обезболивающим действием, например модулято-

ры активности ионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом *(transient receptor potential – TRP)* и селективные блокаторы протон-чувствительных каналов (*acid sensitive ion channels – ASICs*[27]).

Семейство TRP-каналов представляют собой группу гомологичных по структуре, но различных по функциональному назначению белковых рецепторов, обеспечивающих чувствительность к широкому спектру физических и химических стимулов, таких как свет, давление, температура, осмолярность, а также ряду эндогенных и экзогенных химических соединений. Подсемейство TRPA названо благодаря наличию множества анкириновых повторов[28], характерных для структуры его единственного представителя.

Так, например, сотрудниками Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН из морской анемоны *Metridium senile* выделен анальгетический пептид, имеющий следующую аминокислотную последовательность[29]:

H_2N-Asn^{1}-Ile^{2}-Ile^{3}-Val^{4}-Gly^{5}-Gly^{6}-Cys^{7}-Ile^{8}-Lys^{9}-Cys^{10}-His^{11}-Val^{12}-Lys^{13}-Asn^{14}-Ala^{15}-Ser^{16}-Gly^{17}-Arg^{18}-Cys^{19}-Val^{20}-Arg^{21}-Ile^{22}-Val^{23}-Gly^{24}-Cys^{25}-Gly^{26}-Val^{27}-Asp^{28}-Lys^{29}-Val^{30} -Pro^{31}-Asp^{32}-Leu^{33}-Phe^{34}-Ser^{35}-COOH.

Пептид обладает анальгетическим действием за счет ингибирования функциональной активности ионного канала TRPA1.

Пептид может быть использован как лекарственное средство один или совместно с другими компонентами для облегчения у людей и животных болевых состояний, обусловленных участием TRPA1 рецепторов, а также для выяснения топологии и молекулярных механизмов функционирования TRPA1 каналов, изучения распределения TRPA1 каналов в живых организмах, в тест-системах для обнаружения и тестирования новых препаратов, направленных против боли и/или воспаления, агонистов и антагонистов рецептора TRPA1 или для получения антител, применяемых в научных и медицинских целях (Logashina et al., 2017).

2.2.7. Уртицина *Urticina grebelnyi* Sanamyan et Sanamyan (Anthozoa)

Urticina – род относительно крупных и часто яркоокрашенных морских анемонов из отряда актиний (Actiniaria). Встречаются в северной части Тихого океана, на севере Атлантики и в Северном Ледовитом океане. *Urticina grebelnyi,* обитающая в северо-восточной части Тихого океана в районе Камчатки, высотой

[27] См. *Urticina grebelnyi*.

[28] Анкирины (ankyrins) [греч. *ankyr – якорь* и лат. *-in(e)* – суффикс, обозначающий *подобный*] – группа белков, входящих в состав плазматических мембран и связывающихся с различными формами спектринов. Известны две иммунологически различающиеся группы А., типовыми в которых являются А. эритроцитов и А. клеток мозга. А. состоят из трех доменов: N-концевого или мембраносвязывающего, промежуточного или спектринсвязывающего и С-концевого регуляторного. Мембраносвязывающий домен состоит из тандемно расположенных повторов (анкириновые повторы) по 33 аминокислотных остатка каждый, которые обеспечивают связывание А. с разными белками. Функциональная активность А. регулируется С-концевым регуляторным доменом и за счет фосфорилирования белка протеинкиназами.

[29] Патент на изобретение № RU 2614759 C1. Опубликовано: 29.03.2017. Бюл. № 10.

около 20 см, с цилиндрической колонной диаметром около 15 см и короной щупалец диаметром от 25 см и более. Встречаются и более крупные экземпляры. Цвет бледно-желто-зеленый, бледно-лиловый или коричневый (рис. 2.12).



Рис. 2.12. Актиния *Urticina grebelnyi* (Wikimedia Commons)

Из морской анемоны *Urticina grebelnyi* сотрудники ИБХ им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН выделили пептид, обладающий анальгетическим действием за счет ингибирования функциональной активности протонактивируемого ионного канала.

Протон-активируемые ионные каналы (*acid sensitive ion channels - ASICs*) впервые были обнаружены в сенсорных нейронах. Семейство ASIC каналов включает 6 разновидностей: ASIC1a, ASIC1b, ASIC2a, ASIC2b, ASIC3, ASIC4. Протон-активируемые каналы, по-видимому, являются тетрамерами, субъединица канала состоит из двух трансмембранных доменов и большой внеклеточной петли. Канал активируется при снижении внеклеточного pH с 7.4 до 6.9 и ниже. Канал типа ASIC1 имеет проводимость ~ 14 пСм, проницаем для ионов Na^+ и Ca^{2+} и блокируется амилоридом в концентрациях от 0.1 до 1 мМ. Считается, что основная функция ASICs – восприятие боли, вызванной закислением. Некоторые пептиды, а также арахидоновая кислота увеличивают активность ASIC. Протон-активируемые каналы с различной чувствительностью к pH и кинетикой были обнаружены в сенсорных нейронах, а также в нейронах ЦНС, олигодендроцитах.

Анальгетический пептид (Ugr 9-1) имеет следующую аминокислотную последовательность[30]:
H_2N-Ile[1]-Ser[2]-Ile[3]-Asp[4]-Pro[5]-Pro[6]-Cys[7]-Arg[8]-Phe[9]-Cys[10]-Tyr[ll]-His[l2]-Arg[13]-Asp[l4]-Gly[l5]-Ser[l6]-Gly[l7]-Asn[l8]-Cys[19]-Val[20]-Tyr[21]-Asp[22]-Ala[23]-Tyr[24]-Gly[25]-Cys[26]-Gly[27]-Ala[28]-Val[29]-COOH.

Кроме того, разработан способ получения рекомбинантного пептида [31] Ugr 9-1 в бактериальной системе экспрессии. Методами ЯМР установлена уникальная пространственная структура рекомбинантного Ugr 9-1, представляющая собой «уплощенную» β-шпильку с пятью β-поворотами, стабилизированную двумя дисульфидными и 8 водородными связями. Пептид Ugr 9-1 в эксперименте оказывает обезболивающее (анальгетическое) действие на модели воспалительных реакций. Известно, что в этом случае вклад в восприятие боли вносят протончувствительные ASIC3 каналы. Эксперименты показали, что пептид Ugr 9-1 в дозах 0.1 и 0.5 мг/кг в значительной мере ослабляет тепловую гиперчувствительность, вызванную введением воспалительного агента, а также вызывает снижение ответа более чем на 40% в тесте кислотной стимуляции боли. В то же время известный анальгетик морфин в этих опытах оказывал обезболивающее действие в дозах на порядок больших: 1–5 мг/кг. Таким образом, пептид Ugr 9-1 обладает обезболивающим эффектом при физиологически допустимых концентрациях, значения которых на порядок меньше, чем для известных обезболивающих препаратов, применяемых в медицинской практике.

Пептид Ugr 9-1 может быть использован как лекарственное средство для лечения патологий, связанных с ацидозом тканей, и неврологических заболеваний, связанных с функционированием рецептора ASIC3, а также для выяснения топологии и молекулярных механизмов функционирования канала ASIC3 и в тест-системах для обнаружения и тестирования новых препаратов, направленных против боли, агонистов и антагонистов рецептора ASIC3.

* * *

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 (стрекательных клеток), обеспечивающего парентеральное 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 (Анцулевич, 2012; Зелепуга и др., 2012; Осмаков, 2013; Табакмахер, 2014; Schweitz et al., 1995; Daly et al., 2007; Cegolon et al., 2013; Wang et al., 2013 и др.).

Сокращение запасов традиционных объектов морского промысла и необходимость увеличения производства пищевой продукции из гидробионтов обусловливают поиск и вовлечение в промышленную эксплуатацию нетрадиционных видов

[30] Патент на изобретение № RU 2521657. Опубликовано: 10.07.2014.

[31] Рекомбинантные белки – это белки, ДНК которых была создана искусственно. ДНК из двух или более источников включают в одну рекомбинантную молекулу.

биоресурсов Мирового океана. Такими объектами являются тихоокеанские сцифоидные медузы, перспективно имеющие промысловое значение. Наиболее ценными считаются медузы *Rhopilema asamushi* и *Aitrelia aurita*. Промысел и заготовка медуз в Приморье были наиболее развиты до 1937 года. В настоящее время широкомасштабный промысел и экспорт пищевой продукции из медуз ведут около 40 стран Юго-Восточной Азии, ежегодный мировой вылов составляет 300–320 тыс. тонн. Япония импортирует до 10 тыс. тонн полусухой медузы на 25 млн долларов США ежегодно. В кулинарии и медицине Китая, Японии и других стран блюда из медуз используют более 17 веков. Их рекомендуют при трахеите, повышенном артериальном давлении, для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата. Биомасса сцифоидных медуз в морях Дальневосточного бассейна по оценке специалистов (в зависимости от сезонных колебаний) составляет от 1 до 3 млн тонн. Предприятиями рыбной промышленности Дальнего Востока разрабатываются орудия и технологии лова, однако сведения по биотехнологии пищевых продуктов из медуз и оценке их качества до сих пор фрагментарны.

В то же время медузы способны уничтожить целые экосистемы. Именно такая катастрофа произошла, когда медузы, принадлежащие к виду мнемиопсис (*Mnemiopsis*), совершили нашествие на Черное море. Их занесли американские суда вместе с водой, закаченной вместо доставленного груза. Медузы захватили Черное море, подкосив рыболовство Грузии, Болгарии и Румынии, нанеся удар по анчоусам и осетровым. С ростом количества медуз в Черном море исчезли эти ценные рыбы. Однако одна из причин – интенсивная ловля анчоусов, хищников медуз. Аналогичное положение наблюдается и у берегов Южной Африки. Против мнемиопсис выпускают медуз берос, имеющих нечто наподобие зубов, помогающих им поедать мнемиопсис.

Проблемой является попадание большого количества медуз в различные технические устройства. Так, в 2006 г. американский авианосец «Рональд Рейган» стал «жертвой» тысяч медуз, которых засосало в охладительные системы ядерных двигателей авианосца. Нашествию медуз постоянно подвергаются, начиная с 1960 г., японские атомные электростанции. В декабре 1999 г. 40 миллионов жителей Филиппин неожиданно лишились света. Подлинными виновниками оказались медузы, которые забили охладительную систему важнейших электростанций и вывели их из строя. Спасатели выгребли огромное количество медуз, для вывоза которых потребовались 500 гигантских грузовиков. Нашествие медуз приняло планетарный характер – от Арктики до Антарктики. Так, у берегов Южной Африки на водном пространстве в 30 тыс. квадратных миль когда-то велось интенсивное рыболовство. Ежегодно добывалось около миллиона тонн рыбы. Но вот в 2006 г. на 3.9 миллионов тонн рыбной биомассы уже приходилось 13 миллионов тонн биомассы медуз. Последние, помимо всего прочего, блокируют вакуумные помпы, использующиеся для добычи бриллиантов с морского дна.

Почему медузы захватывают нашу планету? Основные причины этого связаны с особенностями их биологии. Во-первых, низкий метаболический уровень позволяет им существовать в водах с незначительным содержанием кислорода. Во-вторых, медузы характеризуются рекордными показателями размножения, которое называют «самооплодотворением гермафродитов». В-третьих, они характеризуются фантастической прожорливостью. Так, мнемиопсис съедает пищу, которая весит в десять раз больше его тела, и увеличивается в размере каждый день. Медузы вкладывают в свой рост больше энергии, чем более сложные существа, с которыми они соперничают. Наконец, в-четверых, они практически бессмертны.

В «тяжелые времена» они просто уменьшаются в размере, но их тела не теряют своих пропорций, как это происходит с голодающими рыбами или людьми. Если пища вновь появляется, медузы вновь начинают расти. Некоторые медузы живут до десяти лет. А вот в стадии полипа они практически бессмертны.

2.3. ТИП НЕМЕРТИНЫ (Nemertini)

Экология и биология. Немертины (Nemertea, или Nemertini) – тип беспозвоночных, насчитывающий на сегодняшний день не менее 1275 описанных видов червей (Чернышев, 2011), которые обитают преимущественно в морях, а также встречаются в пресных водоемах, в супралиторали и на суше, являются симбионтами различных морских беспозвоночных. Первое формальное описание относится к 1770 году, когда норвежский натуралист и епископ Й.Э. Гуннерус описал вид *Ascaris longissima* (ныне *Lineus longissimus*). Название «немертины» происходит от имени средиземноморской нимфы нереиды Немертеи (Немертес), дочери бога водяной стихии Нерея и океаниды – нимфы Дориды). Немертины – низшие черви, обитающие преимущественно в морях. Основная масса этих животных – бентические организмы, встречаются начиная с верхних горизонтов литорали и кончая глубинами в несколько сотен метров. В большинстве – хищники, питающиеся аннелидами, ракообразными, моллюсками, рыбами. Типичная немертина по форме тела напоминает нить или ленту: вытянута в передне-заднем направлении, иногда несколько сплющена в спинно-брюшном. Длина тела у разных представителей варьирует от миллиметров до метров (до 54 м). Многие виды окрашены в яркие цвета, что обычно трактуют как предупредительную окраску. С другой стороны, существуют неокрашенные немертины (белесых тонов), через покровы которых хорошо видны внутренние органы (кишечник, ринхоцель, головной ганглий, нервные стволы, половые железы). Немертин принято делить на две большие группы – Enopla (вооруженные немертины) и Anopla (невооруженные немертины). Исследования показали, что вооруженные гоплонемертины (Enopla) содержат алкалоиды – производные пиперидина, тогда как невооруженные гетеронемертины (Anopla) продуцируют в основном пептидные и белковые нейротоксины и цитотоксины (Kem et al., 2006).

Строение ядовитого аппарата. Характерной особенностью немертин является выворачивающийся наружу *хобот*, служащий для защиты и захвата добычи. В передней части тела располагается отверстие хобота – особого органа, характерного среди беспозвоночных только для типа немертин. Хобот состоит из двух отделов – влагалища и выворачивающейся части. Влагалище хобота может занимать в длину большую часть тела, а у ряда видов вывернутый хобот может превышать длину тела (рис. 2.13).

У всех *вооруженных немертин* (класс Enopla) имеется средний отдел хобота, обычно состоящий из стилетной части и бульбуса (или баллона). В стилетной части находится вооружение, состоящее из базиса, одного или многих центральных стилетов и карманов с запасными стилетами. Обычно бульбус соединяется с передним отделом хобота при помощи извергательного канала (ductuc ejaculatorius), который проходит непосредственно около базиса. Предполагается, что при помощи этого извергательного канала токсин поступает из бульбуса к основанию центрального стилета. Как уже говорилось, передняя часть хобота способна выворачиваться наружу, подобно пальцу перчатки, при этом стилет оказывается на конце



Рис. 2.13. Немертина с вывернутым хоботом (Wikimedia Commons)

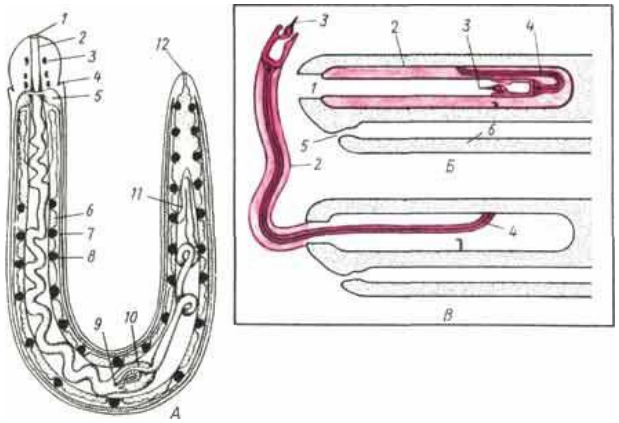


Рис. 2.14. Схема строения вооруженной немертины (А) и ее ядовитого аппарата (Б и В): А: 1 – отверстие хобота, 2 – влагалище хобота, 3 – глаз, 4 – перетяжка, 5 – мозговой ганглий, 6 – кишечник, 7 – боковой нервный ствол, 8 – гонады, 9 – стилет, 10 – луковица стилета, 11 – мышца-ретрактор, 12 – анус; Б – в покоящемся состоянии; В – с выброшенным хоботом: 1 – отверстие хобота, 2 – хобот, 3 – стилет, 4 – мышца-ретрактор, 5 – ротовое отверстие, 6 – кишечник (Wikimedia Commons)

выброшенного хобота (рис. 2.14). Представители Enopla характеризуются преимущественно мелкими размерами. Принято различать полистилиферное и моностилиферное вооружение. В первом случае серповидный или уплощенно-удлиненный базис несет несколько короткоконических (возможно – немного уплощенных) стилетов. Полистилиферное вооружение при атаке совершает скребущие движения, проделывая в покровах жертвы разрез. У моностилиферного вооружения базис варьирует от овального до цилиндрического и несет только один игловидный стилет (рис. 2.15). Моностилиферное вооружение устроено принципиально иначе: при атаке оно лишь немного выдвигается вперед, в результате чего единственный стилет наносит колотую рану.

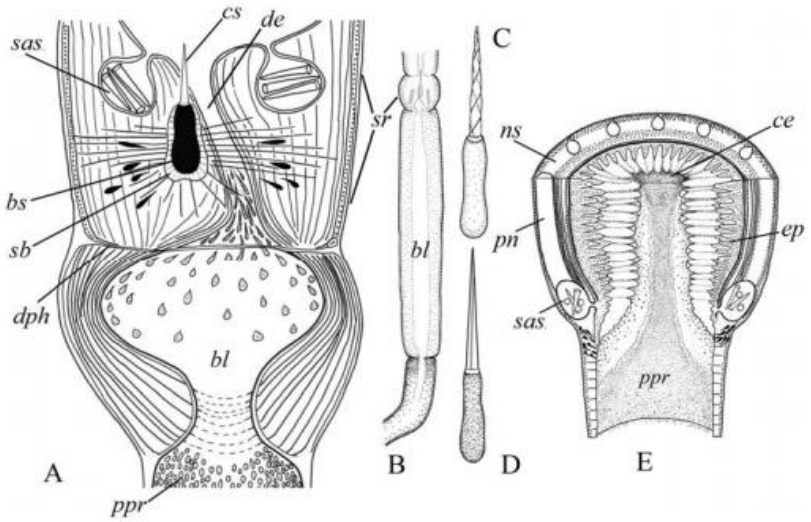


Рис. 2.15. Строение среднего отдела хобота и вооружения у Monostilifera: A – средний отдел Tortus tokmakovae; B, D – средний отдел и вооружение Ototyphlonemertes nikolaii; C – вооружение O. valentinae; E – средний отдел Korotkevitschia pelagica. Сокращения: bl – бульбус, bs – базис, ce – скопления экстрацеллюлярного материала, cs – центральный стилет, de – ductus ejaculatorius, dph – диафрагма, ep – железистый эпителий, ns – невральная прослойка, pn – нервы хобота, ppr – задний отдел хобота, sas – карманы с запасными стилетами, sb – диафрагма базиса, sr – стилетный отдел (Чернышев, 2011)

У *невооруженных немертин* (класс Anopla) ядовитость связана с выделением слизи, продуцируемой кожными железами. Характерная черта – отсутствие вооружения хоботка. Невооруженные немертины захватывают и парализуют жертву при помощи хобота, который при выворачивании обвивает жертву винтовой спиралью и не дает ей вырваться. Наружная поверхность вывернутого хобота покрыта железистым эпителием, в состав которого входят так называемые псевдокниды, по своему строению напоминающие нематоцисты кишечнополостных и, повидимому, служащие для удержания жертвы. Псевдокниды создают множественные микроскопические отверстия на поверхности жертвы, через которые затем проникают токсины, вырабатываемые эпителиальными железами. Ротовое отверстие смещено на брюшную сторону и располагается позади мозгового ганглия. Нервная система залегает в толще кожно-мускульного мешка, а иногда прямо в кожном эпителии.

2.3.1. Химический состав и механизм действия яда вооруженных немертин (Enopla)

Первые сведения о токсинах немертин связаны с работами бельгийского фармаколога З. Бака (Kem et al., 2006), который в середине 30-х годов прошлого века установил холинергический эффект водного экстракта из гоплонемертины *Amphiporus lactifloreus* при действии на изолированную скелетную мышцу лягушки и шейные вегетативные ганглии кошки. Стабильность действующего вещества, названного амфипорином, к органическим растворителям в щелочной среде позволила З. Баку сделать вывод о никотиноподобном строении и действии амфипорина.



Рис. 2.16. *Paranemertes peregrina*, заглатывающая парализованную анабазеином полихету[32] (*https://invertzoology.wordpress.com2013/07/15paranemertes-peregrina-nemertea-hoplonemertea*)

Наиболее изученным токсином вооруженных немертин является *анабазеин* – 2-(3-пиридил)-3,4,5,6-тетрагидропиридин, выделенный Kem et al. (1971) из гоплонемертины *Paranemertes peregrina*. Эта крупная (> 15 см) тихоокеанская немертина отличается своим независимым поведением: скользит во время отлива по илистой поверхности на виду у потенциальных хищников (чаек и др.) в поисках добычи – кольчатых червей (рис. 2.16).

Из этанольного экстракта, полученного из нескольких тысяч немертин, было выделено свыше 1 грамма алкалоида, который был идентифицирован как анабазеин. Спустя 10 лет анабазеин был выделен из муравьев Aphaenogaster. Структура анабазеина была определена с помощью ЯМР- и масс-спектрометрии, а впоследствии подтверждена синтезом (рис. 2.17):

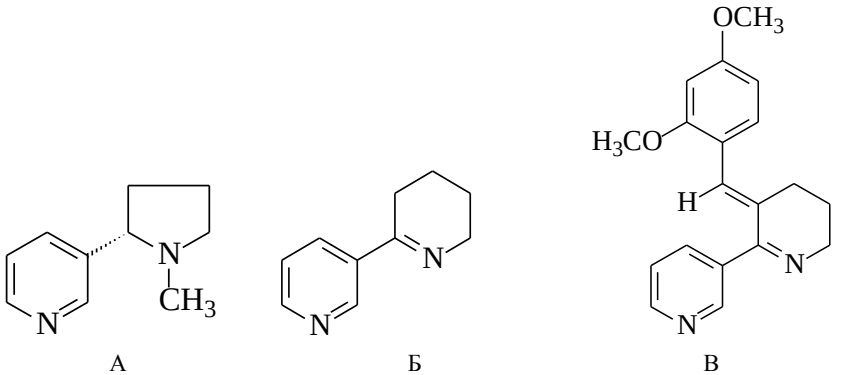


Рис. 2.17. Структура (S)-никотина (А), анабазеина (Б) и 2,4-диметоксибензилиден-производного анабазеина (DMXBA) (В) (Kem et al., 2006)

[32] Наблюдения показывают, что на финальной стадии немертина выдавливает из заглатываемой полихеты экскременты.

Анабазеин структурно близок к анабазину[33] (рис. 2.18) $C_{10}H_{14}N_2$ – алкалоиду пиридинового ряда, содержащемуся в ежовнике безлистном (*Anabasis aphylla* L.), а также в табаке.

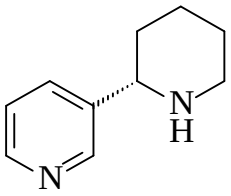
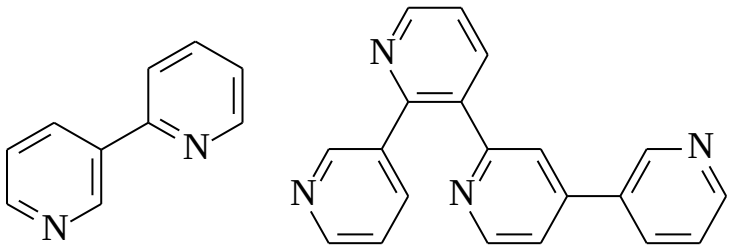


Рис. 2.18. Анабазин

Анабазеин обладает *никотиноподобным действием* и вызывает у крабов судороги с последующими параличом и смертью. При его прямом действии на нервы ходильной ноги краба наблюдается возникновение спонтанных потенциалов действия. Для обездвиживания 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, установили, 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, необходимого для обездвиживания полихет на участке обитания немертины. По-видимому он играет двоякую роль: токсин, содержащийся в хоботе, предназначен для активной охоты, тогда как анабазеин эпидермиса служит для защиты.

Из другой гоплонемертины *Amphiporus anguiatus* выделены еще два пиридиновых деривата: 2,3'-бипиридил и 3,2'-;3',2''-;4'',3'''-тетрапиридил, названный *немертилленом* (рис. 2.19).



А Б

Рис. 2.19. А – 2,3'-бипиридил; Б – немертиллен

2,3'-Бипиридил обладает никотиноподобным действием и активнее анабазеина парализует 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, 2,3'-бипиридила – 120, метилбипиридина – 60 и анабазеина – 14 мкг/г.

Анабазеин оказывает действие на ацетилхолиновые рецепторы и других беспозвоночных. Морские кольчатые черви, которые являются обычной добычей для *Paranemertes* sp., могут быть парализованы анабазеином, так же как ракообразные и насекомые. Холинергические рецепторы никотина у членистоногих находятся, в основном, в центральных нейронах, но встречаются и в ганглионарных пейсмеке-

[33] По фармакологическим свойствам близок к никотину, цитизину и лобелину. Гидрохлорид анабазина – лекарственное средство, снижающее влечение к курению.

рах сердечного ритма. Немертиллен, анабазеин и 2,3'-бипиридил стимулируют необычный рецептор в стоматогастральных мышцах ракообразных, который, по-видимому, является хлорным каналом. Известны разнообразные пиридиновые соединения, включая анабазеин и 2,3'-бипиридил, способные стимулировать хеморецепторы сенсорных нейронов, находящиеся на поверхности ходильных ног раков и омаров и влияющие на пищевое поведение. Однако именно анабазеин и 2,3'-бипиридил наиболее активно стимулировали эти рецепторы у лангустов. Полагают, что алкалоиды немертин, воздействуя на эти хеморецепторы, могут оказывать репеллентное действие против некоторых хищников. Некоторые из этих соединений также способны ингибировать обрастание морскими желудями подводных частей судов и других сооружений и, таким образом, могут быть перспективны в качестве «добавки» в краски.

Ацетилхолиновый рецептор и анабазеин. Известно, что никотиновый ацетилхолиновый рецептор (nACh-receptor, AXP) – подвид ацетилхолиновых рецепторов, который обеспечивает передачу нервного импульса через синапсы и активируется никотином (кроме ацетилхолина). Этот рецептор найден в химических синапсах как в центральной, так и в периферической нервной системе, в нервно-мышечных синапсах, электрических органах некоторых скатов, а также в эпителиальных клетках многих видов животных. В физиологических условиях взаимодействие ацетилхолина (ACh) с рецептором активирует проницаемый для катионов канал, что приводит к деполяризации клеточной мембраны и генерации нервного импульса в нейроне или сокращению мышечного волокна (в случае нервно-мышечного синапса). Успехи в изучении Ах-рецепторов были обусловлены, в частности, их высокой концентрацией в электрических органах скатов *Torpedo californica* и *Torpedo marmorata*, а также обнаружением α-бунгаротоксина (α-BTX) – нейротоксического полипептида из яда змеи *Bungarus multicinctus* (крайт), который является необратимым лигандом и специфическим антагонистом ацетилхолина для никотиновых рецепторов в нервно-мышечных синапсах. Это послужило предпосылкой для выделения и детального исследования никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Было доказано, что рецептор является гетероолигомерным комплексом, состоящим из четырех разных белковых субъединиц, которые были названы соответственно их молекулярной массе (в кДа: α (40), β (50), γ (60), δ (65)). При естественной экспрессии в клетке сначала возникают димерные комплексы α-γ и α-δ, потом формируется тример α-β-δ и, наконец, после объединения димера и тримера в клеточную мембрану встраивается функциональный пентамер со стехиометрией $\alpha 2\beta\gamma\delta$.

В периферической нервной системе имеются AXP «мышечного типа», которые имеют стехиометрию $\alpha 1_2\beta 1\delta\gamma$ и встречаются в эмбриональных тканях или электрических органах Торпедо), либо AXP со стехиометрией $\alpha 1_2\beta 1\delta\varepsilon$, характерной для взрослых, или ганглионарные AXP (например $\alpha 3\beta 4$). В центральной нервной системе AXP бывают двух основных подклассов: рецепторы с высокой аффиностью к α-бунгаротоксину (α-BTX), но с низким сродством к агонисту никотину (например α7-рецепторы), и AXP, которые связывают никотин с высоким сродством, но обладают, напротив, низкой аффиностью к α-BTX (например $\alpha 4\beta 2$).

Как и никотин, анабазеин стимулирует в той или иной мере все AXP и, следовательно, мог бы быть отнесен к неселективным агонистам никотиновых AXP. Тем не менее, анабазеин преимущественно стимулирует те же AXP (например, в скелетных мышцах и мозге), которые имеют высокое сродство к α-BTX, то есть α7-подтипы. В отличие от этого, никотин преимущественно и почти полностью

стимулирует α4β2 (мозг) и α3β4 (в основном ганглионарные) рецепторы. Таким образом, анабазеин является полным агонистом α7-рецепторов, но обладает средней эффективностью к рецепторам подтипа α4β2.

В то время как анабазеин является агонистом никотина в отношении большинства типов АХР, в настоящее время получены более 200 производных анабазеина, обладающих селективным взаимодействием с α7-типом рецепторов. Особый интерес представляют 3-арилиден-анабазеины, демонстрирующие перспективную терапевтическую активность. Установлено, что они обладают нейропротекторным действием, а также улучшают когнитивные процессы.

В качестве примера приведем на рис. 2.20 3-(2,4-диметоксибензилиден)-анабазеин (DMXBA). Его фармацевтическая кодовое название GTS-21 отражает очередность его синтеза как 21-го соединения, полученного в рамках совместного научного проекта Университет Флориды (University of Florida) и японской фармацевтической компании Taiho Pharmaceuticals. DMXBA был первым агонистом никотина, селективно взаимодействующим с α7-типом АХР. Это соединение также первый α7-агонист, проходивший клинические испытания как средство возможного лечения когнитивных нарушений при шизофрении, паркинсонизме и болезни Альцгеймера. DMXBA – липофильное соединение, легко проходящее через биологические мембраны, включая желудочно-кишечные стенки и гематоэнцефалический барьер, и достигает пиковых концентраций в крови и головном мозге в течение очень короткого времени. Следует отметить, что если в низких концентрациях DMXBA избирательно стимулирует α7-тип АХР, то в высоких – является антагонистом α4β2 (мозг) АХР.

Тем не менее, пристальный научный и клинический интерес к DMXBA обусловлен, в первую очередь, его избирательным стимулированием α7-типа АХР. Дело в том, что физиологические функции этого рецептора было очень трудно исследовать из-за быстро развивающегося снижения чувствительности при при-

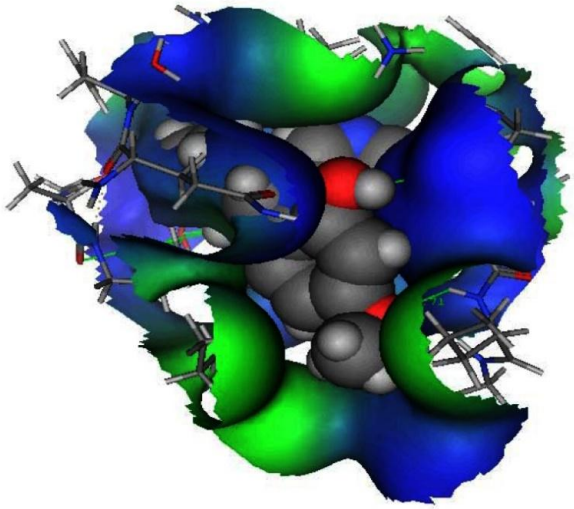


Рис. 2.20. Связывание протонированной формы DMXBA с α7-типом АХР. Зеленая и голубая области соответствуют гидрофобным и гидрофильным поверхностям. Атомы лиганда окрашены в соответствующие цвета: красный (кислород), серый (углерод), синий (азот) и светло-серый (водород) (Kem et al., 2006)

менении высоких концентраций агониста. Поэтому первоначально этот рецептор был позиционирован только как мишень α-BTX, хотя позже обнаружился широкий спектр физиологических функций, в том числе способность стимулировать разнообразные системы вторичных мессенджеров.

Два десятилетия назад впервые появились сообщения о резком снижении числа АХР у пациентов с болезнями Альцгеймера и Паркинсона. Этот факт стимулировал значительный интерес к агонистам никотиновых рецепторов, которые могут избирательно стимулировать оставшиеся АХР мозга, участвующие в когнитивных и других критических психических функциях. Тем более что к этому времени уже было ясно, что антагонисты являются малоэффективными терапевтическими средствами при лечении нейродегенерации и слабоумия, характерных для нашего времени. В этом плане DMXBA является фактически единственным препаратом, который легко попадает в мозг и действует как агонист α7-типа АХР. Его влияние на когнитивные функции было исследовано на различных млекопитающих и дало положительный результат. Хорошие терапевтические перспективы имеет использование свойств агонистов α7-типа АХР при остром воспалении или подавлении ангиогенеза (роста новых кровеносных сосудов).

2.3.2. Химический состав и механизм действия яда невооруженных немертин (Anopla)

В качестве представителя Anopla можно назвать роющего в песке норки *Cerebratulus* (рис. 2.21), который встречается вдоль всего атлантического побережья Европы, от северной границы до Средиземного моря, а также в северной части Тихого океана. К невооруженным немертинам относится гигантская немертина *Lineus longissimus*, достигающая 10 и даже 30 м в длину при ширине тела не более 1 см. Петлеобразно скручивая свое длинное тело, немертина держится под камнями, подстерегая добычу.



Рис. 2.21. *Cerebratulus signatus* Coe, 1905[34]
с выброшенным хоботом (Явнов, 2012)

[34] *Cerebratulus signatus* распространен в Японском, Охотском морях на глубинах от 15 до 60 м. Червь обитает на илистых, илисто-песчаных грунтах, но может и всплывать над дном, синусоидально изгибая тело. Длина тела – 600 мм. В хоботе имеется вырабатываемый железистыми клетками ядовитый секрет, с помощью которого немертина усыпляет жертву.

Большие гетеронемертины, такие как *Cerebratulus или Parbolasia*, продуцируют токсические полипептиды. Из слизистого секрета гетеронемертина, обитающего вдоль северо-восточного побережья Северной Америки, выделены две группы токсических полипептидов: цитолитические (группа А) и нейротоксические (группа В). *Цитотоксин* А-III – полипептид с молекулярной массой ~ 10000, стабилизированный тремя дисульфидными связями; локализован в интегументарных тканях (коже или хоботке). Во вторичной структуре А-III, определенной методом кругового дихроизма, обнаружено 40% α-структур, 10% β-цепей и 50% неупорядоченных структур. Предполагается, что треть С-концевой последовательности полипептида имеет структуру спиральной шпильки и участвует в формировании поры, увеличивая проницаемость мембран клеток различных видов, а также липосом различного липидного состава. По-видимому токсин формирует поры большого диаметра, так как они хорошо проницаемы для высокомолекулярных белков.

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 мембранах сфингомиелина и фосфатидилхолина. Повышение концентрации фосфолипидов ингибирует цитолитическое действие А-III. Эффективность связывания с биомембранами для цитотоксинов группы А достигает 1200 молекул/мкм^2.

В сублитических концентрациях цитотоксин *Cerebratulus* тормозит потенциалзависимые каналы для K^+, Na^+ и Ca^{2+} в гигантском аксоне кальмара и в сердце собаки. В низких дозах (0.25–1 мкг/мл) А-III вызывает деполяризацию изолированных папиллярных мышц сердца собаки. Деполяризующее действие токсина снижается при увеличении концентрации внеклеточного Ca^{2+}, однако блокаторы Na^+-каналов – ТТХ и сакситоксин – в этих условиях не эффективны. При увеличении концентрации токсина А-III ≥ 2 мкг/мл наблюдаются необратимые структурные изменения миокардиальных клеток. В сублитических концентрациях токсин ингибирует протеинкиназу С.

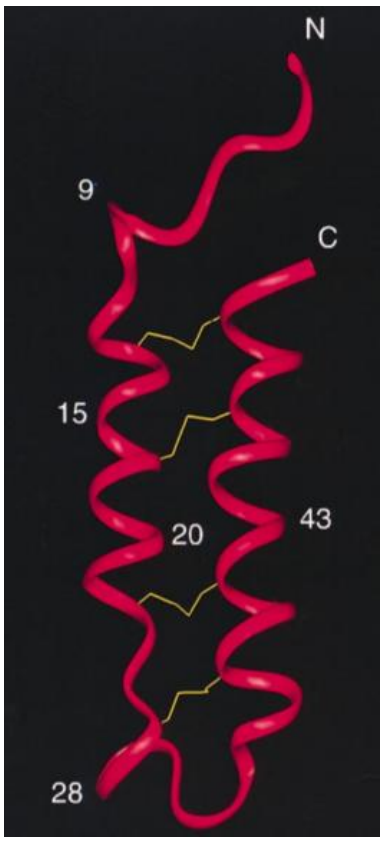
Нейротоксины группы В. К этой группе относятся небольшие полипептиды с молекулярной массой около 6000. Изучены четыре полипептида В-I – В-IV. Выход токсинов В-I – В-IV из 2040 г свежих немертин (160 особей) составил, соответственно, 7.0; 6.0; 3.9 и 101.0 мг. Наиболее токсичен В-II; его паралитическая и летальная активность для рака *Procambarus* равны, соответственно, 35200 и 22700 ед./мг. Для токсина В-IV, содержание которого в секрете немертин максимально, эти значения следующие: 13400 и 1650 ед./мг.

Первичная структура токсинов В-II и В-IV (рис. 2.22) установлена: интересно, что структура совпадает по 38 позициям из 55. Молекулы токсинов имеют 4 дисульфидные связи.

3D структура этой молекулы, состоящей из 95 аминокислотных остатков, была определена в водном растворе с помощью ЯМР ^{1}H-спектроскопии при 600 МГц. Этот катионный пептид образует две антипараллельные спирали и имеет четко определенную спиральную структуру шпильки. Ветви шпильки связаны четырьмя дисульфидными связями. Три аминокислотных остатка (Arg-17, -25 и -34) определяют функциональную активность токсина и находятся на одной стороне молекулы, в то время как другой функциональный остаток Trp-30 находится на противоположной стороне.

ASATWGAAY/…/ACENNCRKKYDLCIRCQGKWAGKRGKCAAHCIIQKNNC
KGKCKKE

А



Б

Рис. 2.22. Первичная структура (А) и 3D риббон-диаграмма (Б) структуры нейротоксина B-IV из атлантической гетеронемертины *Cerebratulus lacteus*. Две антипараллельные длинные α-спирали соединены шпилькой и стабилизированы четырьмя дисульфидными мостиками (Barnham et al., 1997)

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 B-IV. В результате было установлено, что в активный центр токсина B-IV включены остатки Tyr-9 и Trp-30. Применение меченных ^{125}I дериватов B-IV позволило установить, что токсин специфически связывается с везикулами, приготовленными из аксона омара, с $K_д$ = 80–100 нмоль/л.

2.4. КЛАСС МНОГОЩЕТИНКОВЫЕ ЧЕРВИ, ИЛИ ПОЛИХЕТЫ (Polychaeta)

Экология и биология. Многощетинковые черви, или Полихеты (лат. Polychaeta, от греч. πολύς – *много*, греч. χαίτη – *волос*) – класс кольчатых червей, относящихся к типу Annelida (от annelus – *колечко*). В настоящее время этот класс насчитывает более 10 тысяч видов, в том числе нереис знаменосец *Nereis vexillosa* (рис. 2.23А), распространенный во всех дальневосточных морях России. 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 приспособились к пелагическому и планктонному существованию. Многие виды живут во временных или постоянных трубках, в том числе и грунте. Среди сидячих (седентарных) полихет наиболее распространены седиментаторы (например представители семейств Sabellidae, Serpulidae, Spirorbidae). Они питаются детритом, добывая его с помощью ловчих щупалец, выполняющих также функцию жабр, из толщи воды.

Свободноживущие (эррантные) полихеты – детритофаги или хищники. Детритофаги могут добывать органическое вещество из грунта, поедая его, например представители семейств Arenicolidae, Ampictenidae. Некоторые собирают детрит с поверхности грунта длинными пальпами (например Spionidae). Широко распространено хищничество, к примеру среди Nereididae, Glyceridae, Syllidae. Они питаются мелкими пелагическими организмами, а также растительными остатками, заключенными в иле. Хищные, ведущие придонный образ жизни полихеты встречаются по преимуществу среди камней, ракушечника и водорослей. Нередки случаи комменсализма – в губках, иглокожих, моллюсках.

Строение ядовитого аппарата. У большинства свободно живущих хищных полихет, к которым относятся ядовитые виды, глотка превращается в мускулистую выдвигающуюся или выворачивающуюся наподобие хобота цилиндрическую трубку. Она представляет собой продолжение буккального отдела. На границе между глоткой и буккальным отделом[35] лежат *хитиновые челюсти.* Они крючкообразно изогнуты остриями внутрь и имеют зазубренный внутренний край (рис. 2.23Б). В передний отдел пищевода, следующего за глоткой, открывается пара продолговатых слюнных желез, наружная поверхность которых сильно складчатая (рис. 2.24). Они и продуцируют ядовитый секрет.

Особенностью червей рода *Glycera* является то, что хитиновые челюсти содержат медьсодержащий минерал атакамит[36], скрепляющий белки, и имеют канальца, по которым в тело жертвы впрыскивается яд. Неминерализованная медь и медьсодержащие минералы сосредоточены в верхней части зубов в виде волокон диаметром порядка 50 нанометров, находящихся в своего рода белковой матрице, и делают челюсти весьма крепкими. Впервые высокое содержание меди было обнаружено в челюстях *Glycera* sp. (Gibbs, Bryan, 1980). Предполагается, что неминерализованная медь на поверхности зубных каналов служит в качестве катализатора, то есть делает впрыскиваемое через них вещество токсичным, превращая

[35] Буккальная полость (лат. *bucca* – *щека*) – начальный отдел пищеварительной системы, включающий, как правило, разнообразные приспособления для захвата и первичной обработки пищи.

[36] Атакамит (англ. Atacamite) – минерал гидроксихлорид меди. Впервые был найден в чилийской пустыне Атакама, назван в 1801 году Д. де Галлизен (D. de Gallizen) по месту обнаружения. Химическая формула атакамита – $Cu_2Cl(OH)_3$.

его в яд (Lichtenegger et al., 2002). Заметим, что у *Nereis diversicolor* основным неорганическим компонентом хитиновых челюстей является цинк (Bryan, Gibbs, 1979).



А Б

Рис. 2.23. А – полихета нереис знаменосец *Nereis vexillosa* Grube, 1849 из Японского моря; Б – головной конец полихеты с вывернутой глоткой и двумя крупными, зазубренными по внутреннему краю хитиновыми челюстями (Явнов, 2012)

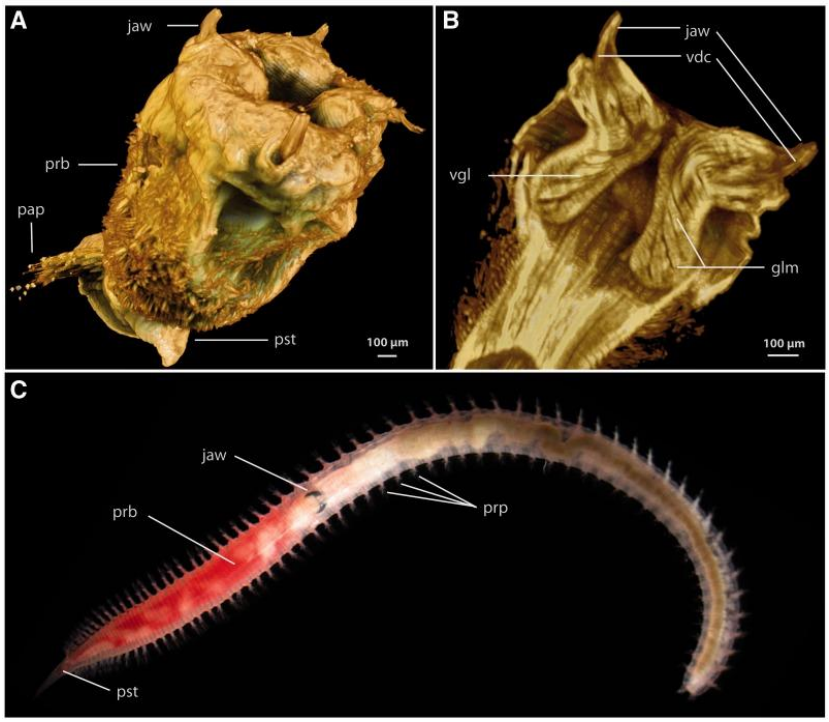


Рис. 2.24. Морфология *Glycera tesselata*: А – микрофотография вывернутого хоботка *Glycera tesselata* с 4 хитиновыми челюстями, окружающими ротовое отверстие; В – сагиттальный срез через хоботок, показывающий расположение двух ядовитых желез, прилегающих к хитиновым челюстям; С – общий вид *Glycera tesselata*: prp – параподии, prb – хоботок, pst – простомиум (предротовой участок), vgl – ядовитая железа, jaw– хитиновые челюсти (Reumont et al., 2014)

Кроме того, полихеты могут обладать ядовитыми *параподиями* (рис. 2.25), которые у подавляющего большинства полихет находятся по бокам каждого туловищного сегмента и представляют собой подвижные выросты стенки тела, усаженные щетинками и выполняющими локомоторные функции. С их помощью полихеты ползают и плавают.

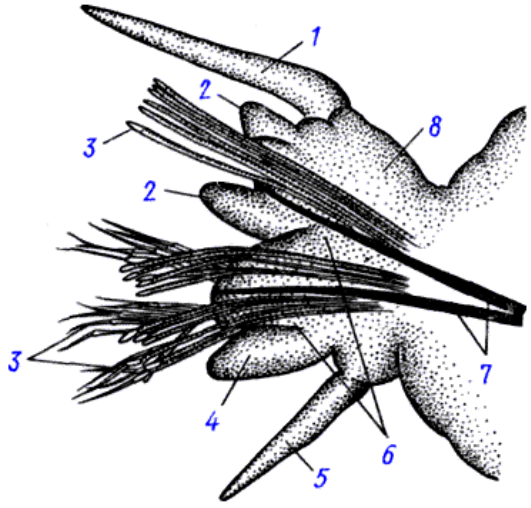


Рис. 2.25. Параподия атокной[37] формы *Nereis pelagica*: 1 – спинной усик, 2 – лопасти спинной ветви, 3 – щетинки, 4 – лопасти брюшной ветви, 5 – брюшной усик, 6 – брюшная ветвь, 7 – опорные щетинки, 8 – спинная ветвь (Иванов и др., 1958)

Картина отравления. Отравления полихетами чаще всего носят профессиональный характер (например у рыбаков) и характеризуются как местными (острая боль, гиперемия, отек), так и общими (головная боль, тошнота) симптомами.

Первая помощь. Следует удалить обломки щетинок (лучше всего липкой лентой), протереть кожу спиртом, раствором аммиака или соды. Наложить дезинфицирующую повязку. В качестве профилактических мер в местах, где обитает много полихет, рекомендуется одевать обувь и перчатки.

2.4.1. Глицера *Glycera convoluta* Keferstein

Экология и биология. *Glycera convoluta* Keferstein, относящаяся к отряду Phyllodocida, имеет полупрозрачное тело длиной до 10 см, состоящее из 160–180 сегментов (рис. 2.26). Цилиндрические невтягивающиеся жабры довольно длинные. Последние сегменты тела без жабр. Параподии четырехлопастные. Глотка покрыта тонкими цилиндрическими папиллами. Живет в песке, часто содержащем гальку, камни, ракушки, а также в заиленном песке. Плотность поселений у берегов Сахалина 4–15 экз/м^2. Тропическо-бореальный вид. Обитают в юго-западной части Баренцева моря, в Охотском и Японском морях.

[37] Эпитокия (от греч. epi – *над, после* и греч. tokos – *рождение*) – развитие пелагической стадии у некоторых донных многощетинковых червей в сезон полового размножения. Образование пелагической (*эпитокной*) стадии из донной (*атокной*) происходит либо путем метаморфоза, либо в ходе бесполого размножения (в форме почкования или паратомии).



Рис. 2.26. Глицера *Glycera convoluta* (Wikimedia Commons)

Химический состав и механизм действия яда. Предварительное изучение (Michel, Keil, 1975) фармакологической активности экстракта цельных желез (150 желез в 1 мл буфера) показало, что он вызывал остановку сердца дафний. Молекулярная масса токсической фракции, выделенной колоночной хроматографией, оказалась равной 110–120 кДа. Экстракт обладал протеолитической (трипсиноподобной) активностью, оцениваемой по гидролизу синтетического субстрата BAEE, которая тормозилась полипептидными ингибиторами трипсина, но отличалась от трипсина по специфичности отщепления В-цепи инсулина. Коллагеназная активность экстракта, оцениваемая по расщеплению природного коллагена, была сравнима с активностью коллагеназы из *Clostridium histolyticum.* Фракции, обладающие протеолитической (трипсиноподобной и коллагеназной) активностью, имели молекулярную массу 60–70 кДа, но плохо разделялись колоночной хроматографией. Затем Manaranche et al. (1980) показали, что яд глицеры стимулирует спонтанное высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе лягушки. Позже Meunier et al. (2002) выделили из *Glycera convoluta* новый токсический белок с молекулярной массой 320 кДа – *глицеротоксин*, способный обратимо стимулировать спонтанное и вызванное раздражением высвобождение нейромедиатора в нервно-мышечном синапсе лягушки. Однако глицеротоксин был неэффективен в отношении нервно-мышечных синапсов мыши, что было обусловлено его селективным взаимодействием только с кальциевыми каналами $Ca_v2.2$ (N-типа), характерными именно для лягушек. Таким образом, глицеротоксин является уникальным молекулярным инструментом для изучения Ca^{2+}-регулируемого экзоцитоза с помощью специфической активации каналов $Ca_v2.2$.

Потенциал-зависимые кальциевые каналы играют важную роль в синаптической передаче возбуждения, обеспечивая вход ионов кальция в пресинаптическое нервное окончание, инициирующее экзоцитоз нейромедиатора. N-тип Ca^{2+}-каналов формируется субъединицами α1B, α2δ и β1b, которые активируются при сильной деполяризации, но обладают медленной инактивацией. Для синапсов лягушки это каналы $Ca_v2.2$, блокатором которых являются ω-конотоксины GVIA и MVIIA[38]. Каналы $Ca_v2.2$ не чувствительны к дегидропиридину (DHP) и локализуются в пресинаптических терминалях нервной ткани. В их структуре отсутствует субъединица γ. Каналы

[38] Обозначения, принятые для ω-конотоксинов, выделенных из тихоокеанского моллюска *Conus magus* (Федосов и др., 2013).

модулируются неизвестным гомологом протеинкиназосвязанного белка, который взаимодействует с протеинкиназой С (PKC)[39] (Мельников, 2007).

В своей работе von Reumont et al. (2014) обратили внимание на то, что несмотря на интенсивные исследования токсинов глицер, ни один из этих предполагаемых токсинов не был описан на молекулярном уровне. Используя молекулярно-генетические подходы, авторы представили транскриптомный профиль[40] (рис. 2.27) экспрессируемых генов токсинов в ядовитой железе трех видов глицер (*Glycera dibranchiata*, *Glycera fallax* и *Glycera tridactyla*), а также ткани тела *G. tridactyla*.

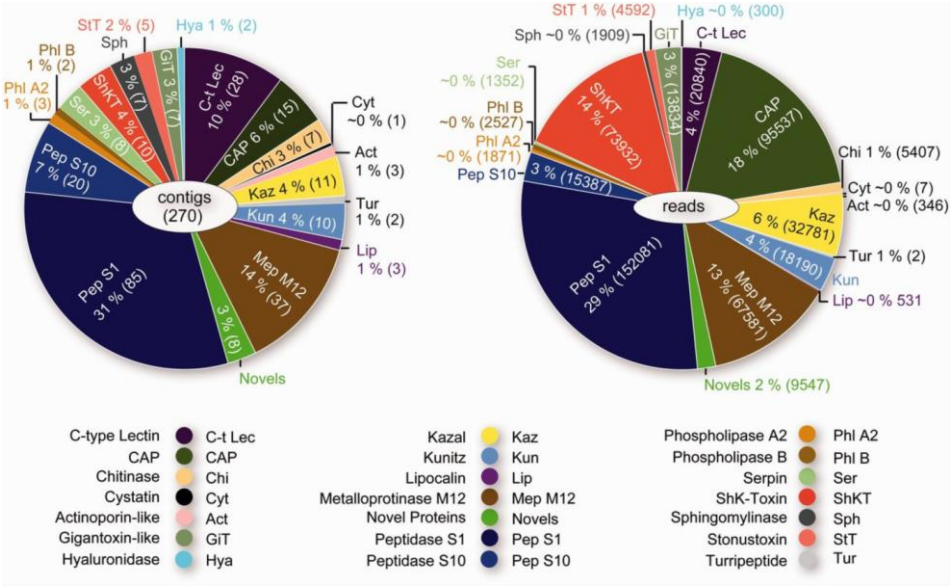


Рис. 2.27. Транскриптомный профиль экспрессируемых генов токсинов в ядовитых железах *Glycera dibranchiata*: A – распределение разнообразия контигов[41] для различных токсинов; B – длина последовательностей ридов[42] для разных токсинов. Относительное разнообразие контигов и относительные длины ридов выражены в процентах, в скобках – абсолютные величины (Reumont et al., 2014)

---

[39] От англ. *protein kinase* C.

[40] Транскрипто́м – совокупность всех транскриптов, синтезируемых одной клеткой или группой клеток, включая мРНК и некодирующие РНК. Понятие «транскриптом» может обозначать полный набор транскриптов в данном организме или специфический набор транскриптов (молекул РНК), представленный в клетках определенного типа. В отличие от генома, который, как правило, одинаков для всех клеток одной линии, транскриптом может сильно меняться в зависимости от условий окружающей среды. Ввиду того, что понятие транскриптом включает в себя все транскрипты данной клетки, он также отражает профиль экспрессии генов в данный момент времени.

[41] Контиг (*contig* от англ. *contiguous*) – набор перекрывающихся фрагментов ДНК, которые в совокупности представляют собой консенсусную область ДНК.

[42] Рид (*read*) – короткая нуклеотидная последовательность. Обычно рид состоит из нескольких блоков последовательностей разного типа и присутствие или отсутствие этих блоков будет меняться в зависимости от технологии секвенирования, а также от этапа обработки.

Ядовитые железы экспрессируют сложную смесь транскриптов, кодирующих предполагаемых предшественников токсинов. Эти транскрипты представляют собой 20 известных классов токсинов, присутствующих в животных ядах, а также транскрипты, потенциально кодирующие специфические для глицеры токсины. Эти токсины можно отнести к пяти функциональным категориям[43]:

1 – порообразующие и разрушающие мембрану токсины (актинопорин-подобный токсин, стонустоксин, или SNTX-подобный токсин бородавчатки, сфингомиелиназа);

2 – нейротоксины (домен ShKT-нейротоксина глицеры, гигантоксин I-подобный нейротоксин анемоны, туррипептид-подобный нейротоксин моллюска);

3 – ингибиторы протеаз (ингибиторы Кунитца, Казаля, серпин и др.);

4 – другие ферменты (хитиназа, гиалуронидаза, фосфолипаза, металлопротеиназа и др.);

5 – белки домена CAP.

Многие из транскриптов, кодирующих предполагаемые токсины глицеры, относятся к классам токсинов, часто встречающимся в ядах животных, но некоторые из них являются гомологами токсинов, ранее известных, например, только из ядов рыб (стонустоксин из бородавчатки), однопроходных, брюхоногих моллюсков сем. Turridae (туррипептид-подобный нейротоксин), морских анемон (гигантоксин I-подобный нейротоксин). Наличие такой сложной смеси гомологов токсинов предполагает, что глицера использует яд при охоте на крупные объекты и ставит под сомнение ранее распространенное мнение, что *G. dibranchiata* является детритофагом.

2.4.2. Люмбринерис *Lumbrineris heteropoda* Marenzeller

Экология и биология. Тихоокеанский и приазиатский субтропическо-низкобореальный вид, относится к отряду Eunicida. Отмечен в южной части Охотского моря (залив Терпения) на глубине 12 м в илистом песке (рис. 2.28). Распространен в Японском, Желтом и Восточно-Китайском морях (у берегов Японии).

Химический состав и механизм действия яда. Издавна было замечено, что мухи и муравьи, поедающие падаль морских кольчатых червей, погибают от паралича. Современный этап в изучении токсических веществ морских аннелид начался в 1934 г., когда из полихеты *Lumbrineris heteropoda* был выделен токсин, названый S. Nitta *нереистоксином* (NTX) (Hashimoto, Okaichi, 1960).Позже была установлена структура нереистоксина, представляющего собой 4-диметиламино-1,3-дитиолан (Hashimoto, Okaichi, 1960; Okaichi, Hashimoto, 1962), а затем токсин был синтезирован (рис. 2.29).

Фармакологическое изучение показало, что NTX – сильный инсектицид, поражающий, в основном, центральную нервную систему насекомых (Sakai, 1964). Так, электрофизиологические исследования на центральных нейронах таракана *Periplaneta americana* показали, что NTX блокирует Н-холинергические синапсы насекомых (n-AChR), конкурируя с ацетилхолином (Bettini et al., 1973; Xie et al., 1933; Lee et al., 2003). Однако предполагается, что участки связывания NTX с

[43] Подробней о зоотоксинах можно прочитать в учебном пособии Д.Б. Гелашвили и др. «Зоотоксинология: биоэкологические и биомедицинские аспекты, 2015: http://eco.365site.ru/data/files/Zootoxinology.pdf.



Рис. 2.28. Люмбринерис *Lumbrineris heteropoda* (Wikimedia Commons)

n-AChR насекомых могут отличаться от места связывания классического блокатора н-холинергических синапсов – α-бунгаротоксина. На глутаматергическую нервно-мышечную передачу у насекомых нереистоксин, по-видимому, мало или вообще не влияет. Интерпретация данных, полученных на нативных никотиновых n-AChR насекомых, осложняется растущими доказательствами, полученными в результате геномных, физиологических и фармакологических исследований наличия множественных рецепторных подтипов в нервной системе насекомых. Например, секвенирование генома *Drosophila melanogaster* привело к обнаружению десяти кандидатов в никотиновые субъединицы AChR. Поэтому исследования взаимодействия NTX с рекомбинантными никотиновыми AChR с известной молекулярной композицией являются перспективными для понимания механизма его действия, а также различий в структурно-функциональной организации n-AChR у насекомых и позвоночных (Delpech et al., 2003).

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 нереистоксина в воду может вызвать смерть. Отмечено, что при подщелачивании воды его токсичность возрастает, но падает почти до нуля при pH ниже 5.6. Изучение блокирующего действия NTX на синаптическую передачу в электрическом органе угря Torpedo, мышцах позвоночных (лягушек и крыс) и сетчатки глаза цыпленка показали, что эти эффекты также обусловлены действием на никотиновые AChR (Eldefrawi et al., 1980). Поскольку ингибирующее действие NTX на синаптическую передачу в нервно-мышечных соединениях позвоночных не является потенциал-зависимым, было сделано предположение, что NTX действует преимущественно на рецептор, а не на ионный канал (Eldefrawi et al., 1980).

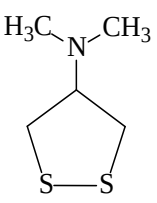


Рис. 2.29. Нереистоксин

Для беспозвоночных животных токсичность нереистоксина 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.

На основе нереистоксина был синтезирован целый ряд его аналогов: бенсультап, картап (падан), тиоциклам, тиосультап (Lee et al., 2003) (рис. 2.30), характеризующихся повышенной стабильностью, но легко гидролизующихся с образованием действующего компонента – нереистоксина, то есть являющихся его прекурсорами.

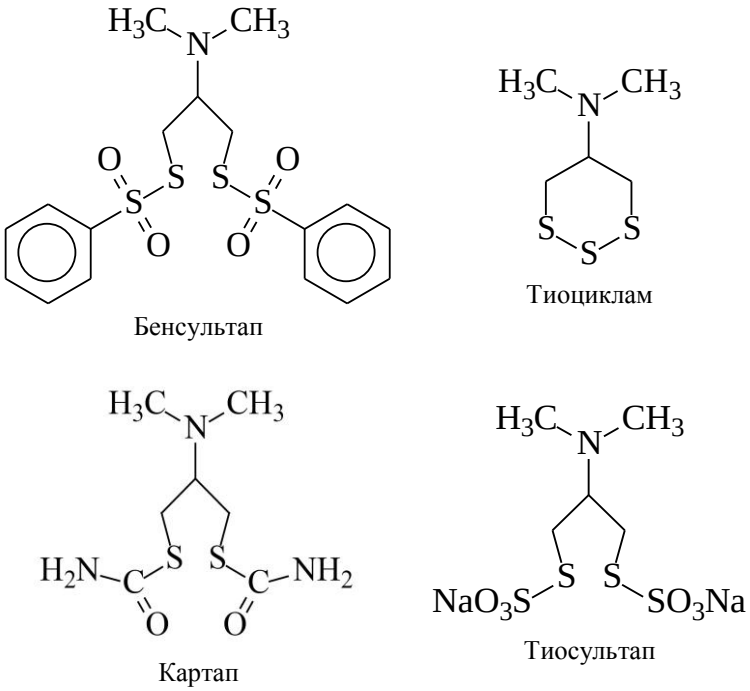


Рис. 2.30. Аналоги (прекурсоры) нереистоксина

Эти соединения широко используются для борьбы с вредителями риса, чая, хурмы и других сельскохозяйственных культур. Достаточно сказать, что уже в 1972 г. производство картапа в Японии достигло 1500 т. Для млекопитающих картап малотоксичен. Изучение его хронической токсичности при скармливании мышам в течение 3 месяцев показало, что в дозе 0.5 DL_{50} у животных не наблюдалось существенных отклонений от нормы, за исключением небольшого снижения массы тела. Минимальная токсическая доза картапа для мышей при пероральном ежедневном введении в течение трех месяцев составила 100 мг/кг.

Другой популярный инсектицид – бенсультап S,S'-[2-(диметиламино)-триметилен]дибензотиосульфонат. Препарат эффективен в борьбе с чешуекрылыми и жесткокрылыми вредителями многих культур, является распространенным средством борьбы с колорадскими жуком (*Leptinotarsa decemlineata*). Применяется в виде 50%-ного смачивающегося водой порошка под торговым названием «Банкол» (Bancol).

Как уже указывалось, соединение легко гидролизуется в водной среде в присутствии оснований, причем вторая стадия – окисление – проходит очень быстро в присутствии кислорода воздуха (рис. 2.31).

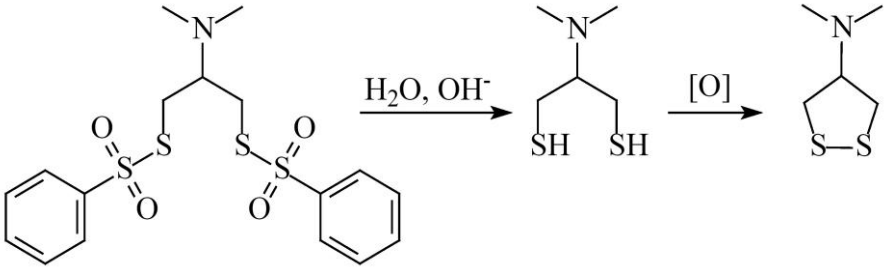


Рис. 2.31. Гидролиз бенсультапа

Блокирование холинорецепторов бенсультапом приводит к тому, что насекомые теряют способность реагировать на внешние сигналы, впадают в состояние коллапса, прострацию, становятся безразличным к еде; их тела размягчаются, и они падают с поверхности растений. «Банкол» – контактный инсектицид, но обладает способностью проникать во внутренние ткани растений. Он малотоксичен для теплокровных, включая птиц (DL_{50} для крыс более 1000 мг/кг), а также для рыб. Он не фитотоксичен, малостоек в растениях, остаточные количества препарата не обнаруживаются уже через 7 дней после обработки.

* * *

Оценивая степень изученности биологически активных веществ червей, следует признать, что она далека от завершения, и в настоящее время по существу только начинает развертываться широкий фронт работ по изучению токсинов этой группы беспозвоночных животных. Природные токсины, действующие на никотиновые АХР, не только являются эффективными инструментами для исследования этого типа рецепторов, но также могут служить молекулярными моделями для проектирования никотиновых агонистов и антагонистов как лекарственных средств. Наконец, создание инсектицидов – хороший пример использования природных токсинов для целенаправленного синтеза на их основе новых высокоэффективных соединений.

2.5. КЛАСС ГОЛОВОНОГИЕ (Cephalopoda)

Экология и биология. Головоногие, или Цефалоподы (лат. Cephalopoda, от др.-греч. κεφαλή *голова* и др.-греч. πούς *нога*) – класс моллюсков, характеризующийся двусторонней симметрией и 8-ю, 10-ю или большим количеством щупалец вокруг головы, развившихся из «ноги» моллюсков. Головоногие стали доминирующей группой моллюсков во время ордовикского периода и были представлены примитивными наутилоидами. В наше время известны два современных подкласса: Coleoidea, который включает в себя осьминогов, кальмаров, каракатиц; и

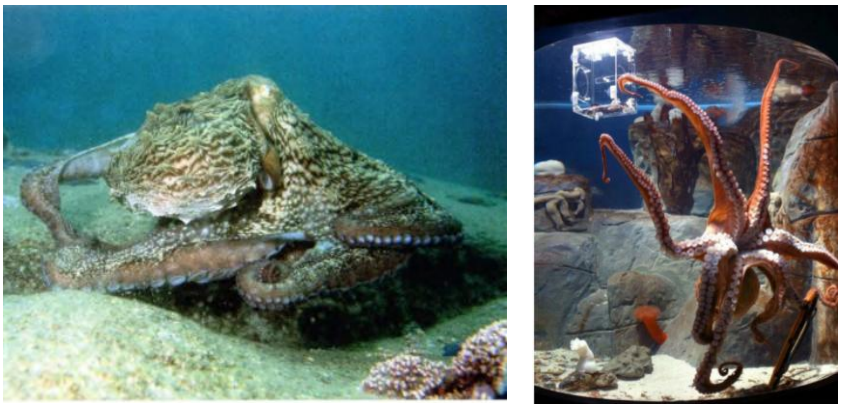
Nautiloidea, представленный наутилусами (Nautilus) и Allonautilus. У представителей подкласса Coleoidea, или «двужаберных», раковина редуцирована, либо полностью отсутствует, тогда как у представителей Nautiloidea внешняя раковина остается. Головоногие имеют наиболее совершенную из беспозвоночных кровеносную систему и наиболее развитую нервную систему[44]. Описаны приблизительно 800 современных видов (ископаемых видов насчитывают около 11 тыс.), в России – 70 видов. Головоногие – одна из наиболее высокоорганизованных групп беспозвоночных животных, хищнический образ жизни которых наложил отпечаток на их строение.

Осьминоги обитают исключительно в водах с соленостью не ниже $30^{o}/_{oo}$, поэтому их нет в Аральском, Каспийском, Черном и Балтийском морях. Все головоногие – прекрасные пловцы, встречаются от поверхности до максимальных глубин (7000–8000 м). В наших дальневосточных морях обитает более десяти видов осьминогов (Катугин, 2010):

- Осьминог гигантский *Enteroctopus* (*Octopus*) *dofleini* (Wulker, 1910)
- Осьминог песчаный *Octopus conispadiceus* (Sasaki, 1917)
- Осьминог мраморный *Octopus cf. yendoi* (Sasaki, 1917)
- Батиполипус пупырчатый *Bathypolus salebrosus* (Sasaki, 1920)
- Гранэледоне северотихоокеанский *Graneledone boreopacifica* Nesis, 1982
- Оцитое бугорчатый *Ocythoe tuberculate* Rafinesque, 1814
- Япетелла прозрачная *Japetella diaphana* (Berry, 1911)
- Амфитретус пелагический *Amphitretus pelagicus* Hoyle, 1885
- Халифрон атлантический *Haliphron atlanticus* Steenstrup, 1861
- Аргонавт крупный *Argonauta argo* Linnaeus, 1785
- Гримпотеутис парящий *Gripoteuthis albatrossi* (Sasaki, 1920)
- Опистотеутис калифорнийский *Opisthoteuthis californiana* Berry, 1949.

Некоторые из них, например осьминог Дофлейна *(Enteroctopus dofleini)*, обитают в Японском и южной части Охотского моря, западной части Берингова моря, а также у Курильских и Командорских островов на глубинах от уреза воды до 1500 м. Максимальная общая длина особи – 5 м, длина мантии 600 мм, масса 50 кг и более. Общий фон окраски варьирует от беловатого до кирпично-красного (рис. 2.32А). Осьминога Дофлейна часто демонстрируют в публичных рифовых аквариумах (рис. 2.32Б). Некоторые виды осьминогов и каракатиц предпочитают подолгу лежать на дне, стремительно бросаясь на добычу. Промысловый вид. Добывают осьминога с помощью водолазов, донными тралами, ловушками и крючками с приманкой (Катугин и др., 2010).

[44] Это единственные беспозвоночные, обращение с которыми в Европе контролируется директивой 2010/63/EU, в остальном посвященной «умным» млекопитающим.



А Б

Рис. 2.32. Гигантский осьминог *Enteroctopus* (*Octopus*) *dofleini*: А – на дне залива Посьета Японского моря (Россия, фото А. Ратникова); Б – в рифовом аквариуме г. Ньюквей (Англия) (Giant Pacific Octopus Husbandry Manual BIAZA, 2011)

Строение ядовитого аппарата. Мускулистая глотка головоногих вооружена мощным *роговым клювом*, способным не только прокусить кожу рыбы, но и 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. 2.33, 2.34). Яд в течение нескольких минут обездвиживает жертву, что весьма важно для головоногих, обладающих узким пищеводом и поэтому вынужденных питаться предварительно мелко истертой пищей. Для этой цели у них служит *радула.*

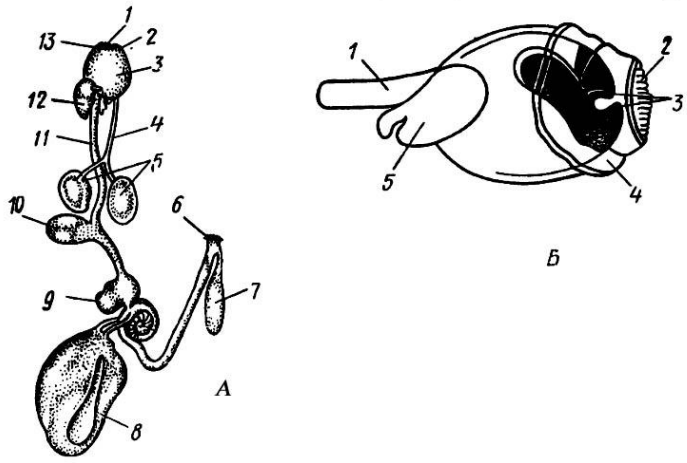


Рис. 2.33. Схема строения пищеварительной системы осьминога по Холстеду (1965): А – анатомия пищеварительного тракта: 1 – ротовое отверстие, 2 – вентральная челюсть, 3 – буккальная масса, 4 – проток слюнных желез, 5 – задние слюнные железы (ядовитые), 6 – анус, 7 – чернильный мешок, 8 – печень, 9 – желудок, 10 – зоб, 11 – пищевод, 12 – передние слюнные железы, 13 – дорзальная челюсть; Б – схема буккальной массы: 1 – пищевод, 2 – ротовое отверстие, 3 – челюсти, 4 – кольцевая мышца, 5 – передняя слюнная железа

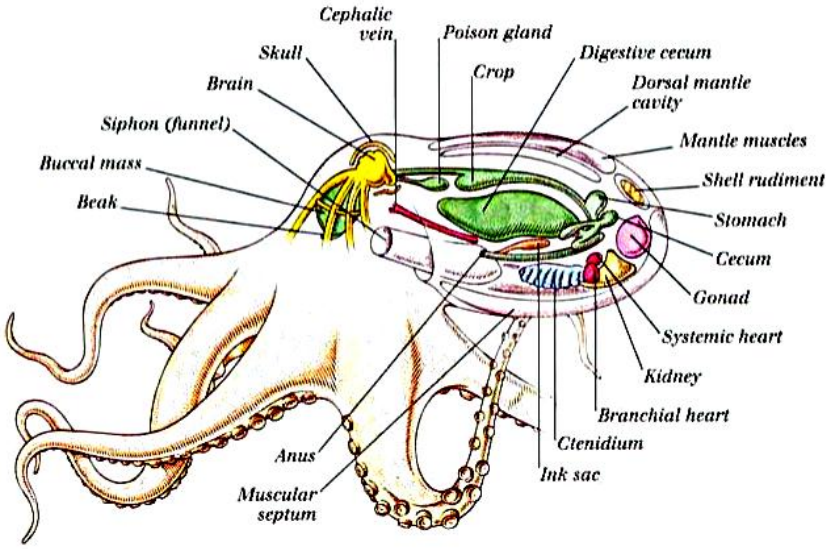


Рис. 2.34. Анатомия осьминога *Enteroctopus* (*Octopus*) *dofleini*
(Giant Pacific Octopus Husbandry Manual BIAZA, 2011)

Картина отравления. Как правило, в месте укуса ощущаются острая боль и зуд, развивается местное воспаление. Выздоровление в легких случаях наступает через 2–3 суток. Укус осьминога весьма болезненный, но виды, обитающие в наших водах, гораздо менее опасны, чем некоторые тропические, например австралийский осьминог *Hapalochlaena maculosa*, обладающий ядом, способным убить человека.

Лечение. Симптоматическое. Без соответствующего навыка и снаряжения следует избегать подводных пещер, в которых обычно укрываются осьминоги.

Химический состав и механизм действия яда. Еще в 1888 г. С.Л. Бьянко, работавший на зоологической станции Неаполя, сообщил, что в задних слюнных железах Octopus sp. содержится вещество, токсичное для крабов. Секрет задних слюнных желез осьминогов (Octopus) и каракатицы (Sepia) является очень кислым. В дальнейшем из ядовитых желез головоногих были выделены тирамин, октопамин (5-гидроксифенилэтаноламин), дофамин, норадреналин, серотонин (5-гидрокситриптамин), гистамин, таурин, ацетилхолин (Hartman et al., 1960). Кроме того, секрет желез обладал протеолитической и гиалуронидазной активностью. В яде *Octopus vulgaris* Ghiretti (1959; 1960) обнаружил гликопротеин, токсичный для ракообразных и названный цефалотоксином. В дальнейшем Cariello и Zanetti (1974) фракционировали цефалотоксин на 5 компонентов, два из которых были кислыми гликопротеинами, названными альфа- и бета-цефалотоксинами. Их молекулярная масса была, соответственно, 91.2 и 33.9 кДа. Ранее из ядовитых желез *Octopus dofleini* выделен токсин с молекулярной массой 23 кДа, представляющий собой гликопротеин, содержащий остатки 18 аминокислот (74% белка), а также углеводы, в том числе 5.8% гексозамина. В последнее время из ядовитых желез каракатиц *Sepia* sp. выделен SE-цефалотоксин, гомологичный цефалотоксинам осьминогов (Ueda et al., 2008).

* * *

Головоногие моллюски – интересная в токсинологическом плане группа беспозвоночных животных, привлекающая внимание людей с античности до наших дней. «Высокий интеллект» и обладание эффективным «химическим оружием» – токсинами – делают этих беспозвоночных весьма опасными морскими животными. Не вызывает сомнений, что дальнейшее изучение биологически активных веществ моллюсков расширит наши знания о их роли в аллелохимических взаимодействиях.

2.6. ТИП ИГЛОКОЖИЕ (Echinodermata)

Иглокожие (Echinodermata) – тип исключительно морских донных животных, большей частью свободноживущих, реже сидячих, встречающихся на любых глубинах Мирового океана. Насчитывается около 7000 современных видов (в России – 400). Наряду с хордовыми, иглокожие относятся к ветви вторичноротых животных (Deuterostomia). Современными представителями типа являются морские звезды, морские ежи, офиуры (змеехвостки), голотурии (морские огурцы) и морские лилии (рис. 2.35). В состав этого типа входят также приблизительно 13000 вымерших видов, которые процветали в морях, начиная с раннего кембрия.

Для взрослых иглокожих характерна радиальная, обычно пятилучевая симметрия тела, в то время как их личинки – билатерально-симметричные. Все иглокожие проходят пятилучевую стадию развития, даже если в итоге вновь приобретают двустороннюю симметрию (морские огурцы, неправильные морские ежи). Многие морские лилии и некоторые морские звезды обладают большим количеством рук, обычно кратным пяти. У некоторых офиур (*Gorgonocephalus arcticus*) руки ветвятся, образуя сложную древовидную структуру.

Таким образом, иглокожие обладают вторично-приобретенной радиальной симметрией тела[45]. У взрослого иглокожего различают оральную сторону, на которой находится рот, и противоположную аборальную сторону, на которой обычно располагается анальное отверстие. Оральная сторона активно передвигающихся иглокожих (морских звезд, ежей) обращена к субстрату, по которому животное ползет. Тело морских огурцов вытянуто в орально-аборальном направлении: на одном его конце располагается рот, а на другом – анус. Морские лилии ведут сидячий образ жизни, прикрепляясь к субстрату аборальной стороной.

[45] Это связано с тем, что в одной из самых важных групп регуляторных генов – кластере Hox – у иглокожих обнаружен разрыв с перестановкой. Характерным признаком типа иглокожих является особая судьба генов Hox1, Hox2 и Hox3. У иглокожих отрезок Hox-кластера, содержащий гены Hox1–Hox3, почему-то переместился из начала кластера в его конец. Он оказался позади генов Hox11–13, которые у полухордовых являются самыми задними. Более того, этот отрезок еще и перевернут: гены в нем расположены в порядке Hox3-Hox2-Hox1, а не Hox1-Hox2-Hox3, как было бы в исходном состоянии. Таким образом, произошло сразу два события: транслокация (перемещение фрагмента хромосомы) и инверсия (его переворачивание). Передние Hox-гены обладают той особенностью, что могут принимать участие в развитии головы (у позвоночных, например, они экспрессируются в продолговатом мозге). У животного с лучевой симметрией ни головы, ни головного мозга нет; нервная система иглокожих совершенствуется совсем по другим принципам.



А



Б



В



Г

Рис. 2.35. Представители ядовитых иглокожих: А – серый морской еж *Strongylocentrotus intermedius*; Б – морская звезда *Asterias amurensis*; В – голотурия *Cucumaria japonica*; Г – голотурия *Apostichopus japonicus* (Wikimedia Commons)

Лучи (руки) иглокожего животного называются радиусами. На оральной стороне каждого радиуса обычно расположены амбулакральные ножки[46], с помощью которых животное передвигается. Напротив радиусов находятся интеррадиусы. Внешнюю радиальную симметрию животного нарушает мадрепоровая пластинка, располагающаяся на одном из интеррадиусов.

Среди иглокожих Echinodermata по своим токсинологическим характеристикам основное внимание привлекают представители классов Echinoidea (морские ежи), Asteroidea (морские звезды) и Holothuroidea (голотурии).

[46] Амбулакральная система уникальна для всего царства животных. Это сообщающаяся с окружающей средой через каменистый канал и мадрепоровую пластинку сеть каналов, заполненная жидкостью, по составу близкой к морской воде. От радиальных амбулакральных каналов отходит множество амбулакральных ножек, у основания которых находятся ампулы – мышечные пузырьки, при сокращении которых ножка удлиняется. На конце ножки находится присоска. Амбулакральная система участвует в дыхании, передвижении и добывании пищи. Так, с помощью совместной работы множества амбулакральных ножек морская звезда может раскрыть раковину двустворчатого моллюска.

2.6.1. Токсинологическая характеристика морских ежей (Echinoidea)

Морские ежи (Echinoidea) – класс иглокожих. Описано около 940 современных видов (в России – 20). В ископаемом состоянии известны с ордовика. Тело морских ежей обычно почти сферическое, размером от 2–3 до 30 см; покрыто рядами известковых пластинок. Пластинки, как правило, соединены неподвижно и образуют плотный панцирь (скорлупу), не позволяющий ежу изменять форму. По форме тела (и некоторым иным признакам) морские ежи подразделяются на правильных и неправильных. У правильных ежей форма тела почти круглая, и построены они по строго радиальной пятилучевой симметрии. У неправильных ежей форма тела уплощенная, и у них различимы передний и задний концы тела.

С панцирем морских ежей подвижно соединены (при помощи суставной сумки с мышечными волокнами) иглы разнообразной длины. Длина колеблется от 1–2 мм (плоские ежи, Echinarachniidae) до 25–30 см (диадемовые ежи, Diadematidae). Иглы зачастую служат морским ежам для передвижения, питания и защиты. У некоторых видов они ядовиты, так как соединены с особыми ядовитыми железами. Ядовитые виды (Asthenosoma, Diadema) распространены, в основном, в тропических и субтропических районах Индийского, Тихого и Атлантического океанов. Кроме игл, на поверхности панциря морских ежей сидят педицеллярии, некоторые виды которых также снабжены ядовитыми железами (Toxopneustes, Sphaerechinus). Амбулакральная система обычна для иглокожих. У некоторых видов амбулакральные ножки наряду с иглами и педицелляриями принимают активное участие в процессе очищения панциря и питания. Рот у морских ежей расположен в центре нижней (оральной) стороны тела; анальное и половые отверстия – обычно в центре верхней (аборальной) стороны. У правильных морских ежей рот снабжен жевательным аппаратом (аристотелевым фонарем)[47], служащим для соскребывания водорослей с камней. У неправильных морских ежей, питающихся детритом, жевательного аппарата нет. Практически всеядны. Рацион включает водоросли, губок, мшанок, асцидий и разнообразную падаль, а также моллюсков, мелких морских звезд и даже других морских ежей. Живущие на мягком грунте виды заглатывают песок и ил, переваривая попадающие с ними мелкие организмы. Некоторые морские организмы (голотурии, офиуры, многощетинковые черви) используют морских ежей для защиты, прячась среди их игл. Морские ежи служат пищей для омаров, морских звезд, рыб, птиц, морских котиков. Главным естественным врагом морского ежа является калан. Количество съедаемых каланами ежей столь велико, что кишечник, брюшина и даже кости этих морских млекопитающих порой окрашиваются пигментами морских ежей в фиолетовый цвет.

Половозрелости и промыслового размера ежи достигают на третьем году жизни. Согласно подсчетам годичных колец на пластинах панцирей, возраст морских ежей в среднем составляет 10–15 лет, максимум – до 35 лет. Широко распространены в океанах и морях с нормальной соленостью на глубинах до 7 км; отсутствуют в малосоленых Каспийском, Черном и частично Балтийском морях. Встречаются на коралловых рифах и в прибрежных водах, часто селясь в расщелинах и углублениях скал. Правильные морские ежи предпочитают скалистые поверхности; неправильные – мягкий и песчаный грунт. Наиболее крупный пред-

[47] Аристотелев фонарь состоит из 5 сложных челюстей, каждая из которых оканчивается острым зубом. Зубы аристотелева фонаря участвуют не только в переработке пищи, но и в передвижении (вонзаясь в грунт), а также, предположительно, в рытье нор.

ставитель морских ежей, обитающих в наших северных водах, – *Echinus esculentus*, достигает 170 мм в диаметре. Сравнительно короткие иглы имеют фиолетовый или красноватый оттенок. В период потепления заходит в Кольский залив. Предпочитает глубину до 100 м. Широко распространенным видом является обыкновенный еж *Strongylocerurotus droebachiensis*, имеющий несколько меньшие размеры (диаметр до 80–90 мм). Цвет скорлупы от светло-розового до темно-фиолетового, цвет игл чаще зеленоватый или фиолетовый. Распространен в Тихом океане вдоль азиатского берега на юг до Кореи, обитает в Баренцевом, Белом, Карском и других северных морях. Живет на разнообразных грунтах, предпочитает глубину 200 м.

В Приморье встречаются два вида правильных морских ежей, которые в изобилии водятся в любой бухте на прибрежных камнях и скалах. Во-первых, это серый морской еж, или промежуточный стронгилоцентротус (*Strongylocentrotus intermedius*), обитающий на тихоокеанском мелководье от южной части Охотского моря до Японского моря. Серый еж хорошо маскируется кусками раковин, камушками, обрывками водорослей, которые прилепляет к телу и удерживает амбулакральными ножками. Однако от пловцов эта маскировка, как правило, не спасает. Второй – невооруженный стронгилоцентротус (*Mesocentrotus nudus*) – вид морских ежей из семейства Strongylocentrotidae. Ранее включался в род Strongylocentrotus, но был выделен из него на основании метода молекулярной ДНК-ДНК-гибридизации и морфологического анализа. Диаметр до 100 мм. Имеет темно-фиолетовую, почти черную окраску. Амбулакральные ножки светлее основного фона окраски. Из этих двух видов невооруженный морской еж несет как раз более длинные (до 30 мм) и толще, чем у серого ежа, иглы. Кончики их легко втыкаются в тело неосторожного пловца и, отламываясь, остаются в теле. У невооруженного морского ежа обычно нет шароносных педицеллярий, отсюда его название.

Кроме правильных морских ежей в наших водах живет четыре вида неправильных – три плоских и один сердцевидный. Все они обитают на песчаных или илистых грунтах. Плоские ежи *(Scaphechinus mirabilis, S. griseus и Echinarachnius parma)* живут на поверхности песка, правда иногда неглубоко закапываясь в него. Плоские ежи, в соответствии с названием, имеют уплощенную форму тела и напоминают диски темно-бордового цвета, за что их иногда называют «песчаными долларами». У плоских ежей иглы мелкие и расположены густо, так что поверхность их тела как будто покрыта бархатом. Настоящий сердцевидный (*Echinocardium cordatum*) еж живет в толще грунта, закапываясь на глубину до 20 сантиметров. Сердцевидный еж серого цвета, форма его тела напоминает маленькое сердце. Он покрыт относительно короткими иглами, прилегающими к поверхности тела.

Морские ежи представляют собой лакомство для морских млекопитающих, рыб, птиц и людей. Птицы разбивают морских ежей, сбрасывая их с высоты на камни, а затем выклевывают гонады из обломков. Каланы ухватывают морского ежа и несколько камней, поворачиваются в воде животом вверх, на животе разбивают ежа камнями и достают кусочки гонад. Примерно так же поступают люди. Только для разбивания ежей используют не камни, а специальные инструменты. Для жителей Японии гонады серого морского ежа – традиционное национальное лакомство. В Японии ведется промышленный сбор этих ежей: их половые железы, ошибочно называемые икрой, используют в пищу; в год его вылавливают по несколько тысяч тонн. Японцы покупают серого морского ежа, добытого в Приморье, у Сахалина и во многих других странах. Скорлупа является хорошим

удобрением для малоплодородных земель, так как содержит много кальция и фосфора. Помимо этого, современными исследованиями установлено, что пигмент, выделенный из плоского морского ежа (эхинохром[48]), обладает сильной антиоксидантной активностью (Крыжановский, 2013).

Строение ядовитого аппарата. Ядовитыми органами морских ежей являются *иглы* и *педицеллярии.* Иглы покрыты железистым эпителием, вырабатывающим ядовитый секрет. С помощью мышц у основания игла может наклоняться в стороны, занимая наиболее выгодное положение (рис. 2.36). При контакте с жертвой хрупкий кончик иглы обламывается, и ядовитый секрет изливается наружу. Поражающее значение может иметь и механическая травма покровов.

Педицеллярии – гомологи игл, но отличаются от них сложным строением. Основная масса педицеллярий служит для очистки тела, и лишь некоторые из них (глобиферные – шароносные) являются ядовитыми. Педицеллярия состоит из стебелька и головки (рис. 2.37). Головка имеет створки, 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 зубца, 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.

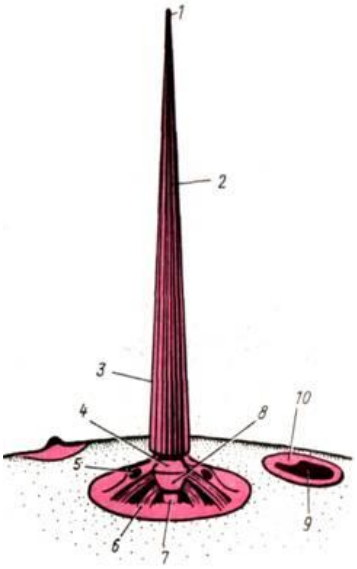


Рис. 2.36. Схема строения ядовитой иглы морского ежа (Холстед, 1965): 1 – кончик иглы, 2 – игла, 3 – эпителий, 4 – перетяжка, 5 – нервное кольцо, 6 – мышца, двигающая иглу, 7 – суставная головка, 8 – основание, 9 – поверхность панциря, 10 – ареола (Wikimedia Commons)

[48] На основе эхинохрома, обладающего антиоксидантными, противомикробными и противовоспалительными свойствами, в Тихоокеанском институте биоорганической химии РАН (ТИБОХ, Владивосток) созданы разрешенные к производству и применению в России два новых лекарственных препарата: «гистохром для офтальмологии» и «гистохром для кардиологии».

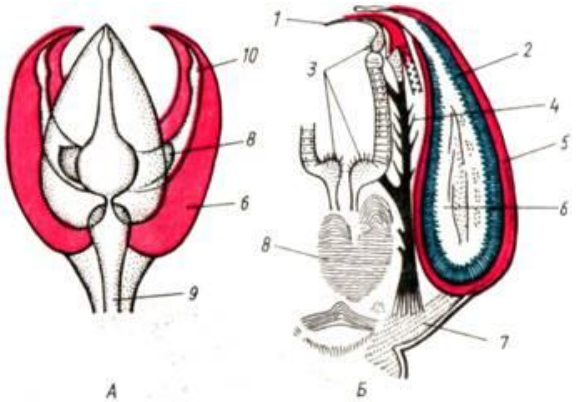


Рис. 2.37. Ядовитая глобиферная педицеллярия морского ежа (А) и схема ее строения (Б): 1 – кончик створки, 2 – железистый эпителий, 3 – сенсорные волоски, 4 – нерв, 5 – кольцевая мышца, 6 – полость ядовитой железы, 7 – связка, 8 – приводящая мышца, 9 – известковый стебелек, 10 – створка (Wikimedia Commons)

Полосатые морские ежи (*Tripneustes gratilla*), почувствовав опасность, могут защищаться дистанционно, выстреливая в воду целое облако своих педицеллярий, причем еще до того, как хищник до них дотронулся. Вода разносит ядовитое оружие на довольно большое расстояние от самого ежа, и, как показали наблюдения, рыбы вообще избегают попадать в течения, которые идут от колонии *T. gratilla* (Sheppard-Brennand et al., 2017).

Картина отравления. Уколы, наносимые морскими ежами, весьма болезненны, особенно опасны они для ныряльщиков (ловцов губок, аквалангистов и т.п.), которые, получив неожиданный болезненный укол, могут потерять сознание. Более грозные симптомы отравления связаны с параличом произвольной мускулатуры: языка, век, лицевой мускулатуры. Наблюдается расстройство речи и сильная слабость, особенно в ногах. Паралич мышц лица удерживается в течение 6 ч. В этом отношении морские ежи нашей фауны менее опасны, чем некоторые тропические виды, продуцирующие сильные паралитические яды, например *Toxopneustes pileolus* или *Tripneustes gratilla.*

Первая помощь. Необходимо удалить обломки игл или педицеллярий. Промыть рану морской водой. Для снижения болевых ощущений рекомендуются горячие ванны в течение 30–50 мин. Противоядная сыворотка отсутствует, лечение симптоматическое.

Химический состав и механизм действия яда. Имеющиеся в настоящее время сведения о токсинах морских ежей довольно фрагментарны и касаются, в основном, уже упоминавшихся представителей рода Toxopneustes, обитающих в тропическом индо-тихоокеанском регионе, в том числе *Toxopneustes pileolus*, встречающегося в Японском море, а также широко распространенного *Tripneustes gratilla*.

Изучение в 70-е годы прошлого века химического состава яда педицеллярий морского ежа *T. pileolus*[49] показало, что он является смесью токсических белков с молекулярной массой от 30 до 80 кДа и различной фармакологической активностью. Эти токсины были названы *урхитоксинами* 2–5 (Kimura et al., 1975; 1977). Урхитоксин-2 вызывает снижение амплитуды сокращений изолированного сердца

[49] *Toxopneustes* sp. практически весь усеян педицелляриями.

лягушки и предсердия кролика. Кроме того, наблюдались нарушения сердечного ритма типа экстрасистолий, которые не предупреждались атропином и, следовательно, имели 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. 2.38), а также повышает проницаемость периферических сосудов к трипановому синему.

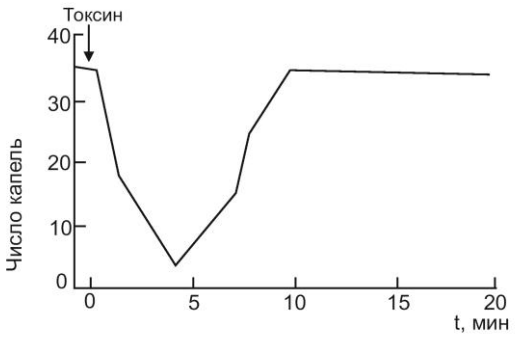


Рис. 2.38. Влияние урхитоксина-2 (10^{-3} г/мл) из морского ежа *Toxopneustes pileolus* на тонус сосудов изолированного уха кролика (Kimura et al., 1977)

Этот эффект блокируется антигистаминным препаратом димедролом. Целый экстракт из педицеллярий *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 активности. 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.

Во второй половине XX века в серии исследований был изучен экстракт педицеллярий широко распространенного морского ежа – *Tripneustes gratilla.* Так, токсин белковой природы был выделен из педицеллярий морского ежа *T. gratilla,* обитающего в прибрежных водах Гавайских островов. Токсин весьма активен; его DL_{50} для мышей составила всего 90 мкг/кг, он эффективно высвобождает гистамин из кишечника, сердца, легких. Дальнейшие исследования показали, что токсин обладает и энзиматическими свойствами, избирательно действуя на фракцию α_2-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 пли фракцию γ-глобулинов сыворотки крови. С помощью токсоида, приготовленного обработкой токсина формалином, была проведена иммунизация кроликов. Полученная в результате иммунизации антисыворотка эффективно нейтрализовала токсин *T. gratilla* и давала перекрестные реакции с токсическими белками другого морского ежа *Strongylocentrotus purpuratus.*

Однако из морских ежей *T. gratilla*, обитающих в Красном море (залив Акаба), был выделен менее токсичный белок с M_r 25 кДа, имеющий DL_{50} 0.85 мг белка/кг, но при внутрибрюшинном введении мышам. При замораживании и оттаивании наблюдалась частичная потеря активности этого белка, а при нагревании до 50ºС в течение 5 мин токсичность полностью утрачивалась. Предварительное введение мышам антигистаминных препаратов в дозах 0.5–5.0 мг/кг за 10 и 30 мин до инъекции токсина не влияло на время наступления смерти или токсичность. По-видимому, гистаминолибераторное действие токсина не является первичной причиной смерти.

Таким образом, ядовитые секреты игл и педицеллярий морских ежей несколько различаются, однако обобщая можно заключить, что 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.

В начале XXI в. внимание исследователей привлекли лектины[50] морских ежей в связи с перспективами их применения в онкологии (Nakagava et al., 1999; Sakai et al., 2013; Hatakeyama et al., 2015 и др.). Так, из глобиферных педицеллярий морских ежей *Toxopneustes pileolus* и *Tripneustes gratilla*, обитающих вблизи о. Сикоку (Внутреннее японское море), получено семейство лектинов. Из *Toxopneustes pileolus* были выделены лектины SUL-I, SUL-II[51], а из морского ежа *Tripneustes gratilla* – лектин TGL-I. Лектины SUL-I и SUL-II являются D-галактоза-связывающими лектинами с M_r 32 и 23 кДа соответственно. Лектин TGL-I представляет собой Ca^{2+}-независимый гепарин-связывающий лектин с M_r 23 кДа. Лектин SUL-I вызывает митогенную стимуляцию спленоцитов мыши, тогда как лектин TGL-I – не активен. Эффекты лектина SUL-I тормозились D-галактозой. Лектин SUL-I усиливал вызванное норадреналином сокращение изолированной верхней брыжеечной артерии крысы с интактным эндотелием. Удаление эндотелия из артерии устраняло расслабляющее действие ацетилхолина на сокращение, вызванное норадреналином. Но на этих же артериях отсутствовал усиливающий эффект лектина SUL-I, что дает основание предположить, что SUL-I действует на эндотелий брыжеечной артерии, высвобождая простаноиды[52].

В последнее время из больших глобиферных педицеллярий *Toxopneustes pileolus* (о. Сикоку, Япония) был выделен новый лектин, представляющий собой гомогексамер с молекулярной массой 170 кДа, состоящий из 6 субъединиц с M_r 28 кДа, обозначенный SUL-III. Его N-концевая частичная аминокислотная последовательность, соответствующая интактной субъединице с M_r 28 кДа, имеет вид

RCPQPAALPYRIAQIGNRFL.

---

[50] Лектины (от лат. legere – собирать) – белки и гликопротеины, обладающие способностью высокоспецифично связывать остатки углеводов на поверхности клеток, в частности вызывая их агглютинацию.

[51] *S*ea *U*rchin *L*ectin.

[52] Простаноиды – подкласс эйкозаноидов, вкючающий простагландины (медиаторы воспаления и анафилаксии), тромбоксаны (медиаторы вазоконстрикции) и простациклины (высокоактивные метаболиты арахидоновой кислоты).

L-Рамноза эффективно ингибирует агглютинацию эритроцитов кролика, вызванную лектином SUL-III. Таким образом, лектин SUL-III является новым биоактивным L-рамноза-связывающим лектином из морского ежа.

В поисках противоопухолевых препаратов из *T. gratilla* (о. Хайнань, Китай) выделен эпидоксистирол (рис. 2.39).

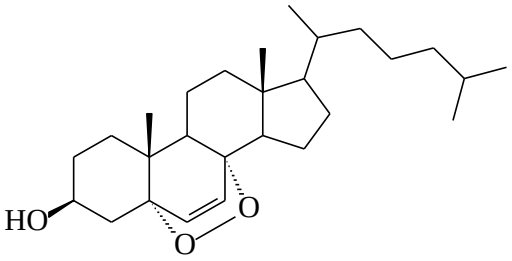


Рис. 2.39. Эпидоксистирол из морского ежа *Toxopneustes gratilla* (Liu et.al., 2011)

Соединение обладает умеренной цитотоксичностью (IC_{50}) на клетках линий SGC-7901, HepG2 и HeLa в концентрациях 99, 65 и 94 мкг/мл соответственно. В то же время этот эпидоксистирол не проявлял цитотоксичности по отношению к нормальным гепатоцитам человека в концентрации 215 мкг/мл. Таким образом, можно считать, что эпидоксистирол из морского ежа *Toxopneustes gratilla* безопасен *in vitro* для клеток в терапевтических дозах.

2.6.2. Токсинологическая характеристика морских звезд (Asteroidea)

Морские звезды (Asteroidea от греч. ἀστήρ – звезда) – класс беспозвоночных типа иглокожих. Описаны около 1600 современных видов (в России – 150). В ископаемом состоянии известны с ордовика. Размер колеблется от 2 см до 1 м, хотя большинство – 12–25 см. Многие виды ярко окрашены. Морские звезды – донные животные, ползающие при помощи амбулакральных ножек, обычно снабженных присосками. Повсеместно обитают в океанах и морях (кроме опресненных районов) до глубины 8.5 км. Это малоподвижные животные, имеющие от 5 до 50 лучей, или рук. При укорочении лучей форма тела приближается к пятиугольной. Руки заключают в себе пищеварительные выросты желудка и отростки половых органов; внутри рук находится продольный ряд позвонков. Кожа снабжена правильно расположенными скелетными пластинками, которые вооружены шипами, иглами, иногда педицелляриями. Амбулакральные ножки сидят в открытых бороздках, тянущихся по нижней стороне лучей до рта. Рот в центре брюшной стороны, заднепроходное отверстие – на спинной стороне; мадрепоровая пластинка на спинной стороне. Надо ртом внутри диска расположены два желудочных мешка; от верхнего (пилорического) отходит десять пищеварительных (печеночных) выростов, по два в каждую руку. Нижний желудок способен выворачиваться, обволакивая и частично переваривая пищу. У морских звезд сильно развита способность к регенерации – восстановлению оторванных лучей. Продолжительность жизни морской звезды – до 30 лет. Большинство морских звезд – хищники, питающиеся главным образом моллюсками, морскими уточками, многощетинковыми червями и другими беспозвоночными. Некоторые питаются планктоном и детри-

том; есть виды, способные ловить добычу при помощи педицеллярий. Некоторые морские звезды (например *Asterias rubens*) причиняют ущерб, уничтожая промысловых моллюсков (устриц, мидий и др.); другие (терновый венец, *Acanthaster planci*) поедают рифообразующие кораллы.

Свыше 100 видов морских звезд обитают на нашем Дальнем Востоке в Японском, Охотском и Беринговом морях, причем здесь они являются ведущими видами в биоценозах.

Морские звезды отличаются от других животных содержанием большого числа окисленных стероидных соединений, к которым относятся и астеросапонины[53]. В основном интерес к окисленным стероидным соединениям морских звезд объясняется их физиологической активностью. Экстракты морских звезд и индивидуальные вещества, выделенные из них, проявляют антивирусные, антимикробные, анальгетические, противовоспалительные, гипотензивные и другие биологические свойства. Окисленные стероиды играют определенную экологическую роль, являясь алломонами – веществами, приносящими пользу морским звездам за счет отпугивания многих морских животных: двустворчатых и брюхоногих моллюсков, морских ежей, лилий, актиний. Кроме того, эти соединения часто имеют своеобразное химическое строение, значительно отличаясь от стероидных метаболитов наземных растений и животных (Калиновский и др., 2004; Левина и др., 2005; Кича и др., 2013).

Химический состав и механизм действия яда. Еще в XIX веке имелись наблюдения, свидетельствующие, что экстракты из морских звезд были ядовиты для кроликов при парентеральном введении. Довольно часто отмечались случаи гибели кошек и собак, которые съедали высохших на берегу морских звезд. Систематические исследования биологически активных веществ морских звезд, начатые в середине XX века и продолжающиеся по наши дни, позволили установить химическую природу и выяснить механизмы действия многих уникальных соединений.

В настоящее время установлено, что морские звезды содержат разнообразные по своему химическому строению полярные стероиды, значительно отличающиеся от стероидных метаболитов других морских животных и наземных растений. К полярным стероидным соединениям морских звезд принято относить астеросапонины – олигогликозиды с 5–6 моносахаридными остатками и 3-*O*-сульфатированными $\Delta^{9(11)}$-3β,6α-дигидроксистероидными агликонами, полигидроксистероиды, чаще всего имеющие от 4 до 9 гидроксильных групп, и многочисленные гликозиды полигидроксистероидов (монозиды, биозиды, иногда триозиды). Полигидроксистероиды и структурно родственные им гликозиды могут встречаться в виде моносульфатов. Такие полярные стероиды не встречаются в других классах иглокожих, поэтому их предложено рассматривать как таксономические маркеры класса Asteroidea.

[53] Сапонины – безазотистые гликозиды растительного происхождения с поверхностно-активными свойствами. Растворы сапонинов при взбалтывании образуют густую стойкую пену. Название происходит от латинского sapo (род. падеж saponis) – мыло. Широко распространены в природе. Сапонины способны к комплексообразованию с холестерином с формированием пор в двойных слоях мембраны клетки, например в мембране эритроцита, что приводит к гемолизу при внутривенной инъекции. Усиливают проникновение белков и других макромолекул через клеточные мембраны.

Полагают, что присутствие полярных стероидов в организме морских звезд можно объяснить особенностями их биологии. Известно, что большинство морских звезд являются активными хищниками, у которых наряду с полостным перевариванием в желудке характерно внутриклеточное переваривание, происходящее в пилорических выростах. Показано, что полигидроксистероиды и их гликозиды локализуются, в основном, в пищеварительных органах, преимущественно в гепатопанкреасе, выполняя, очевидно, роль эмульгирующих агентов, подобно желчным спиртам и кислотам у высших животных. В то же время астеросапонины локализованы, в основном, в стенках тела и гонадах животных, выполняя, вероятно, защитные функции и принимая участие в регуляции гаметогенеза. Большой вклад в изучение астеросапонинов внесен сотрудниками Тихоокеанского института биоорганической химии РАН[54].

Первые токсические сапонины из *Asterias amurensis,* обладающие гемолитическим и ихтиотоксическим действием, были названы *астеросапонином* A и *астеросапонином* B. 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 A связан гликозидной связью с D-хиновозой и D-фукозой (2:2), тогда как сахара астеросапонина B представлены D-хиновозой, D-фукозой, D-ксилозой и D-галактозой в соотношении 2 : 1 : 1 : 1 (рис. 2.40).

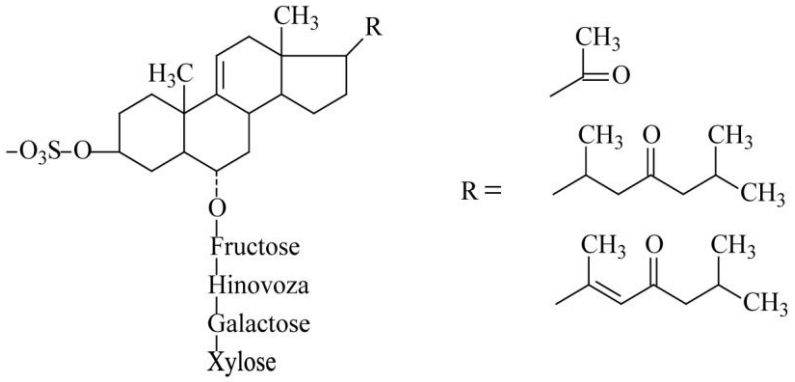


Рис. 2.40. Астеросапонин из морской звезды *Asterias amurensis*

Астеросапонины A и B блокируют нервно-мышечную передачу. Добавление их в концентрации $(1.5–3)\cdot10^{-4}$ 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.

[54] Сотрудниками ТИБОХ изучен стероидный состав ряда видов морских звезд. Выделено 82 полярных стероидных метаболита, из них 38 веществ оказались новыми, ранее неописанными в научной литературе. В разделах 2.6.1 и 2.6.2 использованы материалы, опубликованные в юбилейном сборнике «Исследования природных соединений в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова». Владивосток: Дальнаука, 2013.

Этот эффект необратим, так как повторное и длительное отмывание препарата не восстанавливает его функциональной активности.

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 цетилтриметиламмонийумхлориду и цетилпиридиниумхлориду. Смерть рыб наступает в результате цитотоксического действия токсина на жаберный эпителий и, как следствие этого, нарушения обмена O_2, CO_2 и натрия. Токсин гемолизирует 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.

Астеросапонин из атлантической морской звезды *Asterias forbesi* обладает анальгезирующим, противовоспалительным и гипотензивным действием. В дозе 75 мг/кг при внутрибрюшинном введении астеросапонин уменьшал отечное действие, вызванное последующим введением каррагенина. Уже в дозе 15 мг/кг астеросапонин проявлял анальгезирующее действие, а в дозе 25 мг/кг анальгезия достигала 99%. Гипотензивное действие астеросапонина было установлено в экспериментах на крысах, кошках и собаках. В дозе 0.5 мг/кг сатеросапонин вызывал преходящее понижение АД у кошек. Крысы были менее чувствительны и гипотензивный эффект у них наблюдался при дозе 4 мг/кг. Собаки занимали промежуточное положение по чувствительности к гипотензивному действию астеросапонина, у них эффект наступал при применении дозы 2 мг/кг. Гипотензивный эффект астеросапонина может быть связан активацией блуждающего нерва, а также обусловлен высвобождением гистамина и прямым эффектом на сосудистое русло.

В настоящее время у полярных стероидов морских звезд обнаружены разнообразные биологические свойства, включая эмбриотоксическую, антигрибковую, антивирусную, противообрастательную и другие виды активности. Установлено, что некоторые стероидные гликозиды морских звезд препятствуют перерождению нормальных клеток в опухолевые (канцерпревентивный эффект) и тормозят образование колоний опухолевых клеток (противоопухолевый эффект). Кроме того, многие из этих соединений, подобно нейротрофинам[55], могут проявлять нейротрофические и нейропротекторные свойства. В качестве примера приведем изученные в ТИБОХ нейротрофические и нейропротекторное свойства полярных стероидных соединений из морских звезд в культуре мышиной нейробластомы С-1300 и в органотипической культуре срезов гиппокампа крыс. Для этих исследований были выбраны основные полярные стероиды наиболее массовых дальневосточных видов морских звезд: астеросапонины из *Patiria pectinifera* и дистоластерозиды из *Distolasterias nipon* (рис. 2.41). Все соединения вызывали рост нейритов в клетках нейробластомы.

[55] Нейротрофины – общее название секретируемых белков, поддерживающих жизнеспособность нейронов, стимулирующих их развитие и активность. Эти белки, в свою очередь, входят в обширное семейство факторов роста.

При этом астеросапонины из *Patiria pectinifera* оказывали дозозависимый эффект в пределах концентраций 10–100 нмоль, а дистоластерозиды – в пределах 1–50 нмоль. Следует подчеркнуть, что все вещества проявили выраженный синергизм с нейритогенными эффектами фактора роста нервов (NGF, 1 нг/мл) или мозгового нейротрофического фактора (BDNF, 0.1 нг/мл) в следовых количествах. Интересно, что при использовании культуры мышиной нейробластомы С-1300 и органотипической культуры срезов гиппокампа крыс впервые было показано, что дистоластерозиды обладают нейропротекторными свойствами и способны поддерживать выживание клеток в условиях отсутствия кислорода и глюкозы.

Наконец, укажем на перспективные противоопухолевые свойства регуларозида А и торнастерозида А, выделенных из морской звезды *Asteropsis carinifera* и изученных на клетках рака кишечника человека HCT-116, рака молочной железы T-47D и меланомы человека RPMI-7951. Оба соединения проявили способность в нетоксичной концентрации (15 мкм) эффективно подавлять рост колоний опухолевых клеток. Регуларозид А ингибировал формирование колоний клеток T-47D на 57% и клеток RPMI-7951 на 26%, а торнастерозид А подавлял формирование колоний клеток T-47D на 53% и клеток RPMI-7951 на 71%.

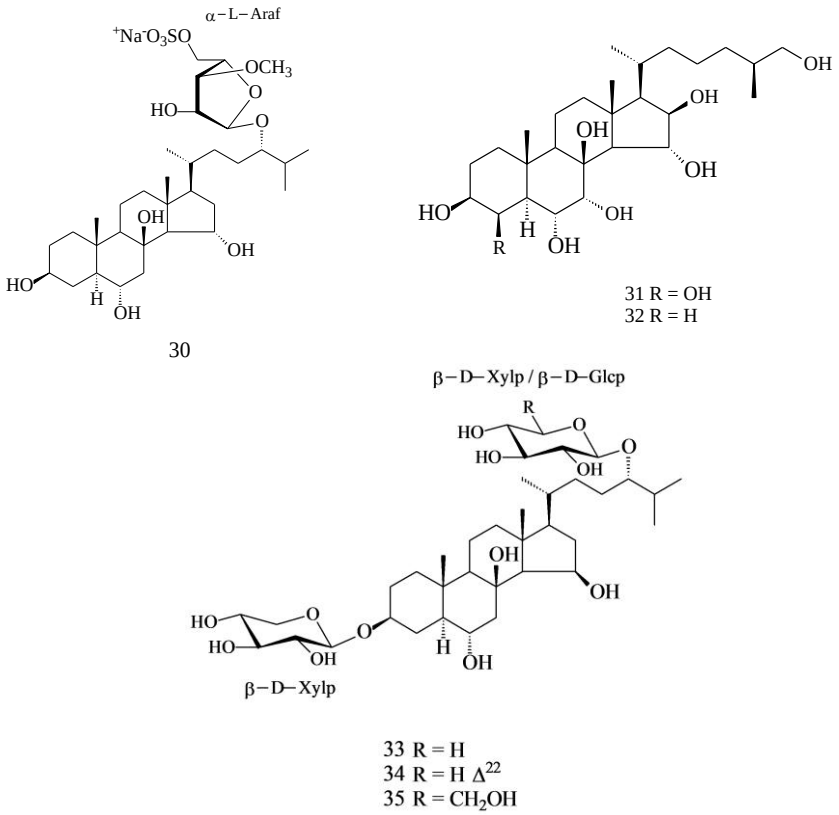


Рис. 2.41. Полярные стероиды из дальневосточных морских звезд: астеросапонины (соединения 30–32) из *Patiria pectinifera* и дистоластерозиды (соединения 33–35) из *Distolasterias nipon* (Кича и др., 2013)

2.6.3. Токсинологическая характеристика голотурий (Holothuroidea)

Голотурии, или Морские кубышки, или Морские огурцы (Holothuroidea) – класс беспозвоночных животных типа иглокожих. Современная фауна представлена 1150 видами, разделенными на 6 отрядов, которые отличаются друг от друга формой щупалец и известкового кольца, а также наличием некоторых внутренних органов. В России встречаются около 100 видов. Старейшие окаменелости голотурий относятся к силурийскому периоду. От прочих иглокожих голотурии отличаются продолговатой, червеобразной, реже шаровидной формой, отсутствием выступающих шипов и редукцией кожного скелета до мелких известковых «косточек», залегающих в стенке тела. Пятилучевая симметрия тела у голотурий замаскирована билатеральным расположением многих органов. Тело у голотурии на ощупь кожистое, обычно шершавое и морщинистое. Стенка тела толстая и упругая, с хорошо развитыми мышечными пучками. Продольные мышцы (5 лент) крепятся к известковому кольцу вокруг пищевода. На одном конце тела расположен рот, на другом – анальное отверстие. Рот окружен венчиком из 10–30 щупалец, служащих для захвата пищи, и ведет в спирально закрученный кишечник. Для дыхания служат амбулакральная система и так называемые водные легкие – разветвленные мешки, открывающиеся в клоаку перед анусом. Наружной мадрепоровой пластинки нет. В отличие от остальных иглокожих, голотурии на дне лежат «на боку», при этом сторона, несущая три ряда амбулакральных ножек (тривиум), является брюшной, а сторона с двумя рядами амбулакральных ножек (бивиум) – спинной (рис. 2.42).

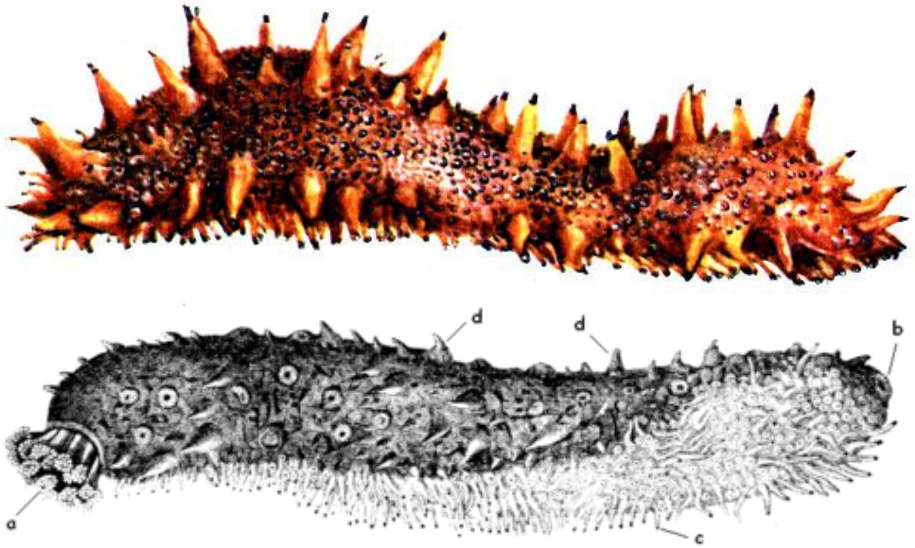


Рис. 2.42. Морской огурец: a – щупальца, b – клоака, c – амбулакральные ножки на вентральной поверхности, d – спинные сосочки (Wikimedia Commons)

У глубоководных голотурий амбулакральные ножки могут быть сильно удлинены и использоваться как ходули. Некоторые виды движутся за счет перисталь-

тических сокращений мускулатуры стенки тела, отталкиваясь от грунта выступающими известковыми косточками. Большинство голотурий имеют черную, коричневую или зеленоватую окраску. Длина тела варьирует от 3 см до 1–2 метров, хотя один вид (*Synapta maculata*) достигает 5 м.

Голотурии – малоподвижные или ползающие животные, обнаруживаемые в почти любой части океана – от прибрежной полосы до глубоководных впадин; наиболее многочисленны в условиях тропических коралловых рифов. Большинство видов донные, но имеются и пелагические. Питаются голотурии планктоном и органическими остатками, извлекаемыми из донного ила и песка, которые пропускаются через пищеварительный канал. Другие виды фильтруют пищу из придонных вод щупальцами, покрытыми клейкой слизью. При сильном раздражении выбрасывают через анальное отверстие заднюю часть кишки вместе с водными легкими, отпугивая или отвлекая нападающих; утраченные органы быстро восстанавливаются. У некоторых видов при этом выбрасываются и содержащие токсины кювьеровы трубочки (кювьеровы органы). На голотурий охотятся морские звезды, брюхоногие моллюски, рыбы и ракообразные. Продолжительность жизни – 5–10 лет.

Некоторые виды голотурий, особенно из родов Stychopus и Cucumaria, употребляются в пищу под названием «трепангов». Наиболее развит их промысел у берегов Японии, Китая, Малайского архипелага и в южной части Тихого океана. Промысел голотурий ведется и на Дальнем Востоке России (рис. 2.43А). Трепанг – это вываренные и высушенные голотурии, у которых предварительно тщательно удаляются внутренности; является деликатесом в японской, корейской, китайской кухне. Традиционно применяется в восточной медицине в виде биологически активных добавок (БАД) (рис. 2.43Б, В).



А Б В

Рис. 2.43. Пищевые продукты (А) и БАДы (Б, В) из голотурий

В случае некачественного приготовления наблюдаются пищевые отравления от желудочно-кишечных расстройств до острых гастритов. В тяжелых случаях отмечаются гемолиз, поражение периферической нервной системы.

Первая помощь. Необходимо промыть желудок, рекомендуется щелочное питье, например раствор пищевой соды. Лечение симптоматическое.

Ядовитый аппарат. Кювьеровы органы[56], или кювьеровы трубочки – внутренний орган у некоторых голотурий (представителей щитовиднощупальцевых, Aspidochirota), имеющий вид длинных полых нитей. Назначение кювьеровых органов еще не до конца выяснено. У некоторых видов кювьеровы органы могут выбрасываться наружу и служат целям самозащиты. Кювьеровы трубочки – уни-

[56] Название этот орган получил по имени знаменитого французского натуралиста Жоржа Кювье (1769–1832), подробно описавшего внутреннее строение иглокожих.



Рис. 2.44. Голотурия, выбрасывающая кювьеровы органы (длинные белые нити) (Wikimedia Commons)

кальный орган, который не встречается у других беспозвоночных. Кювьеровы органы прикрепляются к основанию водных легких и обычно имеют вид трубочек, стенки которых образованы сложенными в виде сжатой пружины волокнами. Снаружи эта спираль покрыта защитным чехлом из тонкой мембраны. При раздражении голотурии вода из водных легких нагнетается в кювьеровы трубочки, и они, пробивая стенку клоаки, выбрасываются наружу. Нити кювьеровых органов, соприкасаясь с водой, мгновенно набухают, удлиняясь и становясь исключительно клейкими. Эта черта может рассматриваться как проявление автотомии, или эвисцерации – животное жертвует частью тела, чтобы спастись от хищника, а утраченные органы достаточно быстро регенерируются. Выброшенные органы принимают вид длинных нитей, обычно белого цвета (рис. 2.44), которые обволакивают врага, лишая его подвижности (особенно это эффективно против крабов или хищных брюхоногих моллюсков).

Кроме того, они могут оказывать отравляющее воздействие на врага, поскольку содержат довольно сильные токсины. Этот яд опасен даже для человека и в высоких концентрациях способен вызвать токсическое поражение глаз, что иногда встречается у ныряльщиков, совершающих погружения без очков или масок в местах с высокой численностью голотурий. Ядовитыми свойствами голотурий пользовались в прошлом коренные жители некоторых островов Тихого океана для добычи рыбы. Так, туземцы Маршалловых островов бросали внутренности голотурий в мелкие водоемы, после чего оглушенная ядом рыба всплывала на поверхность.

Химический состав и механизм действия яда. Экспериментальное изучение токсичности голотурий началось еще в XIX веке, когда были описаны воспалительные реакции кожи при поражении липкими нитями, выбрасываемыми при

раздражении некоторыми видами голотурий (кювьеровы органы). В первой половине XX века из голотурий *Holothuria vagabunda* и *Actinopyga Agassiz* были выделены кристаллические токсины, названные *голотуринами*. Как правило, экстракты из кювьеровых органов голотурий содержат больше голотуринов, чем из стенок тела. Голотурины оказались смесью сапонинов[57], 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-*О*-метил-D-глюкозы). 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.

По современным представлениям голотурии в качестве вторичных метаболитов содержат тритерпеновые гликозиды, состоящие из агликоновой части и углеводной цепи. Большинство гликозидов имеют в качестве агликонов голостановые производные (Сильченко и др., 2013; Солодкова, Зенкина, 2015 и др.). «Голостан» – это модельное, ни разу не выделенное из других природных источников тритерпеновое ланостановое соединение, содержащее 18(20)-лактон и лежащее в основе скелетной системы агликонной части и номенклатуры большинства тритерпеновых гликозидов (рис. 2.45). Гликозиды голостанового ряда содержат агликоны, отличающиеся друг от друга по положению двойной связи в тетрациклическом ядре, по наличию или отсутствию кислородных заместителей в ядре и по структуре боковой цепи.

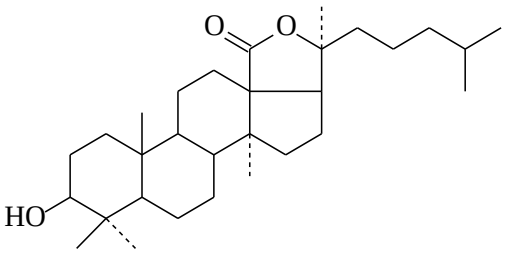


Рис. 2.45. Структура голостана – модельного соединения ланостановго ряда с 18(20)-лактоном (Сильченко и др., 2013)

Углеводные цепи гликозидов, как правило, включают в себя от двух до шести моносахаридных остатков и могут также иметь от одной до трех сульфатных групп. Первый моносахаридный остаток – это всегда ксилоза, присоединенная в третье положение агликона. На рис. 2.46 в качестве примера приведены структуры некоторых агликонов гликозидов голотурий.

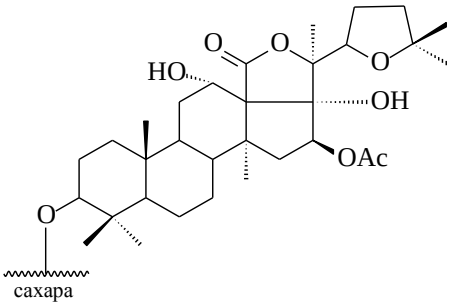
Класс Holothurioidea включает 7 отрядов, однако большинство гликозидов выделено из голотурий, принадлежащих к отрядам Aspidochirotida и Dendrochirotida. Представители отряда Aspidochirotida легко доступны на мелководьях тропических морей и обычно содержат значительные количества тритерпеновых гликозидов, что облегчает выделение индивидуальных соединений. По мере накопления данных о структурах гликозидов и их таксономическом распределении стала совершенно очевидна их таксономическая специфичность. Для тритерпеновых гликозидов голотурий характерна вариабельность по некоторым структурным деталям в сочетании со стабильностью общего плана строения, что делает удобным их

[57] Заметим, что голотурины были первыми сапонинами, выделенными из животных.

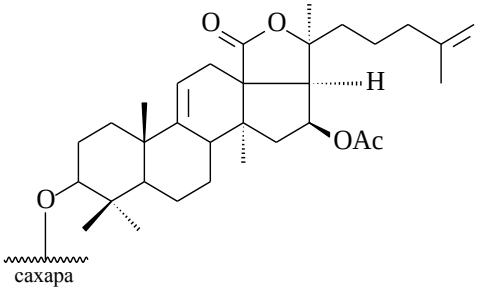
использование в качестве таксономических маркеров. Некоторые таксономические проблемы в этом классе животных были решены с помощью данных о строении тритерпеновых гликозидов.

Гликозиды 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.

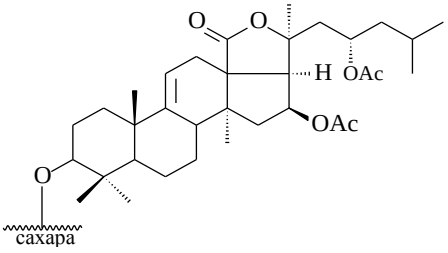
Токсичность (DL_{50}) голотурина А для мышей составляет 7.5 мг/кг. У животных наблюдаются судороги, затем паралич и смерть. В концентрации 150 мкг/мл голотурин А в течение 1 мин полностью блокирует распространение потенциала действия (ПД) в перехвате Ранвье одиночного волокна нерва лягушки. Голотурин В ($2.5 \cdot 10^{-5}$ моль/л) вызывает медленно развивающееся, но стойкое повышение тонуса поперечно-полосатых 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.



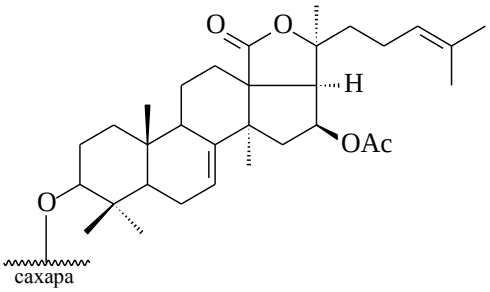
Агликон голотуринов А и В



Агликон голотоксинов A_1 и B_1 и многих других гликозидов



Агликон стихопозидов C, D и E



Агликон кукумариозида G_1 и многих других гликозидов

Рис. 2.46. Голостановые агликоны гликозидов голотурий (Сильченко и др., 2013)

Установленное впервые еще в 50-е годы прошлого века цитостатическое действие голотуринов на клетки саркомы-180 привлекло большое внимание исследователей. Так, кукумариозид С, выделенный из голотурии *Cucumaria fraundatrix*, эффективно ингибирует биосинтез нуклеиновых кислот и белка в оплодотворенных яйцах морского ежа. Тритерпеновые гликозиды 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 частичное разрушение, вплоть до лизиса бластомеров.

Биологическая активность тритерпеновых гликозидов во многом обусловлена их мембранолитическим действием, в основе которого лежит общий для многих гликозидов голутурий Δ^5-стерин-зависимый механизм действия. Некоторые структурные элементы гликозидов значительно уменьшают, тогда как другие, наоборот, увеличивают биологическую активность тритерпеновых гликозидов. Установлено, что замещение гидроксила при С-25 в кукумариозидах H_4 и A_4 из голотурии *Eupentacta fraudatrix* этоксильной группой вызывает заметное увеличение цитотоксической активности, тестируемой на лимфоцитах селезенки мыши, клетках асцитной формы карциномы Эрлиха, а также гемолитическое действие на эритроциты мыши. С другой стороны, биологическая активность кукумариозидов A_1,H_6 и I_1 с одним и тем же агликоном зависела от структуры углеводной цепи. Кукумариозид A_1, имеющий линейную тетрасахаридную цепь, обладал наибольшей цитотоксической и гемолитической активностью по сравнению с гликозидами с разветвленной углеводной цепью.

Помимо эффектов, связанных с Δ^5-стерин-зависимым мембранолитическим действием, тритерпеновые гликозиды голотурий обладают рядом интересных свойств, которые проявляются в субцитотоксических дозах, включая иммуномодулирующую и противоопухолевую активности. Ряд этих веществ являются эффективными иммуностимуляторами, а некоторые гликозиды обладают противоопухолевым действием *in vivo*, они могут также ингибировать клеточную пролиферацию и вызывать индукцию апоптоза в субцитотоксических дозах. Эти вещества могут ингибировать множественную лекарственную устойчивость в нецитотоксических дозах. Изучение активности гликозидов, не зависящей от их взаимодействия с мембранными Δ^5-стеринами, является новой и быстроразвивающейся областью исследований.

Несомненно, тритерпеновые гликозиды голотурий являются уникальным классом морских природных соединений. Полагают, что разнообразие этих веществ является следствием мозаичного типа их биосинтеза, причем как агликонная, так и углеводная компоненты гликозидов образуются не в результате строго детерминированных последовательностей химических превращений. Наоборот, отдельные химические события могут протекать в разных последовательностях, а также одновременно и в агликонной, и в углеводной частях молекул.

* * *

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 *Ophiocomanigra* найдены кислые мукополисахариды, содержащие много остатков сер-

ной кислоты, аминосахара, серные и фосфорные эфиры, которые, возможно, соединены с белком. Слизь, выделяемая офиурами, имеет pH 1 за счет высокого содержания сульфатаниона и может служить защитным средством. О родстве морских звезд и голотурий может говорить и сходный набор синтезируемых ими нафтохиноновых пигментов.

В целом, биологически активные вещества иглокожих обладают широким спектром действия, что определяет возможность их использования для создания новых лекарственных средств, включая противоопухолевые и иммуностимулирующие препараты.

Глава 3

ЯДОВИТЫЕ НАЗЕМНЫЕ БЕСПОЗВОНОЧНЫЕ

Членистоногие (Arthropoda) – тип первичноротых животных, включающий насекомых, ракообразных, паукообразных и многоножек. По количеству видов и распространенности может считаться самой процветающей группой живых организмов. К представителям этого типа относится 2/3 всех видов живых существ на Земле. Основная особенность представителей данной группы животных организмов – наличие наружного скелета, образованного частично склеротизованной хитин содержащей кутикулой, и гетерономно сегментированное тело с парными членистыми конечностями (хотя бы на некоторых стадиях жизненного цикла). Положение группы членистоногих в таксономической иерархии неоднозначно и в настоящее время подвергается интенсивному пересмотру.

3.1. ОТРЯД СКОРПИОНЫ (Scorpiones)

Скорпионы (Scorpiones) – отряд членистоногих из класса паукообразные (Arachnida), подтипа хелицеровые (Chelicerata), типа членистоногие (Arthropoda). Класс паукообразные (Arachnida), распадается на целый ряд отрядов, среди которых токсинологическое значение имеют скорпионы (Scorpiones), пауки (Aranei) и паразитиформные клещи (Parasitiformes). В настоящее время описано более 114 тыс. видов паукообразных (включая 1.8 тыс. ископаемых видов), большинство которых составляют пауки (более 44 тыс. видов) и клещи (более 55 тыс. видов). Латинское название паукообразных происходит от греческого ἀράχνη «паук» (существует также миф об Арахне, которую богиня Афина превратила в паука). Наука о паукообразных называется арахнология.

3.1.1. Токсинологическая характеристика скорпионов

В настоящее время известны 1753 вида скорпионов, относящихся к 13 семействам (Kovarik, 2009). Пространство, обживаемое скорпионами, опоясывает земной шар полосой по обе стороны экватора между 48° с.ш. и 54° ю.ш. но и в прошлые эпохи, вплоть до конца третичного периода, когда климат был более теплым и влажные леса простирались до высоких широт, скорпионы встречались на большей части суши. 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. Тасмания.

Географическое распространение скорпионов представляет большой интерес для зоогеографии. Будучи древнейшими наземными членистоногими,

скорпионы отражают в своем распространении геологические и климатические перемены и смену растительных и животных сообществ, многократно происходившие в истории Земли. Ограниченные способности расселения скорпионов придают особую ценность этим данным: в большинстве случаев те или иные формы присутствуют там, где сумели сохраниться с давних времен. В этом отношении большую ценность представляют исследования отечественного ученого А.А. Бялыницкого-Бирули, который в работе о скорпионах Кавказа (1917) дал глубокий анализ материалов о распространении и эволюции скорпионов.

По морфологическим признакам скорпионов принято делить на две большие группы: бутоидов, представленных семейством Buthidae (804 вида), и хактоидов (остальные семейства). Считают, что эти группы разделились в отдаленные времена, вероятно уже в силурийский период, и с тех пор каждая эволюционировала своим путем, по-своему отражая явления, влиявшие на распределение фаун (разобщение материков, изменения климата и др.). Распространение примитивных представителей этих групп подтверждает данные геологии о том, что мировая суша долгое время (с начала палеозойской вплоть до первой половины кайнозойской эры) была разделена морями на два комплекса материков: северный и южный. Так, древнее подсемейство бутоидов – Isometrinae – распространено преимущественно в Африке и Южной Америке, а для Южной Америки и одновременно Австралии характерно своеобразное семейство Bothriuridae. Древние хактоидные скорпионы семейств Chactidae и Vejovidae прижились в субтропическом поясе северного полушария в Старом и Новом Свете и совершенно отсутствуют в Африке и Австралии.

Особенно богата скорпионами фауна Индии, где насчитываются свыше 80 видов. 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, соответствующие цифры для Северной Америки 1 и 11. Роды Buthus, Androctonus, Leiurus распространены на юге Европы, Азии и в Африке, причем большая часть видов встречается в Палеарктической области. В Эфиопскую далеко на юг проникает лишь ограниченное число видов, еще менее они представлены в Ориентальной области. Представители рода Euscorpius (Chactidae), наряду с видами рода Buthus, живут на территории СНГ, 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.

В фауне Палеарктики имеются около 100 видов, из них на территории бывшего СССР встречаются около 15 (рис. 3.1). В Закавказье, Нижнем Поволжье и по всей Средней Азии обычен пестрый скорпион[58] (*Mesobuthus eupeus*), образующий ряд подвидов. Он буро-желтый с темными пятнами и продольными полосами на спине, до 6.5 см длиной. Рацион представлен небольшими членистоногими. Вид распространен от Сирии, Турции и юга европейской части России до Афганистана, Южной Монголии и Северного Китая. Населяют сухие ландшафты пустынь, полупустынь и предгорий. В Крыму, особенно на Южном берегу, не редок крымский скорпион (*Euscorpius tauricus*), свойственный только Крыму. Он светло-желтый, клешни узкие, буроватые, длиной 35–40 мм. В Западном Закавказье обычен мингрельский скорпион (*E. mingrelicus*), красновато-коричневый, более светлый снизу, до 40 мм длиной. На Черноморском побережье Кавказа живет еще

[58] Занесен в Красную книгу Волгоградской области.

итальянский скорпион (*E. italicus*), красно-бурый или почти черный, до 55 мм длиной. *Androctonus crassicauda* – палеарктический вид. Встречается в Саудовской Аравии, Кувейте, Катаре, Ираке, Иране, Турции, Армении, Азербайджане и странах Северной Африки. Населяет пустыни, полупустыни и сухие предгорья. *Orthochirus scrobiculosus* распространен в глинистых и реже песчаных пустынях. Встречается в Казахстане, Туркменистане, Узбекистане, Таджикистане, Иране и Афганистане. Размеры скорпионов варьируют от 9 мм (*Typhlochactas mitchelli*) до 20 см (*Hadogenes troglodytes*).



А Б В Г

Рис. 3.1. Представители скорпионов: А – итальянский скорпион (*Euscorpius italicus*); Б – пестрый скорпион (*Mesobuthus*[59] *eupeus*); В – толстохвостый скорпион (*Androctonus crassicauda*); Г – черный скорпион (*Orthochirus scrobiculosus*) (Wikimedia Commons)

Ядовитый аппарат скорпионов. Скорпионы – хищники. Они активны ночью, днем прячутся под камни, отставшую кору, в норы других животных или зарываются 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 педипальп 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. 3.2, 3.3), заканчиваясь острой искривленной иглой.

[59] Ранее *Buthus eupeus*.

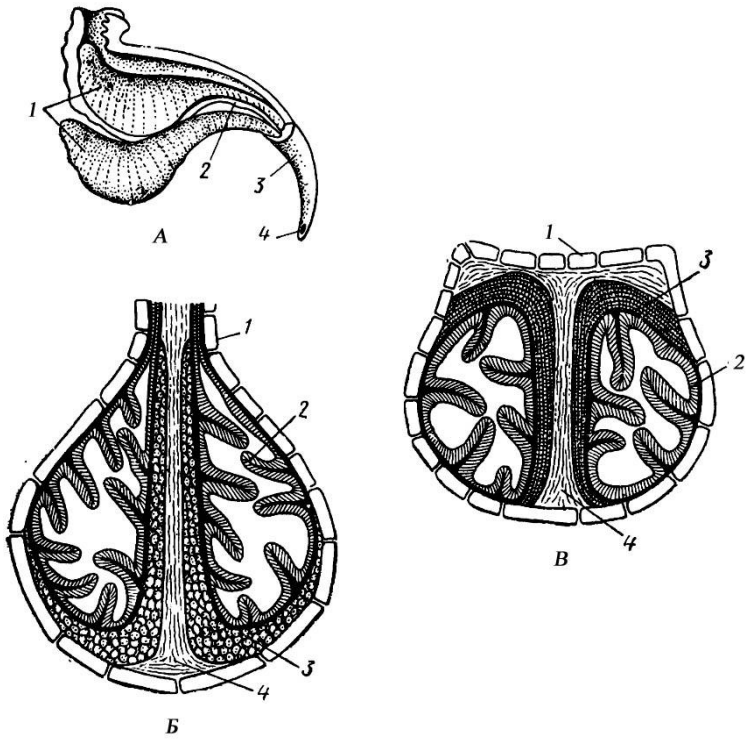


Рис. 3.2. Ядовитый аппарат скорпионов (Phisalix, 1922). А – вскрытый тельсон: 1 – ядовитые железы, 2 – проток ядовитой железы, 3 – жало, 4 – отверстие протока; Б – продольный срез ядовитого аппарата скорпиона *Androctonus melanophysa*; В – поперечный срез: 1 – хитиновая оболочка с порами, 2 – ядовитая железа, 3 – мышца-компрессор, 4 – соединительнотканный шов (Wikimedia Commons)



Рис. 3.3. Игла тельсона (Wikimedia Commons)

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. 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.

Картина отравления. Ужаления скорпионов вызывают чрезвычайно сильные болевые ощущения, а иногда приводят к смертельному исходу, особенно у детей. Выделяют 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 затруднении дыхания, тахикардии, повышении АД, потливости, профузном слезо- и слюнотечении, обильном выделении слизи из носа, бронхиальной гиперсекреции, пиломоторной реакции. Нередки миокардиты и панкреатиты. У детей наблюдается отек легких.

В мире за год скорпионы жалят до 1.2 миллиона человек, из которых умирает свыше 3000 (около 0.0025%). Из известных видов скорпионов, по разным оценкам, от 25 до 50 видов опасны для человека и относятся к родам: Buthus, Parabuthus, Mesobuthus, Buthotus, Tityus, Leiurus, Androctonus и Centruroides. В странах Средиземноморья, тропической Африки и Ближнего Востока крайне опасны скорпионы трех видов: *Androctonus australis*, *Leiurus quinquestriatus* и *Androctonus crassicauda.* В Мексике наибольшую опасность представляет скорпион *Centruroides suffusus,* а в Южной Америке – скорпионы рода Tityus, например *Tityus serrulatus*. В странах бывшего СССР опасны *Mesobuthus eupeus, Androctonus crassicauda, Orthochirus scrobiculosus* и *Euscorpius italicus.*

Первая помощь. 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. В нашей стране для этого по предложению З.С. Баркагана успешно применяется комплексное лечение адрено- и холиноблокирующими препаратами. Кроме того, рекомендуются анальгетики, 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 пятилетнего возраста.

Химический состав и механизмы действия яда. Цельный нативный яд скорпинов представляет собой бесцветную, слегка опалесцирующую жидкость со слабокислой реакцией. Белковые компоненты яда довольно термостабильны и вы-

держивают нагревание до 80°С без существенной потери активности. В яде присутствуют углеводы, представленные моно- и полисахаридами, у некоторых скорпионов обнаружены биогенные амины, например серотонин, гистамин. Особый интерес представляет белковая фракция яда, содержащая токсические полипептиды и ферменты (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Некоторые ферменты яда скорпионов

Тривиальное название	Шифр	Систематическое название
Гидролазы		
Фосфолипаза A_2	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
Трансферазы		
Рибонуклеаза	2.7.7.16	Полирибонуклеотид-2-олигонуклеотид трансфераза (циклизующая)

Во второй половине прошлого века начались систематические исследования химического состава яда скорпионов, которые, благодаря применению эффективных методов фракционирования и очистки сложных смесей высокомолекулярных соединений, позволили выделить из яда различных видов скорпионов несколько десятков индивидуальных полипептидных токсинов и установить их первичную структуру. В зависимости от наличия дисульфидных мостиков токсины скорпионов можно разделить на две группы (Арзамасов и др., 2014). К первой группе относятся пептиды длиной ~ 10–50 аминокислотных остатков (а.о.) без внутримолекулярных дисульфидных связей. Пептиды этой группы обладают антимикробной и гемолитической активностью. В эту группу относят и токсины с брадикининпотенцирующей активностью. Вторую группу составляют полипептиды, содержащие внутримолекулярные дисульфидные связи. Большинство пептидов этой группы являются нейротоксинами, специфичными к определенным ионным каналам электровозбудимых мембран. Исторически, на ранних этапах изучения нейротоксинов, их в основном классифицировали по длине полипептидной цепи и специфичности действия на различные группы организмов. Поэтому появились такие понятия как длинные (~ 60–75 а.о.) и короткие (~ 25–40 а.о.) токсины. В свою очередь, по видоспецифической токсичности они были разделены на три группы. К первой группе относятся токсины, проявляющие максимум активности на млекопитающих (*mammal toxins*), которые называют *млекотоксины*. Во вторую группу входят токсины, избирательно действующие на насекомых, – *инсектотоксины* (*insect toxins*). Третью группу представляют токсины, максимально активные для ракообразных (*crustacean toxins*), назовем их *крустацеантоксины*.

Следует отметить, что эта классификация не исчерпывающая, поскольку целый ряд токсинов проявляет относительную селективность.

Экспериментальное изучение влияния яда скорпионов на важнейшие функциональные системы организма позволило во многом конкретизировать основные механизмы его токсического действия. 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 (Орлов и др., 1980; 1981; Гелашвили, 1985 и др.). 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).

Основным компонентом, определяющим токсичность яда, являются токсические полипептиды, активность которых в несколько раз превосходит токсичность целого яда. Видоспецифичность действия нейротоксинов яда скорпионов иллюстрирует табл. 3.2, в которой активность целого яда принята за единицу.

Таблица 3.2

Специфичность действия токсинов из яда скорпиона на животных различных систематических групп

Токсины	Насекомые	Ракообразные	Паукообразные	Млекопитающие
Целый яд	1	1	1	1
Крустацеантоксин	18	127	67	0.7
Инсектотоксин	115	Не эффективен	Не эффективен	Не эффективен
Млекотоксин I	7	27	11	1
Млекотоксин II	2	4	5	22

Анализ таблицы показывает, что наибольшей видовой специфичностью обладает инсектотоксин, не действующий на нервно-мышечные соединения других групп животных. Млекотоксины и крустацеантоксины обладают относительной специфичностью. Возможно, что явление избирательной токсичности может представлять собой химическую адаптацию к изменению в источниках питания скорпионов в связи с выходом на сушу.

3.1.2. Химическая структура и механизмы действия полипептидных токсинов яда скорпионов

В настоящее время известно большое число пептидных токсинов, полученных из яда скорпионов, взаимодействующих с различными ионными каналами (натриевыми, калиевыми, хлорными, кальциевыми) и представляющими интерес в лечении и диагностике соответствующих каналопатий, а также связанных с ними болезней: астмы, диабета, стенокардии, ишемической болезни, гипертонии, хрони-

ческих воспалений, аутоиммунных заболеваний и рака. Первоначально токсины скорпионов применялись в электрофизиологических исследованиях как селективные зонды, модифицирующие активность ионных каналов электрогенной нервной мембраны. В настоящее время спектр использования этих токсинов значительно расширился, они применяются как универсальные средства биоинженерии и служат инструментами молекулярной терапии. Особенности структуры и механизма действия этих токсинов целесообразно рассмотреть в соответствии с классификацией их мишеней.

Нейротоксины скорпионов и Na^+-каналы. Ключевым моментом, позволяющим понять механизмы нейротропного действия яда скорпиона, является природа его взаимодействия с возбудимыми мембранами. Уже в первых работах, проведенных во второй половине прошлого века, было показано, что нейротоксины, выделенные из яда бутоидов, модифицируют работу *потенциал-чувствительных натриевых каналов* (ПЧНК) электровозбудимых мембран.

В пространстве структура натриевого канала представлена пятью доменами: одним поровым доменом (ПД) и четырьмя потенциал-чувствительными доменами (ПЧД) (рис. 3.4). В образовании порового домена участвуют все повторы полипептидной цепи, таким образом в центре ПД формируется селективная пора для ионов Na^+. В свою очередь, четыре потенциал-чувствительные домена – по одному от каждого повтора – расположены вокруг центрального ПД. Функция ПЧД – реагировать на изменение мембранного потенциала и передавать команду на открытие поры.

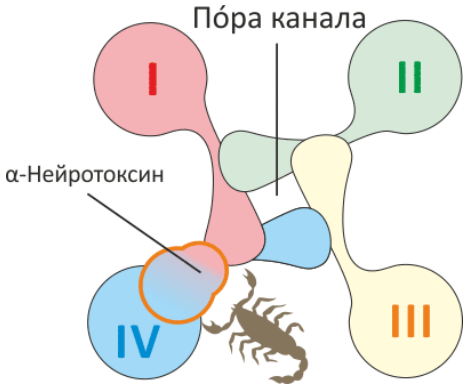


Рис. 3.4. Потенциал-чувствительный натриевый канал имеет форму диафрагмы фотоаппарата, где пóровая часть одного домена канала взаимодействует с потенциал-чувствительной частью другого домена. Показано взаимодействие α-нейротоксина с ПЧД-IV (Chugunov et al., 2013; http://Биомолекула.ru)

С конца 60-х годов прошлого века принято считать, что нейротоксины скорпионов, в основном бутоидов, представляют собой одиночную полипептидную цепь, состоящую 65–70 аминокислотных остатков, трехмерная структура которых обычно стабилизирована четырьмя дисульфидными связями, а молекулярная масса ~ 7000 Да (рис. 3.5).

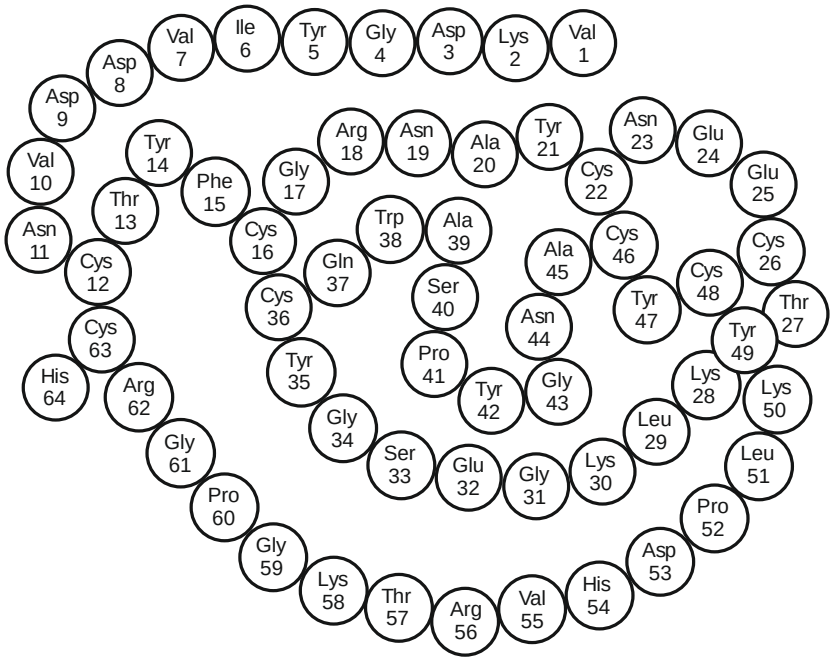


Рис. 3.5. Ковалентная структура нейротоксина II из яда скорпиона *Androctonus australis* (Kopeyan et al., 1974)

Это так называемые «длинные токсины», действующие на потенциал-зависимые натриевые каналы мышечных и нервных клеток.

По современным представлениям нейротоксины из яда скорпионов представляют собой небольшие белки, в структуре которых присутствует β-лист из трех тяжей и короткая α-спираль, скрепленные четырьмя дисульфидными связями (рис. 3.6). Такая жесткая и эволюционно консервативная структура образует «сердцевину» молекулы, а две петли и С-конец образуют динамически подвижный «модуль специфичности» (показан пунктирным овалом), отличающийся у млеко- и инсектотоксинов.

В низких дозах нейротоксины скорпионов вызывают возбуждение нервно-мышечных синапсов у позвоночных и беспозвоночных. При увеличении дозы активация сменяется блоком проведения и развитием паралича.

В зависимости от вызываемых физиологических и фармакологических эффектов и участков связывания в Na^+-каналах нейротоксины скорпионов подразделяют на α-[60] и β-токсины. α-Токсины ингибируют фазу инактивации потенциала действия, тогда как β-токсины действуют на стадии активации канала. Таким образом, несмотря на то, что обе группы токсинов активируют канал, делают они это по-разному: α-токсины тормозят закрытие канала и этим пролонгируют длительность ПД, а β-токсины, напротив, – помогают открытию канала. Соответственно и места взаимодействия с ПЧНК у этих токсинов разные: те и другие связываются с так называемыми потенциал-чувствительными доменами (ПЧД), но для α-токсинов это ПЧД-IV, а для β-токсинов – ПЧД-II.

[60] Эти обозначения лишь совпадают с аналогичными, применяемыми для характеристики структуры белков.

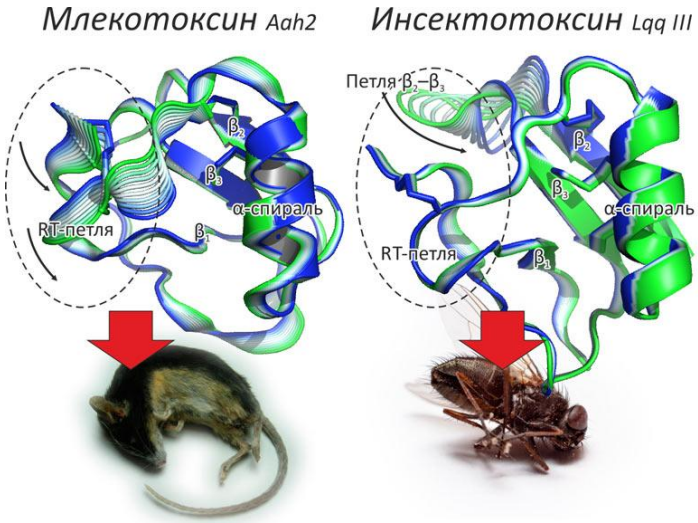


Рис. 3.6. Модульная структура нейротоксинов яда скорпионов, взаимодействующих с Na^+-каналом. Рисунок показывает результаты анализа характерных внутренних движений по данным молекулярной динамики. Цветной спектр конформаций изображает динамическую подвижность каждой из молекул (Chugunov et al., 2013; http://Биомолекула.ru)

Следует подчеркнуть, что присутствующие в яде скорпионов α-токсины встречаются как среди инсектотоксинов, так и млекотоксинов. Общим для них является домен связывания – ПЧД-IV, но находящийся в разных Na^+-каналах, то есть каналах разных организмов и/или разных морфологических структур. Так, у насекомых есть свой Na^+-канал, тогда как у млекопитающих – девять видов Na^+-каналов ($Na_v1.1$ – $Na_v1.9$), выполняющих разные функции. Например, канал $Na_v1.2$ характерен для центральной нервной системы, канал $Na_v1.4$ – для скелетной мускулатуры, канал $Na_v1.5$ – для сердечной мышцы.

Основным токсическим компонентом яда среднеазиатского скорпиона *Buthus (Mesobuthus) eupeus* является млекотоксин M_{10} (рис. 3.7), его содержание в яде составляет около 2.2%, а токсичность для мышей (DL_{50}) 0.72 мг/кг. Нейротоксин M_{10} состоит из 65 аминокислотных остатков. В его составе полностью отсутствуют остатки треонина, метионина и гистидина. По своей аминокислотной последовательности токсин M_{10} сходен с нейротоксинами A-II из яда *Androctonus australis* и L-V из яда *Leiurus quinqestriatus.*

VRDGYIADDKDCAYFCGRNAYCDGGCKKGAESGKCWYAGYGNACWCYKLP
DWVPIKQKVSGKCN

Рис. 3.7. Полная аминокислотная последовательность токсина M_{10} из яда скорпиона *Buthus eupeus* (Гришин и др., 1980)

Полученные из яда *Buthus eupeus* млекотоксины в концентрации от 10^{-9} до 10^{-7} М замедляли скорость инактивации быстрых натриевых каналов. В результате деполяризующего действия нейротоксинов наблюдается возникновение ритмических ПД, возрастает их длительность, увеличивается высвобождение нейромедиаторов из пресинаптических терминалей. Связывание токсинов с мем-

браной существенно зависит от мембранного потенциала и снижается при деполяризации мембраны.

Напомним, что нейротоксины яда скорпионов характеризуются не абсолютной видоспецифичностью: есть также бимодальные нейротоксины, действующие на ПЧНК и млекопитающих, и насекомых. Так, компьютерный анализ дал возможность предсказать такую бимодальность для токсина M_9 из яда среднеазиатского скорпиона *Mesobuthus eupeus.* Последующий биоинженерный синтез и тестирование активности этого токсина на рекомбинантных ПЧНК подтвердили высказанное предположение.

Нейротоксины скорпионов и K^+-каналы. Калиевые (K^+)-каналы – суперсемейство интегральных мембранных белков, обеспечивающих селективный пассивный транспорт ионов K^+ через клеточную мембрану. K^+-каналы встречаются у всех живых организмов – от бактерий до высших многоклеточных животных, включая человека. Основные функции K^+-каналов состоят в поддержании мембранного потенциала (покоя), а также в формировании потенциала действия в электровозбудимых клетках. Сложно переоценить значение этих белков во многих физиологических процессах, включая обеспечение ионного транспорта, нервную передачу, клеточную коммуникацию и пролиферацию, гуморальную регуляцию и иммунный ответ. Кроме того, в настоящее время K^+-каналы рассматриваются как молекулярные мишени при лечении широкого круга заболеваний человека: от астмы, диабета, стенокардии, ишемии сердца и гипертонии до хронического воспаления, аутоиммунных заболеваний и рака (Кузьменков, 2016).

K^+-каналы состоят из α- и β-субъединиц: первые, являясь главными, определяют структуру и основные функции канала, а вторые влияют на кинетику его работы. В структурно-функциональном отношении все K^+- каналы млекопитающих можно разделить на пять классов, основываясь на строении α-субъединиц, и которые, в свою очередь, могут быть подразделены на функциональные группы (рис. 3.8).

Класс 1. K^+-каналы входящего выпрямления (K_{ir}) представляют собой гомо- и гетеротетрамеры, каждая субъединица которых состоит из двух трансмембранных (ТМ) сегментов с поровым участком (Р) между ними. Работа этих каналов модулируется нуклеотидами (АТФ, АДФ), фосфорилированием, G-белками и фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфатом. У человека K_{ir}-каналы кодируются 15 различными генами.

Класс 2. K^+-каналы, имеющие два поровых участка (K_{2P}), построены из четырех ТМ сегментов, а при формировании канала α-субъединицы димеризуются. Эти каналы регулируются широким спектром факторов: pH, температурой, натяжением клеточной мембраны. У человека обнаружены 15 генов K_{2P}-каналов.

Класс 3. α-Субъединицы потенциал-зависимых (или потенциал-чувствительных) K^+-каналов (K_v) состоят из шести ТМ сегментов (S1–S6) с одним поровым участком (Р) между S5 и S6. Зрелый канал формирует тетрамер α-субъединиц. Важной особенностью K_v-каналов является наличие потенциал-чувствительного домена (ПЧД), состоящего из четырех ТМ сегментов (S1–S4). S4 содержит регулярно расположенные положительно заряженные аминокислотные остатки и выполняет роль сенсора потенциала. Это самая обширная группа K^+-каналов: у человека обнаружено 40 генов.

Класс 4. Ca^{2+}-Активируемые K^+-каналы малой (SK_{Ca}) и средней (IK_{Ca}) проводимости построены из субъединиц, имеющих шесть ТМ сегментов с поровым участком между S5 и S6, как и в случае K_v каналов. Однако сегмент S4 в этом случае не чувствителен к изменению потенциала. Активация Ca^{2+}-канала является

кальмодулин-опосредованной. Семейство этих каналов у человека кодируется четырьмя генами.

Класс 5. Ca^{2+}-Активируемые K^+-каналы большой проводимости (BK_{Ca}) включают каналы, кодирующиеся четырьмя *slo* генами. Два представителя, в отличие от других, содержат семь ТМ сегментов. Интересная особенность этих каналов состоит в том, что они могут быть активированы изменением потенциала и некоторыми ионами (в зависимости от изоформы канала активаторами могут выступать Ca^{2+}, Na^+, Cl^-).

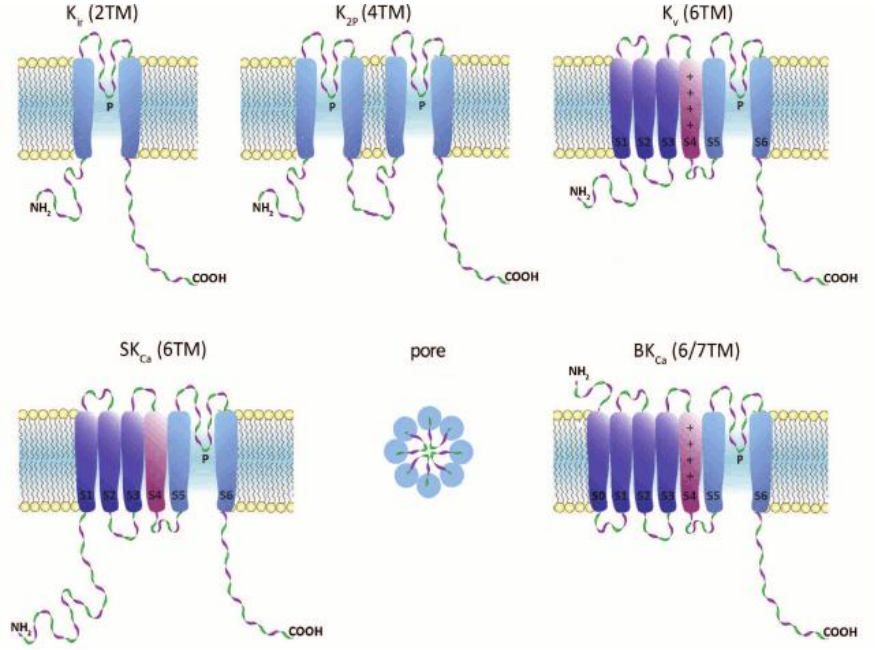


Рис. 3.8. Структурные семейства K^+-каналов. На рисунке приведены топологические диаграммы. В центре нижнего ряда схематично изображена пора, образованная четырьмя поровыми участками отдельных субъединиц. ТМ – трансмембранный сегмент, Р – поровая петля. S0–S6 – ТМ сегменты. S4 – сенсор потенциала (для K_v и BK_{Ca}) (Кузьменков и др., 2015)

В свою очередь лиганды, связывающиеся с K^+-каналами, можно разделить на несколько групп, основными из которых являются ионы металлов, небольшие органические молекулы и полипептидные токсины. По механизму действия все лиганды K^+-каналов делятся на поровые блокаторы и модуляторы. Представители первой группы «затыкают» пору канала, подобно пробке в бутылке, а лиганды из второй группы изменяют работу канала без непосредственного физического препятствования току ионов.

Большое количество полипептидных лигандов K^+-каналов было идентифицировано в яде целого ряда животных, таких как пчелы, змеи, морские анемоны, улитки конусы, пауки и скорпионы. Эти вещества, часто называемые токсинами, синтезируются в ядовитых железах в виде предшественников, которые в результате процессинга превращаются в активные молекулы. Пожалуй главным источником лигандов K^+-каналов выступают яды скорпионов – сложные смеси десятков и даже сотен компонентов, как правило, коротких полипептидов. Интересно, что широкое разнообразие известных в настоящее время лигандов K^+-каналов из

яда скорпионов представлено исключительно поровыми блокаторами. По данным «UniProt»[61] известны порядка 250 блокаторов K^+-каналов из яда скорпионов, что составляет всего лишь 0.5% от предполагаемого природного разнообразия этих соединений. Однако существуют ограничения в изучении и использовании природных нейротоксинов, связанные с их низким содержанием в цельном яде (до 1%), при этом надо учесть, что для получения 1 мг нативного яда необходимо методом электростимуляции «доить» не менее 1000 скорпионов. Поэтому большое внимание уделяется получению синтетических и рекомбинантных токсинов, хотя они не всегда «выдерживают» конкуренцию с природными. Кроме того, «выход» искусственно полученных токсинов тоже невысок. Нейротоксины – блокаторы калиевых каналов, содержащиеся в яде скорпионов, как правило менее токсичны, чем α-нейротоксины – блокаторы натриевых каналов, и содержат меньше аминокислотных остатков. Однако при введении в мозговые желудочки могут проявлять высокую токсичность.

Первое сообщение о выделении и очистке из экстракта цельного яда мексиканского скорпиона *Centruroides noxius* нейротоксина, взаимодействующего с калиевыми каналами электрогенной мембраны гигантского аксона кальмара, появилось в 1982 г. Полипептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков, был назван ноксиустоксин. Спустя несколько лет, в 1985 г. из яда *Leiurus quinquestriatus* был выделен харибдотоксин и впервые использован для идентификации и фармакологической характеристики Ca^{2+}-регулируемых K^+-каналов, в настоящее время известных как $K_{Ca}1.1$-каналы. Впоследствии из яда этого же скорпиона был выделен агитоксин 2, а затем иберiотоксин из яда *Buthus tamulus,* также отличающиеся специфическим блокирующем действием на калиевые каналы. Несмотря на то, что эти токсины имеют более 60% гомологичных аминокислотных остатков, а харибдотоксин и иберiотоксин гомологичны на 81%, они существенно различаются по способности блокировать калиевые каналы. Например, агитоксин 2 и харибдотоксин являются мощными блокаторами потенциал-управляемых каналов, но агитоксин примерно в 250 более активен, чем харибдотоксин. С другой стороны, харибдотоксин и иберiотоксин эффективно блокируют макси-K^+-каналы, тогда как агитоксин 2 не влияет на эти каналы. Указанные факты открывают возможности использования нейротоксинов для выяснения особенностей функциональной архитектуры калиевых каналов.

Классификация токсинов, действующих на калиевые каналы, достаточно сложна и основывается на типе их пространственной укладки и сходстве аминокислотных последовательностей.

В настоящее время на основе первичной структуры и цистеиновых мотивов блокаторы K^+-каналов из яда скорпионов (KTx) подразделяют на пять семейств: α-, β-, γ-, κ-, δ-KTx, объединяющих около 250 полипептидов. Все они представляют собой небольшие полипептидные молекулы длиной ~ 20–75 аминокислотных остатков с 2–4 S–S-мостиками, а их молекулярная масса находится в диапазоне ~ 2400–8500 Да (Кузьменков, 2016).

Семейство α-KTx самое представительное, включает около 165 полипептидов, и их число постоянно растет. α-KTx состоят из ~ 20–40 аминокислотных остатков, шесть или восемь из которых – остатки цистеина, формирующие три или четыре дисульфидные связи. Большинство известных блокаторов этой группы выделены из яда скорпионов сем. Buthidae, но α-KTx также встречаются среди представите-

[61] UniProt – открытая база данных последовательностей белков, действующая с 2003 г.

лей других семейств (Chactidae, Euscorpiidae, Vaejovidae, Caraboctonidae, Hemiscorpiidae и Scorpionidae).

Семейство β-KTx включает большие по размеру, чем α-KTx, полипептиды, они содержат ~ 45–75 аминокислотных остатков вследствие наличия удлиненного N-концевого линейного участка. С-Концевой участок содержит шесть остатков цистеина, образующих три дисульфидные связи. Большинство β-KTx идентифицировано в яде скорпионов из сем. Buthidae (22 пептида), два β-токсина были обнаружены в яде *Hadrurus gertschi* из сем. Caraboctonidae (286, 302). Считается, что β-KTx, помимо активности на K^+-каналах, обладают еще и цитолитической активностью, реализующейся за счет N-концевого линейного участка.

Семейство γ-KTx в структурном отношении подобны α-KTx, содержат ~ 35–45 аминокислотных остатков с тремя или четырьмя дисульфидными связями, но главной особенностью этой группы является то, что они селективно действуют на определенный тип K_v-каналов – ERG[62]. В настоящее время известны 29 γ-KTx, и все они идентифицированы в яде или транскриптоме ядовитых желез скорпионов семейства Buthidae.

Семейство κ-KTx включает полипептиды, являющиеся слабыми ингибиторами K^+-каналов, которые были найдены только в яде скорпионов семейств Scorpionidae и Hemiscorpiidae. В структурном отношении κ-KTx состоят из ~ 20–25 аминокислотных остатков, четыре из которых – остатки цистеина, образующие две внутримолекулярные дисульфидные связи. Недавно были обнаружены два коротких пептида (28–29 аминокислотных остатков), выделенные из яда родственных скорпионов *Tityus serrulatus* и *Tityus trivittatus*, принадлежащих к сем. Buthidae, но с тремя дисульфидными связями, которые также относят к κ-KTx.

Семейство δ-KTx с укладкой типа Кунитца содержит бифункциональные полипептиды. Во-первых, практически все они являются ингибиторами протеолитических ферментов, например трипсина, и действуют в наномолярных концентрациях; во-вторых, для некоторых отмечено наличие блокирующей активности по отношению к K_v-каналам. В настоящее время известны семь молекул из яда скорпионов с подобными свойствами: шесть выделены из яда скорпионов сем. Buthidae и одна – из яда сем. Caraboctonidae. δ-KTx с укладкой типа Кунитца имеют в своем составе ~ 60–70 аминокислотных остатков, шесть или восемь из которых – остатки цистеина, образующие три или четыре внутримолекулярные дисульфидные связи.

Как уже указывалось, в настоящее время в базе данных «UniProt» представлено порядка 250 «аннотированных» KTx, то есть нейротоксинов, для полипептидных последовательностей которых имеется информация на белковом уровне и, следовательно, известны их физиологические характеристики. Большинство этих полипептидов было выделено из яда напрямую, однако первичные структуры нескольких десятков нейротоксинов были предсказаны, исходя из анализа транскриптомов. Это так называемые «неаннотированные» токсины, о которых нет информации на белковом уровне и, следовательно, о их физиологических характеристиках. Для устранения этого логически неоправданного недостатка – присутствия в одной базе данных качественно идентичных сведений в двух разных группах («аннотированных» и «неаннотированных» токсинов), в ИБХ РАН была создана специализированная база данных токсинов скорпионов, действующих на K^+-каналы – «Kalium», в которой собрана информация обо всех известных KTx (Кузьменков, 2016; Kuzmenkov et al., 2016). В базе данных «Kalium»[63] представлен

[62] ERG – семейство потенциал-зависимых калиевых каналов Ether-à-go-go-Related Gene.

[63] «Kalium» – база данных, имеющая свободный доступ (www.kaliumdb.org).

исчерпывающий список КТх, структурные данные для всех молекул, а также информация об их физиологической активности. Главными особенностями «Kalium» являются четкие критерии систематизации токсинов: «аннотированными» считаются лишь те КТх, для которых доступна информация на белковом уровне, а также известна полная аминокислотная последовательность (на сегодняшний день это 174 КТх). Кроме того, была проведена классификация для β-КТх и добавлено новое семейство λ-КТх.

В последнее время достигнуты значительные успехи в анализе нейротоксинов, блокирующих калиевые каналы, присутствующих в яде скорпионов *Mesobuthus eupeus* и *Orthochirus scrobiculosus.* Транскриптомный анализ показал, что в яде *Mesobuthus eupeus* потенциально находится значительно больше КТх – 59 (рис. 3.9), тогда как в яде *Orthochirus scrobiculosus* было предсказано только 9 КТх.

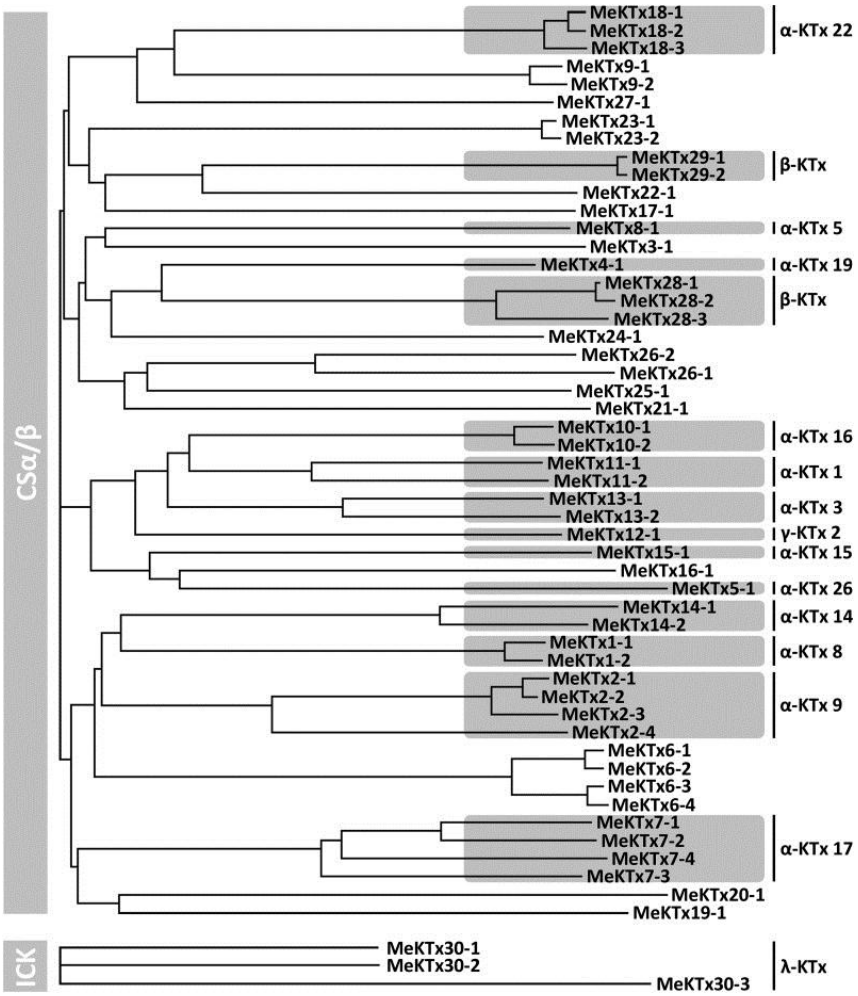


Рис. 3.9. Филогенетическое дерево зрелых КТх, полученных из анализа транскриптомной библиотеки *M. eupeus*. Аннотированные подсемейства выделены серым цветом (Кузьменков, 2016)

Как видно из рис. 3.9, наиболее представлены пептиды, имеющие тип укладки CSα/β (цистеин-стабилизированные α-спираль и β-слой). Это самый распространенный фолд среди токсинов скорпионов, он характерен не только для KTx, но также для лигандов Na^+-каналов и группы хлоротоксин-подобных пептидов.

Хроматографическими методами из яда пестрого скорпиона *Mesobuthus eupeus* выделены и охарактеризованы 8 токсинов, блокирующих K_v1.1-каналы (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Нейротоксины яда *Mesobuthus eupeus*, действующие на калиевые каналы (K_v) (Кузьменков, 2016)

Название	Аминокислотная последовательность*	M_r
MeKTx13-2	REIPVKCKGSKQCLQSCKEAGMTYGKCMNGKCNCTPK-NH_2	4047
MeuKTx-1	VSCEDCPEHCATKDQRAKCDNDKCVCEPK	3250
MeKTx1-2	VSCEDCPEHCATKDQRAKCDNDKCVCEPK	3232
MeKTx13-3	VGINVKCKHSGQCLKPCKDAGMRFGKCINGKCDCTPK-NH_2	3962
MeuKTx-3	VGINVKCKHSGQCLKPCKDAGMRFGKCMNGKCDCTPK-NH_2	3980
MeKTx11-3	ZFTDVKCTVTKQCWPVCKKMFGRPNGKCMNGKCRCYS	4255
MeKTx11-1	ZFTDVKCTGTKQCWPVCKKMFGRPNGKCMNGKCRCYP	4222
MeuKTx3B	FGLIDVKCSASRECWVACKKVTGSGQGKCQNNQCRCY	4066

* Z – остаток пироглутаминовой кислоты.

В свою очередь, из яда центрально-азиатского скорпиона *Orthochirus scrobiculosus* выделены и очищены полипептиды OsK-1 и OsK-3 (табл. 3.4), определены их полные аминокислотные последовательности и получены синтетические аналоги (Jaravinen et al., 1997; Mouhat et al., 2005; Кузьменков, 2016 и др.).

OsK-1 состоит из 38 аминокислотных остатков и обладает высокой степенью гомологии с агитоксином, калиотоксином и некоторыми другими известными блокаторами K^+-каналов. Установлено, что OsK-1 обратимо и дозозависимо блокирует проводимость Ca^{2+}-активируемых K^+-каналов в гибридных клетках нейробластомы-глиомы NG 108-15 с $K_д$ $1.4 \cdot 10^{-7}$ М. Эти гибридные клетки не чувствительны к апамину, но чувствительны к харибдотоксину. Синтетический аналог OsK-1 при внутрижелудочковом введении мышам имел токсичность (DL_{50}) 2 мкг/кг. Синтетический OsK-1 сильно блокирует каналы K_v1.1, K_v1.2, K_v1.3 и умеренно K_{Ca}3.1.

Таблица 3.4

Нейротоксины яда *Orthochirus scrobiculosus*, действующие на калиевые каналы (K_v) (Кузьменков, 2016)

Название	Аминокислотная последовательность	M_r
OsK-1	GVIINVKCKISRQCLEPCKKAGMRFGKCMNGKCHCTPK	4205
OsK-3	VSCEDCPEHCSTQKARAKCDNDKCVCEPI	3207

На основе блокатора калиевых каналов из яда *Orthochirus scrobiculosus* (OsK-1) и «усиленного» зеленого флуоресцентного белка (eGFP – enhanced green fluorescent protein) был сконструирован химерный флуоресцентный белок eGFP-OsK-1 (Кузьменков, 2016). Химерные молекулы, комбинирующие две функциональные части – флуоресцентный белок и полипептидный токсин – активно применяются в современной нейро- и молекулярной биологии. KTx обеспечивают

селективность связывания с конкретными изоформами K^+-каналов; в свою очередь, флуоресцентный белок служит маркером места связывания токсина с ионным каналом (рис. 3.10). Химерная молекула eGFP-OsK-1 успешно использована для поиска новых лигандов K^+-каналов, для визуализации K_v-каналов на срезах мозжечка крысы и на поверхности клеток, для детекции изменения количества ионных каналов Т-лимфоцитов при развитии аутоиммунных заболеваний.

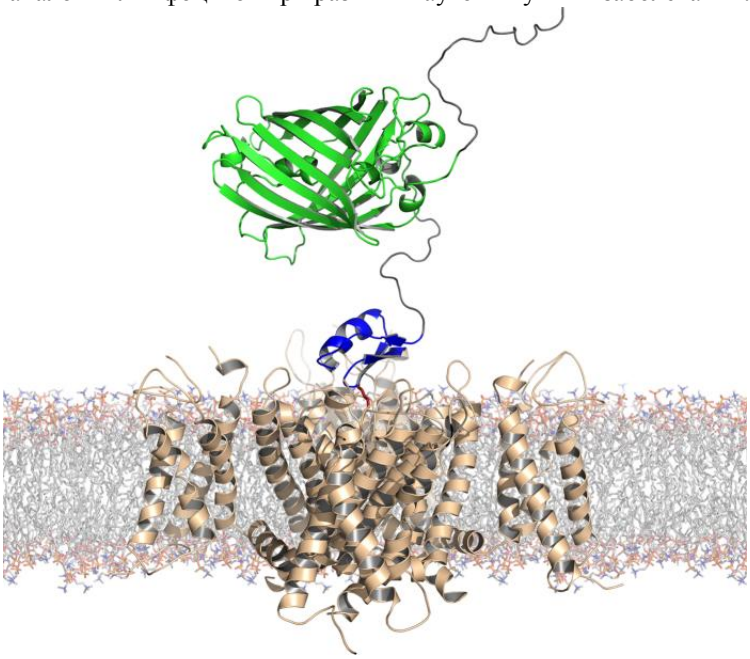


Рис. 3.10. Молекулярная модель комплекса eGFP-OsK-1 с K_v-каналом. Модуль eGFP обозначен зеленым, OsK-1– синим, гибкий N-концевой участок химеры и (G4S)3-линкер – серым. Функционально важный остаток лизина модуля OsK-1 обозначен красным (Kuzmenkov et al., 2016)

Нейротоксины скорпионов и Cl^--каналы. Ионы Cl^- являются наиболее распространенными вне- и внутриклеточными анионами. Cl^--каналы присутствуют в плазматической мембране большинства клеток, играя важную роль в регуляции клеточного объема, трансэпителиального транспорта, секреции секреторных желез, стабилизации мембранного потенциала. Выделяют три суперсемейства Cl^--каналов: лиганд-активируемые, кальций-активируемые и потенциал-активируемые. Структура хлоридных каналов отличается от других каналов. Белки включают от 10 до 12 трансмембранных спиралей, образующих в клеточной мембране единственную пору. Активация каналов может происходить под действием потенциала, кальция (Ca^{2+}), различных внеклеточных лигандов или кислотности. Классификация хлоридных каналов меняется по мере накопления информации об их свойствах и функционировании. В настоящее время известны несколько групп хлоридных каналов.

В яде скорпионов присутствует группа так называемых CTX[64]-подобных пептидов, действие которых первоначально связывалось с ингибированием Cl^--каналов. Наиболее известный пептид данного семейства – хлоротоксин

[64] CTX – хлоротоксин.

(CTX), обнаруженный в яде скорпиона *Leiurus quinquestriatus*. Токсин приводит к быстрому прогрессирующему и продолжительному параличу ракообразных и насекомых (в дозах 1.23–2.23 мкг/г). У человека яд вызывает лихорадку, сильные боли, судороги, паралич, кому и смерть, обусловленную остановкой дыхания. Хлоротоксин способен блокировать хлоридные каналы низкой проводимости. Его молекула состоит всего из 36 аминокислотных остатков, $M_r \approx 4$ кДа. Восемь цистеинов образуют 4 внутримолекулярные дисульфидные связи. При нейтральном pH = 7 токсин обладает высоким положительным зарядом. Трехмерная структура и полная аминокислотная последовательность хлоротоксина приведены на рис. 3.11. Однако дальнейшие исследования показали, что CTX-подобные пептиды не являются истинными ингибиторами хлоридных каналов различных типов.

Следует подчеркнуть, что CTX был не первым выделенным коротким пептидом с 4 дисульфидными мостиками. Так, в середине 70-х годов XX века в ИБХ АН СССР из яда скорпиона *Mesobuthus eupeus* был выделен инсектотоксин I_1, также состоящий из 36 а.о. Причем по своему аминокислотному составу и по расположению остатков цистеина он заметно отличался от длинного (около 60 а.о.) инсектотоксина, ранее выделенного из яда *Androctonus australis*. Столь сильные различия аминокислотных последовательностей позволили отнести I_1 к новому структурному классу токсинов скорпионов – так называемых коротких инсектотоксинов[65]. Позднее из яда *M. eupeus* были выделены и охарактеризованы гомологи $I_1 – I_3$, I_4, I_5 и I_{5A}.

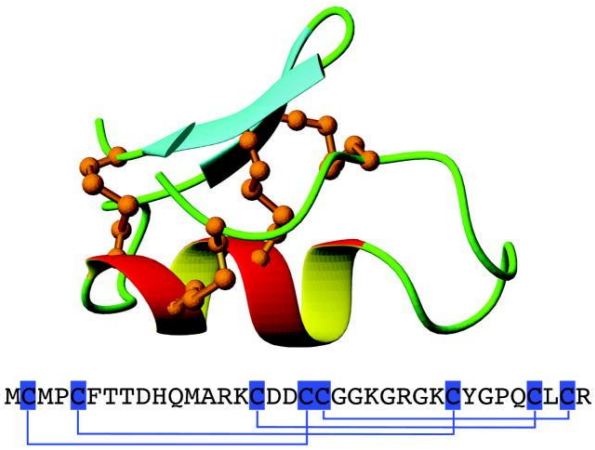


Рис. 3.11. Ribbon-диаграмма и первичная структура хлоротоксина (Stroud et al., 2011)

[65] В Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН под руководством акад. Е.В. Гришина из яда скорпиона *Buthus eupeus* были выделены пятнадцать различных токсинов, в том числе гомологичные инсектотоксины I_1, I_3, I_4, I_5, принадлежащие к новому структурному типу токсинов скорпионов. Существенным признаком этих токсинов с низкой молекулярной массой (приблизительно 4000 Да) является наличие двух или трех остатков метионина в их аминокислотном составе.

Несмотря на 40-летнее изучение СТХ-подобных пептидов, сведения об их природной биологической активности ограничены данными, указывающими на то, что эти пептиды являются инсектотоксинами (табл. 3.5). К сожалению, установить механизм инсектотоксичности, а именно – определить молекулярную мишень этих инсектотоксинов – до сих пор не удалось.

Таблица 3.5

Активность СТХ-подобных токсинов на различных членистоногих (Арзамасов и др., 2014)

Токсин	Продуцент	Тест-объект	Эффект	Доза, мкг/особь
I_1 I_3 I_4 I_5	*Mesobuthus eupeus*	Тараканы *Nauphoeta cinerea*	Паралитический	3.0 3.0 5.0 3.0
CTX	*Leiurus q. quinquestriatus*	Тараканы *Periplaneta mericana* Речные раки *Procambarus clarkia* Тли *Acyrthosiphon pisum*	Паралитический Паралитический DL_{50}	4.5 0.5 2.0
BTChl2	*Mesobuthus tamulus*	Личинки хлопковой совки *Heliothis virescens*	DL_{100}	3.0

Однако короткие инсектотоксины вновь привлекли к себе внимание исследователей после сообщений в 90-е годы о способности СТХ специфически ингибировать хлоридные токи в клетках астроцитомы (Ullrich et al., 1995) и специфично присоединяться к клеткам глиом (Soroceanu et al., 1998). Эти данные предопределили устойчивый интерес к СТХ-подобным пептидам, особенно в связи с перспективами их практического использования в онкологии, в диагностике и лечении глиом[66].

В настоящее время определены аминокислотные последовательности порядка 15 СТХ-подобных пептидов (табл. 3.6), перспективных для этих целей. Для всех пептидов данного семейства характерно наличие 8 остатков цистеина, образующих 4 внутримолекулярные дисульфидные связи.

[66] Глиома – опухоль, входящая в гетерогенную группу и имеющая нейроэктодермальное происхождение; является самой распространенной первичной опухолью головного мозга.

Таблица 3.6

Сравнение аминокислотных последовательностей СТХ-подобных пептидов (Арзамасов и др., 2014)

Пептид	Аминокислотная последовательность*	Степень подобия СТХ, %
	5 10 15 20 25 30 35	
CTX	MCMPCFTTDHQMARKCDDCCGGKGRGKCYGPQCLCR--	100
Bs8	RCKPCFTTDPQMSKKCADCCGGKGKGKCYGPQCLC----	82
I4	MCMPCFTTDHNMAKKCRDCCGGNG--KCFGPQCLCNR--	80
I3	MCMPCFTTDHQTARRCRDCCGGRG-RKCFG-QCLCGYD-	80
Lqh 8/6	RCSPCFTTDQQMTKKCYDCCGGKGKGKCYGPQCICAPY-	79
I5A	MCMPCFTTDPNMAKKCRDCCGGNG--KCFGPQCLCNR--	77
MeuCITx	MCMPCFTTDHNMAKKCRDCCGGNG--KCFGYQCLCNR--	77
I5	MCMPCFTTDPNMANKCRDCCGGGK--KCFGPQCLCNR--	77
GaTx1	-CGPCFTTDHQMEQKCAECCGGIG--KCYGPQCLCNR--	76
BmKCT	GCGPCFTTDANMARKCRECCGGIG--KCFGPQCLCNRI-	74
I1	MCMPCFTTRPDMAQQCRACCKGRG--KCFGPQCLCGYD-	71
MeuCITx-1	MCMPCFTTRPDMAQQCRDCCGGNG--KCFGYQCLCNR--	69
P2	-CGPCFTTDPYTESKCATCCGGRG--KCVGPQCLCNRI-	68
BTCh12	RCGPCFTTDPQTQAKCSECCGRKG-GVCKGPQCICGIQY	65
AaCtx	MCIPCFTTNPNMAAKCNACCGSRR-GSCRGPQCIC----	63
Bs14	-CGPCFTKDPETEKKCATCCGGIG--RCFGPQCLCNRGY	62
Консенсус	MCMPCFTTDPNMAKKCRDCCGGKG--KCFGPQCLCNR--	

* Светло-серым цветом отмечены остатки цистеина, темно-серым – а.о., отличающиеся от общей формулы. В консенсусной последовательности показано расположение дисульфидных связей.

Глиомы развиваются в ограниченном внутричерепном пространстве и, в отличие от других типов злокачественных опухолей, метастазирующих в другие органы при помощи кровотока, они мигрируют только в пределах мозговой ткани. Для инвазии в нервную ткань опухолевые клетки выработали особый механизм. Во-первых предполагается, что клетки глиомы секретируют повышенное количество глутамата, что является токсичным для нейронов. Во-вторых, для успешной инвазии клетки глиом способны изменять свою форму и объем, чтобы найти себе место для роста. Полагают, что основная роль в этих процессах обусловлена повышением проницаемости для Cl^--ионов в ионных каналах типа ClC-3. Однако СТХ-подобные пептиды скорее всего не ингибируют непосредственно хлоридные каналы глиомы. Возможно, что при взаимодействии с поверхностью клетки СТХ-подобные пептиды вызывают рецептор-опосредованный эндоцитоз (интернализацию) крупного белкового комплекса, в состав которого и входят хлоридные каналы ClC-3. Таким образом, ингибирование тока при действии СТХ связано с его неспецифичным действием на хлоридные каналы, и, по-видимому, причиной этого является повышенная экспрессия ClC-3 в глиомах (Арзамасов и др., 2014).

Кроме того, на роль акцептора СТХ на поверхности клеток глиом рассматриваются матриксная металлопротеиназа 2 (ММП-2) и аннексин А2. Матриксные металлопротеиназы (ММР), также называемые матриксины, составляют семей-

ство цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз, их функция – расщепление почти всех основных белковых компонентов внеклеточного матрикса. Они играют важную роль во многих нормальных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и тканевое ремоделирование. Но они также участвуют и во многих патологических процессах, таких как воспаление и заживление ран, артрит, сердечно-сосудистые заболевания и рак. В частности, ММР-2 (желатиназа А) широко экспрессируется во время эмбрионального развития, и ее уровень повышается в местах повреждения тканей, воспаления и в стромальных клетках, окружающих пораженное метастазирующей опухолью место. Это способствует прогрессии опухоли за счет ангиогенеза и метастатического фенотипа *in vivo*.

Установлено, что несущий радиоактивную метку СТХ специфично связывается с белком с молекулярной массой около 72 кДа, являющимся ММР-2. СТХ ингибирует активность рекомбинантной человеческой ММР-2, а также понижает поверхностную желатиназную активность клеток человеческой глиомы D54-MG. Высокий уровень экспрессии ММР-2 характерен для многих опухолевых клеток, а для глиом она является основной матриксной металлопротеиназой. В то же время нормальные клетки нервной ткани не синтезируют ММР-2. Таким образом, гипотеза о том, что ММР-2 является основным рецептором для СТХ, позволяет объяснить факт его специфичного связывания только с опухолевыми клетками.

Другим кандидатом на роль акцептора СТХ-подобных пептидов возможно является аннексин А2 (Kesavan et al., 2010). Этот кальций-зависимый белок с молекулярной массой 39 кДа имеет много функций в клетке, в том числе он участвует в экзоцитозе, регулировании активности тканевого активатора плазминогена (tPA) и ангиогенезе. Для многих опухолей, в том числе глиом, характерен повышенный уровень аннексина А2. Показано, что подавление синтеза этого белка оказывает ингибирующий эффект на подвижность клеток человеческих глиом. Предполагается, что связывание СТХ с аннексином А2 влечет за собой подавление способности клеток к инвазии.

Способность хлоротоксина специфично связываться с опухолевыми клетками в образцах тканей мозга, не обнаруживаясь в здоровой ткани тех же образцов, позволила создать синтетический аналог этого токсина, конъюгированный с молекулами радиоактивного йода, который уже проходит первые этапы клинических испытаний. Кроме того, перспективным является создание наночастиц, в которых хлоротоксин конъюгирован с широко применяемой в биологических исследованиях флуоресцентной меткой Cy5.5, что позволит адресно визуализировать клетки опухоли (рис. 3.12). К каждой наночастице можно присоединить около 10 молекул хлоротоксина.

В настоящее время хирурги-онкологи могут отличить опухолевую ткань от здоровой по их цвету, текстуре, типу кровоснабжения и другим не слишком надежным признакам. «Краска для опухоли» в ответ на облучение инфракрасным светом испускает длинноволновые красные фотоны, легко проходящие сквозь человеческие ткани. В опытах на мышах исследователи могли различать в лимфатических сосудах скопления всего из нескольких сотен раковых клеток. Возможность четко видеть границу опухоли и здоровой ткани особенно важна при лечении рака головного мозга, когда необходимо и полностью удалить опухоль, и по возможности сохранить здоровые нейроны.

Кроме того, изучается возможность соединения хлоротоксина с радиоизотопом, что теоретически должно обеспечить доставку радиоактивного вещество прямо в опухоль для терапевтического воздействия.

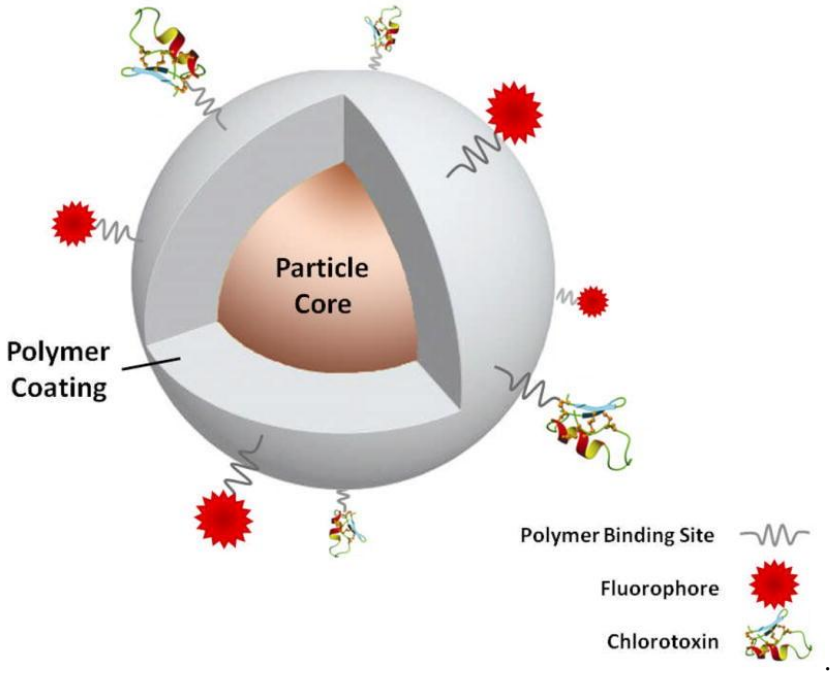


Рис. 3.12. Структура наночастицы для адресной визуализации опухолевых клеток: ядро, поверхностное полимерное покрытие, флюорофор и хлоротоксин (Stroud et al., 2011)

Хлоротоксин, помещенный в наночастицы, помогает на 98% сократить деление злокачественных клеток, тогда как хлоротоксин, применяемый непосредственно, снижает распространение рака только на 45%. Кроме того, под действием хлоротоксина в наночастницах клетки опухоли не могут растягиваться, меняя форму, что способствует их распространению; тем самым снижается опасность метастазирования.

* * *

Подведем краткий итог рассмотрения химической природы и механизмов токсического действия яда скорпионов. В составе яда многих видов скорпионов обнаружены видоспецифические нейротоксины (достаточно селективно воздействующие на млекопитающих, насекомых и ракообразных), которые по своей структуре могут быть разделены на «короткие» и «длинные». В свою очередь, токсины млекопитающих по механизму влияния на возбудимые мембраны делятся на α- и β-типы, в зависимости от механизма активировании Na^+-канала. Кроме того, токсические полипептиды яда скорпионов способны селективно взаимодействовать не только с натриевыми, но и с калиевыми, и хлоридными каналами. Изучение механизмов действия яда скорпионов во многом прояснило клинические симптомы отравления и способствовало разработке эффективных мер спе-

цифической и патогенетической терапии. Следует признать, что модификация ядом возбудимых мембран является тем пусковым механизмом, который обусловливает широкий спектр фармакологической активности яда. Увеличение высвобождения медиаторов из пресинаптических терминалей под действием яда обеспечивает развитие соответствующих постсинаптических реакций (клонических и тонических сокращений скелетной и гладкой мускулатуры, изменение 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. Молекулярная биология дает множество примеров успешного использования нейротоксинов скорпионов как маркеров компонентов ионных каналов. На основе селективности связывания нейротоксинов с возбудимыми мембранами предложены различные модели молекулярной архитектуры ионных каналов.

Наблюдаемое в зоотоксинах разнообразие компонентов одного структурного типа сегодня называют «эволюционно отредактированной комбинаторной библиотекой». Примеры этому дают токсины конусов, скорпионов и, как будет показано в следующем разделе, – пауков. Эти зоотоксины обладают различной эффективностью и специфичностью в отношении широкого круга рецепторов, а результирующая смесь токсинов эффективна для разновидовых мишеней. Эти факты позволяют выдвинуть гипотезу эволюционного преимущества наличия такого богатого арсенала «химического оружия» – например отслеживать способность жертвы мутировать и тем самым попытаться ускользнуть из-под воздействия хищника, однако у последнего есть «запасные» варианты токсинов, которые могут быть аффинными к мутирующему рецептору. В дальнейшем эта комбинация может быть подхвачена отбором, а источником является все та же «комбинаторная библиотека». Гипотеза базируется на концепции взаимодействия «токсин–рецептор» по принципу «ключ–замок». В качестве аналога принципа избыточности ключей (токсинов) приводят особенности структурно-функциональной организации иммунной системы.

При этом не учитываются различия в целевой функции иммунной системы и, назовем ее за неимением лучшего, «системы зоотоксинов». Иммунная система эволюционно «заточена» на защиту организма, тогда как «система зоотоксинов» используется как для защиты, так и для нападения, но ни в одном из этих случаев не предусматривает щадящее отношение к жертве или агрессору: смертельный исход является самым эффективным. Если это так, то почему природе не пойти по пути «конструирования» универсальных токсинов (типа гостиничного или офисного мастер-ключа, пригодного для открывания (на самом деле грубого взламывания) любых замков-рецепторов, а что еще проще – просто клеточной мембраны. И такие примеры есть – это цитотоксины, или мембрано-активные полипептиды. Но природа мудрее – она не дает ядовитым животным такого абсолютного преимущества, способного подорвать их ресурсную базу. Поэтому избыточность токсинов – это шанс сохранить паритет в эволюционной «гонке вооружений» хищника и жертвы.

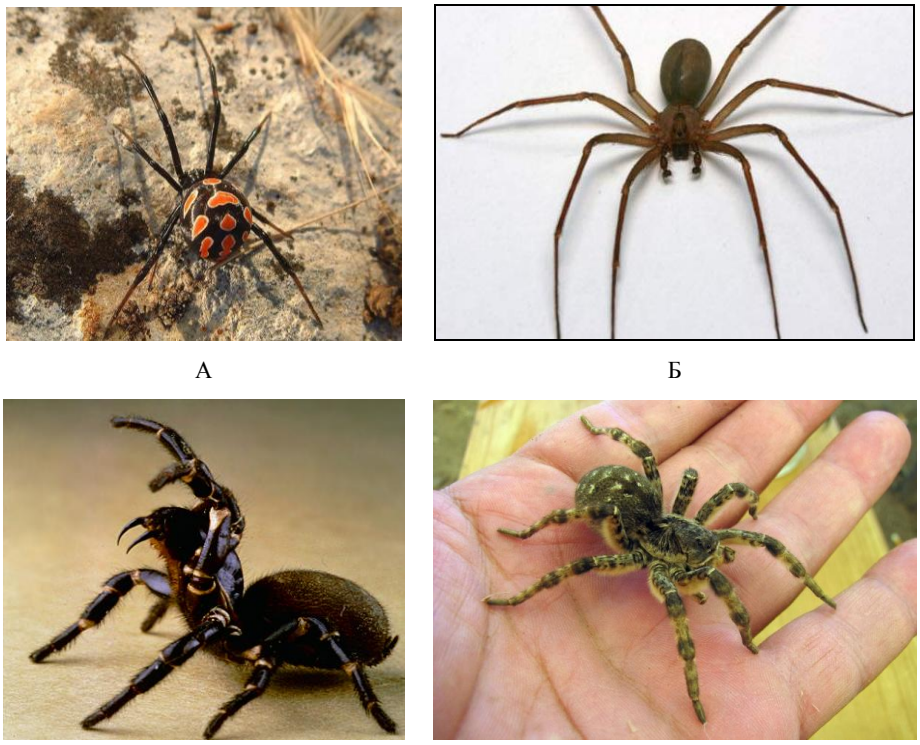
3.2. ОТРЯД ПАУКИ (Araneae)

Пауки (лат. Araneae, Aranei, др.-греч. ἀράχνη) – отряд членистоногих, второй по числу известных представителей в классе паукообразные (Arachnida); в него входят около 42 тысяч современных и около 1.1 тысячи ископаемых видов. Каталог пауков России и стран бывшего СССР включает 2888 видов. Отряд распространен повсеместно. Пауки – облигатные хищники, питаются, прежде всего, насекомыми или другими мелкими животными. Известно лишь одно исключение – паук-скакун *Bagheera kiplingi*, питающийся зелеными частями акаций. Отряд делится на три инфраотряда: Mesothelae (Liphistiomorphae) (членистобрюхие пауки), Mygalomorphae (пауки-птицееды в широком смысле) и Araneomorphae (аранеоморфные пауки). В токсинологическом плане изучены последние два инфраотряда.

3.2.1. Токсинологическая характеристика пауков

Ядовитые для человека пауки принадлежат к подотрядам Mygalomorphae и Araneomorphae (рис. 3.13). Среди мигаломорфных 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 Araneomorphae очень ядовиты виды родов Phoneuteria, Ctenus (Ctenidae), которые обитают в тропиках и субтропиках. Mastophora (Araneidae – пауки-кругопряды), также обитатели тропиков, в том числе *M. gasteracanthoides*, встречающийся в Перу. Heteropoda (Sparassidae) распространены 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; пауки-волки (Lycosa, Lycosidae) распространены в Европе и Азии; пауки-скакуны (Salticidae) обитают во всех частях света, Loxosceles (Sicariidae) обитают в тропиках и субтропиках.

В фауне бывшего 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 (в Средней Азии, степях 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. В последнее время довольно подробно изучался яд *Argiopa lobata*, обитающего в европейской части России, на Кавказе, в Средней Азии и Казахстане. Встречается также в Северной Африке (Алжире).



А Б

В Г

Рис. 3.13. Некоторые представители ядовитых пауков: А – каракурт (*Latrodectus mactans tredecimguttatus*); Б – паук-отшельник (*Loxosceles arizonica)*; В – птицеед (*Atrax robustus*); Г – тарантул (*Lycosa singoriensis*) (Wikimedia Commons)

3.2.2. Ядовитый аппарат пауков

Жертва пауков схватывается хелицерами – ротовыми придатками пауков, клещей, сольпуг, скорпионов, мечехвостов и им подобных, по наличию которых эта группа членистоногих получила название хелицеровых. Они же служат для защиты и умерщвления добычи. Находятся хелицеры впереди рта на брюшной стороне головогруди. Обычно состоят из двух или трех члеников и имеют вид клешней (дословный перевод «клешне-усы») или подклешен. Толстый основной членик хелицеры у основания заметно вздут. На вершине у внешнего края он сочленен с острым когтевидно изогнутым конечным члеником. Этот последний двигается только в одной плоскости и может, пригибаясь внутрь, вкладываться, подобно лезвию ножа, в борозду на основном членике. Края борозды вооружены хитиновыми зубцами. На концах когтевидных члеников открываются протоки пары ядовитых желез, лежащих или в основных члениках хелицер, или заходящих в головогрудь (рис. 3.14, 3.15). Известны два варианта их строения: ортогнатный и лабидогнатный. При ортогнатном подвижные когти хелицер направлены вперед и вниз параллельно друг другу, при лабидогнатном когти направлены с боков к плоскости двусторонней симметрии тела навстречу друг другу. Лабидогнатные хелицеры характерны для аранеоморфных пауков, тогда как ортогнатные встречаются у пауков-птицеедов (рис. 3.16).

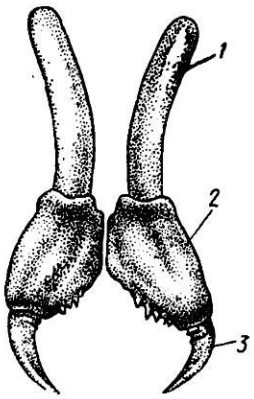
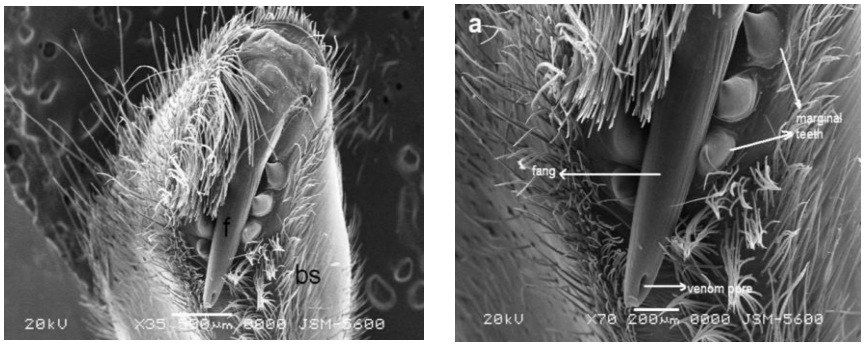


Рис. 3.14. Ядовитый аппарат тарантула (Мариковский, 1956): 1 – ядовитая железа; 2 – основной (базальный) членик хелицеры; 3 – коготь



А Б

Рис. 3.15. Микрофотографии базального членика (А) и когтя хелицеры тарантула (Б) при разном увеличении, полученные с помощью электронного сканирующего микроскопа. На рис. Б показано отверстие протока ядовитой железы (Yigit et al., 2009)



А Б

Рис. 3.16. Лабидогнатные и ортогнатные хелицеры пауков: А – лабидогнатные хелицеры паука *Cheiracanthium punctorium*, когти хелицер направлены навстречу друг другу; Б – ортогнатные хелицеры (Ch) паука *Atrax robustus*, когти хелицер направлены вперед и вниз параллельно друг другу (Wikimedia Commons)

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 (рис. 3.17).

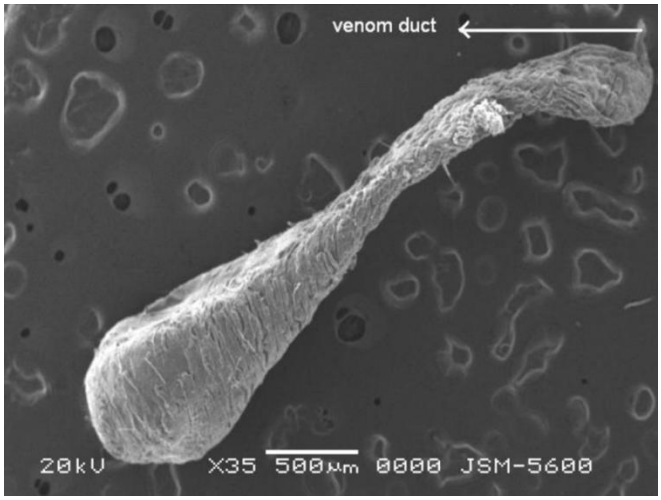


Рис. 3.17. Микрофотография ядовитой железы тарантула с мышечными пучками и протокой ядовитой железы, полученная с помощью электронного сканирующего микроскопа (Yigit et al., 2009)

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.

У пауков *Scytodes thoracica* – комбинированный тип железы, состоящей из двух отделов. Первый вырабатывает собственно яд, тогда как второй является своеобразной паутинной железой. Наметив жертву, паук с расстояния 1–2 см опрыскивает ее липким содержимым второго отдела железы, 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 электросимуляции. Последний существует в двух вариантах: биполярный и монополярный. При биполярном способе электроды подводятся к обеим хелицерам, при раздражении которых электрическим током выделяется капелька 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 электростимуля-

ции. 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.

3.2.3. Арахноидизм

Поражения, вызываемые пауками (арахноидизм) 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. Приведенные ниже сведения могут оказаться полезными в случае укуса пауков.

Картина отравления. Первое ощущение похоже на укол тоненькой иглой. Довольно часто человек вообще не чувствует укус. На месте повреждения сразу же образуется небольшое пятнышко белого цвета (не превышающее размеров пятикопеечной монеты). Края белого пятна чаще всего розовые или красные. Через несколько минут (от 5 до 20) начинают нарастать симптомы.

Появляются внезапные боли в мышцах, возможны судороги. Лицо сильно краснеет, может отекать.

Первая помощь при укусе паука. Тщательно промойте место укуса водой с мылом. Иммобилизуйте пораженную часть конечности, зафиксировав ее доской, веткой (подвязав их к ноге или руке). Движение только ускорит распространение яда по телу. Если место укуса находится на руке или ноге, наложите плотную повязку выше места укуса, чтобы предотвратить или замедлить распространение яда. Проследите, чтобы повязка не была настолько тугой, чтобы прекратить кровообращение в конечности. Приложите холодный компресс на место укуса. Можно использовать пузырь со льдом или бутылку с холодной водой. С целью выведения яда с мочой рекомендуется обильное питье. В случае слабовыраженных симптомов взрослому можно дать аспирин или парацетамол. Ребенку лучше дать парацетамол. Необходимо обратится за срочной медицинской помощью в случае, если пауком был укушен ребенок или состояние пострадавшего от укуса паука резко ухудшается.

Последствия укуса паука. Наиболее опасные последствия после укуса паука – это некроз тканей, инфицирование раны. Также последствия могут проявиться смертельно опасным системным синдромом, который начинается в виде лихорадки, сопровождается диффузными миалгиями, артралгиями, судорогами, резким падением артериального давления, гемолизом и сердечной недостаточностью. Синдром гиперкоагуляции – ДВС (диссеминированное внутрисосудистое свертывание) – это тоже достаточно частое последствие укусов каракурта.

Следует иметь в виду состояния, имитирующие укус паука: укусы муравьев, блох, клопов, клещей, мух и жуков; повреждения кожных покровов: например, токсический эпидермальный некролиз, хроническая мигрирующая эритема, узелковая (нодозная) эритема, споротрихоз, простой хронический герпес или узелковый периартериит; инфекционные заболевания (например, распространенная гонорейная инфекция, септическая эмболия при эндокардите или внутривенной наркомании, кожная сибирская язва, абсцесс кожи с метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*); травма (например, подкожная инъекция препарата, самопричиненные раны); паническая атака.

3.2.4. Общая характеристика химического состава яда пауков

Яды пауков – сложные смеси биологически активных веществ, представляющие собой «химическое оружие», используемое для нападения и защиты. По механизму действия в настоящее время выделяют три основные группы ядовитых веществ: нейротоксические и цитолитические полипептиды и ферменты. С химической точки зрения токсины яда пауков по молекулярной массе также можно разделить на три группы (Василевский и др., 2009).

- Первую группу представляют низкомолекулярные соединения (M_r < 1 кДа), например ацилполиамины, встречающиеся в яде пуков-кругопрядов (сем. Araneidae).
- Вторая группа представлена пептидами с молекулярной массой 1–10 кДа, в которой выделяют две структурно-функциональные группы: цитолитические полипептиды и нейротоксины. Последние встречаются у большинства изученных пауков.
- Третья группа включает высокомолекулярные белки – ферменты и нейротоксины, например α-латротоксин из яда каракурта (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Основные токсические компоненты ядов пауков (по Василевскому и др., 2009 с изменениями)

Характеристики групп токсинов		Представители
Низкомолекулярные вещества	Ацилполиамины	Сем. Araneidae
Пептиды	Цитолитики	Сем. Zodariidae
	Нейротоксины	Большинство изученных пауков
Белки	Ферменты	Сем. Sicariidae
	Нейротоксины	Сем. Theridiidae

Большинство изученных пауков производят яд с преобладанием дисульфидсодержащих пептидных нейротоксинов, которые в основном характеризуются общим цистеиновым «мотивом» первичной структуры и относятся к так называемым «ноттинам» – пептидным молекулам, формирующим в пространстве структуру «цистинового узла»[67]. В одном яде могут присутствовать до нескольких сотен молекул ноттинов со сходной пространственной структурой, стабилизированной инвариантными остатками полуцистина. Специфичность действия каждой молекулы определяется уникальной комбинацией вариабельных аминокислотных остатков, расположенных в петлевых участках между дисульфидными мостами. Подобные ансамбли пептидных молекул ядов принято называть «природными комбинаторными библиотеками» биологически активных веществ, хотя имеют место и исключения из описанного строения. Напомним, что похожие «библиотеки» можно встретить в ядах конусов, актиний, скорпионов, они имеются и в ядах змей, однако для каждого из этих случаев характерны другие мотивы аминокислотной последовательности и реализуются иные типы пространственной структуры молекул. Такие «библиотеки» позволяют реализовывать ядовитым животным различные жизненные стратегии. Так, наличие в ядах широкого спектра молекул

[67] Цистиновый узел – самая распространенная пространственная укладка среди токсинов пауков (от англ. inhibitor cystine knot – ICK, или *ноттин* от англ. knottin).

с различными функциональными свойствами обеспечивает богатство выбора потенциальных жертв с относительно низкой устойчивостью к яду. С другой стороны, альтернативой является возможность отбора селективно действующих токсинов.

Следует подчеркнуть, что различные по структуре и механизму действия токсины могут усиливать действие друг друга (эффект синергизма), что позволило выдвинуть концепцию «групп заговорщиков» (англ. cabals). «Заговорщики» – разнокачественные компоненты яда – действуют согласованно для достижения определенного биологического эффекта.

В своем фундаментальном обзоре, посвященном молекулярному разнообразию яда пауков, Василевский и др. (2009) подробно обсуждают эволюционные факторы оптимизации молекулярной структуры токсинов пауков и выделяют следующие основные.

1) *Функциональное разнообразие.* Это обеспечивает резкое возрастание числа потенциальных жертв и снижает вероятность выработки ими устойчивости к яду. Например, в яде североамериканского «воронкового» паука *Agelenopsis aperta* (семейство Agelenidae) содержатся α-, μ- и ω-агатоксины, действующие на различные звенья синаптической передачи и ионные каналы насекомых и позвоночных.

2) *Селективность и эффективность.* Отбор токсинов как высокоточного оружия, действующих наиболее специфично и мощно. Благодаря такому отбору в руках исследователей оказались молекулы, селективно узнающие определенные мишени. Например, ω-агатоксины IVA и IVB являются повсеместно используемыми диагностическими лигандами Ca^{2+}-каналов P-типа.

3) *Синергизм.* Различные по структуре и механизму действия компоненты усиливают функции друг друга при совместном использовании. При этом эффективная действующая концентрация отдельных компонентов значительно снижается. Например, синергизм действия отмечен между солями калия, гистамином, цитолитическими и нейротоксическими пептидными компонентами яда центральноамериканского «странствующего» паука *Cupiennius salei* (Ctenidae). Сюда же относится концепция «групп заговорщиков).

4) *Биомолекулярное разнообразие.* Подразумевает продукцию целых множеств компонентов со сходной функцией и структурой, отличающихся специфичностью и механизмом действия, то есть природных комбинаторных библиотек биологически активных молекул, отобранных в процессе эволюции. Этот фактор наиболее характерен для пептидных нейротоксинов, однако он важен и для эволюции других компонентов яда.

3.2.5. Общая характеристика фармакологических эффектов яда пауков

В предыдущем разделе, в основном посвященном химической структуре токсинов ядов пауков, вопросы механизмов их действия затрагивались попутно. Поэтому целесообразно кратко рассмотреть систематизированные сведения о фармакологических эффектах и патогенетических механизмах действия яда пауков и их токсинов, детали же будут проанализированы при характеристике конкретных ядов. Пауки, так же как и другие ядовитые животные, например змеи или скорпионы, характеризуются не только межвидовой, но и внутривидовой гетерогенностью химического состава, а следовательно и механизмов действия яда и его компонентов.

Мишенями действия нейротоксинов яда пауков являются наиболее уязвимые, с точки зрения тяжести последствий структурно-функциональных нарушений, элементы нервной системы: ионные каналы электровозбудимых мембран, участвующие в генерации и распространении потенциалов действия, и синаптические структуры, обеспечивающие передачу сигнала между нейронами или между нейроном и эффекторным органом.

В настоящее время основные нейротоксические компоненты яда пауков рассматривают в рамках следующей классификации:

- токсины глутаматных рецепторов,
- токсины кальциевых каналов,
- токсины натриевых каналов,
- токсины калиевых каналов,
- токсины хлоридных каналов,
- токсины, стимулирующие высвобождение нейромедиаторов,
- токсины, повреждающие холинергическую передачу.

Для идентификации токсинов в соответствии с мишенями их действия приняты приведенные в табл. 3.8 символы.

Глутаматные рецепторы играют важную роль в функционировании ЦНС позвоночных и беспозвоночных животных, поэтому обнаружение в яде пауков соответствующих нейротоксических лигандов (ацилполиаминов) соответствовало концепции «ключа и замка». Первым токсином (1980 г.), блокирующим глутаматные синапсы беспозвоночных и позвоночных, был токсин JSTX, выделенный из яда паука *Nephila clavata.* Позднее токсины с аналогичным действием были выделены из ядов пауков *Araneus ventricosus, Nephila maculate, Argiope* sp.

Таблица 3.8

Фармакологическая классификация токсинов из яда пауков (Kuhn-Nentwig et al., 2011*)*

Мишень	Дескриптор	Функция
Постсинаптические рецепторы	α (альфа)	Блокирование ацетилхолиновых и глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны
Ca^{2+}-каналы	ω (омега)	Ингибирование потенциал-активируемых кальциевых каналов
K^{+}-каналы	β (бета)	Ингибирование потенциал-активируемых калиевых каналов
Na^{+}-каналы	κ (каппа)	Модификация активации потенциал-зависимых натриевых каналов
	δ (дельта)	Замедление инактивации потенциал-активируемых натриевых каналов
	μ (мю)	Ингибирование потенциал-активируемых натриевых каналов
Другие каналы	γ (гамма)	Взаимодействие с активируемыми гиперполяризацией управляемыми циклическими нуклеотидами неспецифическими катионными каналами
	π (пи)	Взаимодействие с pH-чувствительными ионными каналами
	τ (тау)	Взаимодействие с переходным рецептором потенциального канала

Кальциевые каналы находятся во многих тканях и, в частности, играют ключевую роль в процессах высвобождения нейромедиаторов в пресинаптических окончаниях. Основными продуцентами нейротоксинов – блокаторов кальциевых каналов – являются пауки *Agelenopsis aperta*, вызывающие необратимый пресинаптический блок у беспозвоночных (семейство агатоксинов). Токсины, взаимодействующие с кальциевыми каналами, выделены также из яда *Grammostola rosea* (ω-граммотоксин SIA); *Phoneutria nigriventer* (токсины PhTx1-3); *Segestria florentina* (токсин SNX-325) и многих др.

Потенциал-управляемые натриевые каналы являются неотъемлемой частью физиологических систем, обеспечивающих реализацию широкого спектра жизненно важных функций: от локомоции до обучения и памяти. Ключевая роль натриевых каналов в живых системах, особенно в возбудимых тканях (нервной и мышечной), предопределила их эволюционную роль как мишеней действия нейротоксинов ядовитых животных вообще и пауков в частности. Блокаторы и модификаторы натриевых каналов найдены в ядах многих видов пауков: *Agelenopsis aperta, Argiope* sp., *Atrax robustus, Phoneutria nigriventer* и др.

K^+-Каналы возбудимых клеток участвуют в образовании мембранного потенциала покоя, обеспечивают реполяризацию мембраны во время потенциала действия, формируют следовую гиперполяризацию, модулируют повторную активность, имеют очень большое значение в регуляции секреции медиатора из нервных окончаний, принимают участие в механизмах обучения и памяти. Блокаторы калиевых каналов обнаружены в ядах целого ряда пауков: *Grammostola rosea* (ханатоксины), *Heteropoda venatotia* (гетороподатоксины), *Haplopelma schmidti* (хувентотоксины) и др.

Ионы Cl^- являются наиболее распространенными вне- и внутриклеточными анионами. Cl^--Каналы присутствуют в плазматической мембране большинства клеток, играя важную роль в регуляции клеточного объема, трансэпителиального транспорта, секреции секреторных желез, стабилизации мембранного потенциала. Нейротоксины, блокирующие Ca^{2+}-активируемые Cl^--каналы, найдены в ядах *Argiope* sp. Кроме того, получены синтетические аналоги токсина FTX из яда *Agelenopsis aperta* – sFTX3.3, также являющиеся блокаторами Ca^{2+}-активируемых Cl^--каналов.

Классическим представителем ядов, стимулирующих высвобождение нейромедиаторов из пресинаптических окончаний, является яд каракурта (черной вдовы – *Latrodectus* sp.). Как целый яд, так и основное действующее начало – α-латротоксин – вызывают истощающий массивный выброс медиаторов из пресинаптических везикул.

Наконец упомянем никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, которые присутствуют на постсинаптической мембране мышечных и нервных клеток и участвуют в реализации синаптической передачи. Показано, что яд *Argiope lobata* не только вызывает постсинаптический блок в глутаматергических синапсах, но также обратимо блокирует холинергическую передачу в мионевральных синапсах позвоночных. Блокирующий эффект холинергической передачи в клетках феохромоцитомы PC12 крыс установлен для полиаминного токсина JSTX-3 из яда *Nephila clavata*.

В завершение приведем данные по сравнительной токсичности яда пауков (табл. 3.9).

Таблица 3.9

Токсичность целого яда некоторых видов пауков для таракана *Blatta orientalis* (Kuhn-Nentwig et al., 2011)

Семейство	Вид паука	DL_{50} (нг сырого яда/мг массы насекомого)
Agelenidae	*Tegenaria atrica*	92.6
Amaurobiidae	*Amaurobius* sp.	542.9
Ctenidae	*Cupiennius salei*	26.0
Filistatidae	*Kukulcania* sp.	0.3
Hexathelidae	*Atrax robustus female* *Atrax robustus male*	9.7 20.0
Lycosidae	*Lycosa* sp.	45.1
Plectreuridae	*Plectreurys tristis*	1.2
Salticidae	*Phidippus johnsonii*	2.6
Sicariidae	*Loxosceles deserta*	5.1
Sparassidae	*Olios* sp.	5.9
Theraphosidae	*Brachypelma albopilosum* *Avicularia metallica*	50.3 10.0
Theridiidae	*Latrodectus hesperus*	0.9

В целом, характеризуя токсины яда пауков и «мишени» их действия в организме, следует отметить, что имеют место как функциональное разнообразие, так и синергизм, следовательно наиболее эффективен цельный яд, представляющий собой «коктейль» из различных токсинов. Это в очередной раз подтверждает стратегию природы: иметь избыточное число лигандов (токсинов), адекватных возможной комбинации рецепторов.

Ниже приведены сведения о наиболее изученных ядовитых пауках, обитающих на территории России и сопредельных стран.

3.2.6. Семейство Воронковые пауки (Agelenidae)

Экология и биология. Воронковые пауки (Agelenidae) – широко распространенное семейство аранеоморфных пауков; насчитывает 515 современных видов, объединяемых в 42 рода. Латинское название Agelenidae происходит от слова *agelenis* – «двигаюсь нечетко», что указывает на прерывистый бег особей этого семейства по сравнению с другими пауками, передвигающимися, в основном, прямо и постоянно. Несмотря на это, во многих современных языках чаще используется название «воронковые», или «травяные». Один из видов, получивший большую репутацию в странах Восточной Европы – домовый паук (*Tegenaria domestica*). В русских деревнях его нередко называют «паук-домовик» из-за частого и долгого присутствия паутины за мебелью.

Воронковые пауки обычно бежево-коричневые, с продолговатым брюшком, полосатыми конечностями и длинной парой передних ног (иногда даже длиннее задних). Размер самцов варьирует от половины до двух сантиметров. Самки обычно на сантиметр больше. Самая первая различительная характеристика – две темных полоски по всей спине тела. На первых трех линьках полоски отсутствуют. Виды этого семейства плетут ловчие сети в форме воронок (рис. 3.18). Паук пользуется паутиной для охоты и защиты, хотя обычно бегает гораздо быстрее себе подобных по размеру (представитель рода Tararua, например, может пробе-



А



Б

В глубине воронки виден паук

Рис. 3.18. Внешний вид (А) и паутина (Б) паука *Agelena orientalis.* Встречается в Италии, Средней Азии и Иране (Wikimedia Commons)

жать до 2 км за час почти без остановок, преследуя жертву). На паутине паук, как правило, сидит чуть глубже в воронке и ждет проходящую мимо добычу, которая, чуть дотронувшись до выложенной паутины, будет моментально атакована. Убив добычу ядом, паук затаскивает ее к себе в воронку. Часто его воронка меняет положение из-за скопившегося количества трупов насекомых. Больше двух-трех недель паук в ней не задерживается. Воронка бывает липкой и не липкой, это зависит от вида паука. Если паутина не липкая, то она будет путаться вокруг ног добычи. Отлично делают паутину пауки родов Agelenopsis и Hololena, их паутину можно заметить на кустах и траве осенним утром, когда роса собирается на паутине. Она может достигать до 3 м². Притом несколько особей могут иметь смежную между собой паутину (что не характерно для других видов пауков). Agelenidae часто бывают агрессивны, но почти не опасны для человека. Однако токсины, выделенные из яда воронковых пауков, представляют большой интерес.

Химический состав и механизм действия яда. Агатоксины представляют собой семейство химически различных полиаминов и пептидных токсинов, выделенных из воронковых пауков. Механизм их действия включает блокаду глутаматных ионных каналов, а также потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов. Агатоксины можно разделить на три основных структурных подкласса (α-, μ-, ω-).

α-Агатоксины (рис. 3.19) состоят из полиаминов, присоединенных к ароматической части молекулы. В яде североамериканского «воронкового» паука *Agelenopsis aperta* обнаружено свыше 30 различных ацилполиаминов (α-агатоксинов), структура которых установлена масс-спектрометрически.

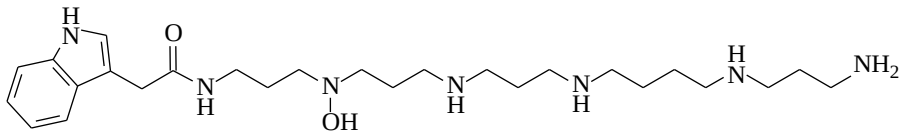


Рис. 3.19. α-Агатоксин 489

α-Агатоксины блокируют глутамат-активируемые рецепторные каналы у насекомых. Блокирование наступает только при условии, что канал открыт глутаматом. α-Агатоксины вызывают быстрый и обратимый паралич насекомых.

μ-Агатоксины (рис. 3.20) являются пептидами с амидированным С-концом, состоящими из 35–37 аминокислотных остатков и стабилизированными четырьмя дисульфидными связями.

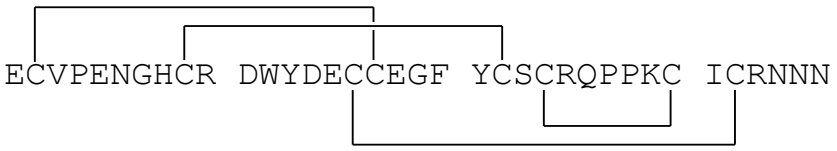


Рис. 3.20. μ-Агатоксин-Aa1a

μ-Агатоксины – специфические модуляторы-активаторы потенциал-управляемых натриевых каналов в мембранах нейрональных клеток насекомых, но не влияют на другие организмы. Токсины снижают порог открытия натриевого канала, повышают вероятность нахождения канала в открытом состоянии и способствуют высвобождению нейромедиаторов. Подобно β-токсинам скорпионов, μ-агатоксины I–VI вызывают сдвиг потенциала активации Na^+-каналов и, по-видимому, взаимодействуют с сайтом 4.

μ-Агатоксины вызывают медленное развитие паралича у насекомых. Поскольку они опосредовано приводят к активации глутаматных рецепторов вследствие стимулирования выброса нейромедиатора, совместное введение α- и μ-агатоксинов вызывает усиленный синергичный эффект и развитие быстрого необратимого блока нервно-мышечной передачи. Таким образом, α- и μ-агатоксины из яда паука *A. aperta* могут рассматриваться как «группа заговорщиков», вызывающая быстрый паралич.

ω –Агатоксины, в свою очередь, подразделяются на четыре семейства с различной специфичностью в отношении разных типов кальциевых каналов млекопитающих[68], при этом обычной биологической мишенью их действия являются

[68] В настоящее время выделяют несколько типов кальциевых каналов (L, T, N, P, Q, R), обладающих разными свойствами (в том числе проводимость, длительность открытия) и имеющих разную тканевую локализацию.

Каналы L-типа (long-lasting large-capacitance, от англ. long-lasting – долгоживущий, large – большой; имеется в виду проводимость канала) медленно активируются при деполяризации клеточной мембраны; обусловливают медленный вход ионов Ca^{2+} в клетку и формирование медленного кальциевого потенциала, например в кардиомиоцитах.

Каналы Т-типа – транзиторные (от англ. transient – скоротечный, кратковременный; имеется в виду время открытия канала), быстро инактивируются. Каналы Т-типа называют низкопороговыми, так как они открываются при разности потенциалов –40 мВ, тогда как каналы L-типа относят к высокопороговым – открываются при –20 мВ. Каналы Т-типа играют важную роль в генерации сердечных сокращений; кроме того, они принимают участие в регуляции проводимости в предсердно-желудочковом узле.

Каналы N-типа (от англ. neuronal; имеется в виду преимущественное распределение каналов) обнаружены в нейронах. N-каналы активируются при переходе от очень отрицательных значений мембранного потенциала к сильной деполяризации и регулируют секрецию нейромедиаторов.

Каналы Р-типа, выявленные первоначально в клетках Пуркинье мозжечка (откуда и происходит их название), обнаружены в гранулярных клетках и в гигантских аксонах кальмара.

каналы насекомых. В целом, ω-агатоксины блокируют пресинаптические кальциевые каналы, что приводит к уменьшению входа кальция в терминали и снижению высвобождения нейромедиаторов в синаптическую щель. Существует несколько подтипов, которые могут мешать друг другу и сделать блокирование динамическим процессом.

- ω-Агатоксины IA и IB – двухцепочечные (66 и 63 аминокислотных остатка, M_r ~ 7.5 кДа), их цепи удерживаются дисульфидной связью. Это пептиды с неизвестным типом укладки (для представителей других семейств характерен мотив цистинового узла), блокаторы каналов L-типа. ω-Агатоксины группы I (ω-Aga-I) блокируют нервно-мышечную передачу у насекомых, но не влияют на связывание с синаптосомами ω-конотоксина GVIA из яда моллюска конуса, блокирующего N-тип кальциевых каналов. ω-Aga-I блокируют пресинаптические кальциевые каналы в мотонейронах и нейросекреторных клетках насекомых и не влияют на птиц и млекопитающих (кроме сенсорных нейронов крыс).
- ω-Агатоксины IIA и IIB (90 и 95 аминокислотных остатков) действуют на каналы N-типа. ω-Агатоксины группы II (ω-Aga-II) блокируют нервно-мышечную передачу у насекомых и тормозят связывание с синаптосомами ω-конотоксина GVIA.

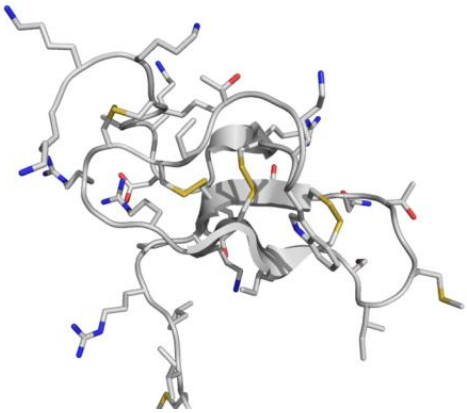


Рис. 3.21. ω -Агатоксин IVA

- ω-Агатоксины IIIA–IIID (76 аминокислотных остатков), несмотря на гомологию с представителями семейства II, обладают широким спектром действия на L-, N-, P/Q- и R-типы каналов, исключение составили каналы T-типа. Поровым блокатором кальциевых каналов предположительно является ω-агатоксин IIIA. ω-Агатоксины группы III (ω-Aga-III) тормозят связывание с синаптосомами ω-конотоксина GVIA, но не влияют на нервно-мышечную передачу у насекомых.
- ω-Агатоксины IVA и IVB (48 аминокислотных остатков) являются высокоспецифичными блокаторами каналов P/Q-типа (рис. 3.21).

В последнее время в яде паука *Agelena orientalis* обнаружено новое семейство гомологичных полипептидов (β/δ-агатоксины-1–7) (табл. 3.10). Эти вещества обладают уникальным потенциал-зависимым действием на Na^+-каналы насекомых с одновременным влиянием на процессы активации и инактивации каналов.

Каналы N-, P-, Q- и недавно описанного R-типов регулируют, видимо, секрецию нейромедиаторов.

Таблица 3.10

Аминокислотные последовательности β/δ-агатоксинов* (Никольский, 2012)

Токсин	Аминокислотная последовательность	Молекулярная масса, Да
	1 10 20 30	
β/δ-ага-1	GDCVGESQQCADWSGPYCCKGYYCTCRYFPKCICVNDN-NH_2	4271,8
β/δ-ага-2	GGCVGESQQCADWSGPYCCKGYYCTCRYFPKCICVNDN-NH_2	4213,8
β/δ-ага-3	G-CVGENQQCADWAGPHCCSGYYCTCRYFPKCICRKDS-NH_2	4144,7
β/δ-ага-4	G-CVGENQQCADWAGLHCCSGYYCTCRYFPKCICRKDS-NH_2	4160,8
β/δ-ага-5	-DCVGENGRCRDWYN-DCCDGFYCSCRQPPYCICRNNN-NH_2	4234,7
β/δ-ага-6	-ECVGENGHCRSWYN-DCCDGYYCSCMQPPNCICRNNN-NH_2	4143,6
β/δ-ага-7	-ECAAKNKRCADWAGPWCCEGLYCSCRSYPGCMCRPNS-NH_2	4111,8

* Разрывы внесены для оптимизации сравнения последовательностей. Серым выделены а.о., отличные от β/δ-агатоксина-1. Все молекулы имеют С-концевое амидирование. Остатки цистеина выделены жирным шрифтом.

Подобная активность описана впервые, что может привести к пересмотру современной классификации лигандов Na^+-каналов, основанной на строгом соотношении места связывания молекулы в канале и вызываемым ею эффектом (Никольский, 2012).

По сути β/δ- и μ-агатоксины (наиболее изучены μ-ага-1 и μ-ага-4) можно считать имеющими «дополнительную» активность в отношении активации каналов по сравнению с близким гомологом δ-палутоксином-2 (рис. 3.22). Предполагают, что аминокислотными остатками, отвечающими за эту «дополнительную» функцию, в молекуле β/δ-ага-1 являются Ser-7, Tyr-28, Phe-29 и Ile-33.

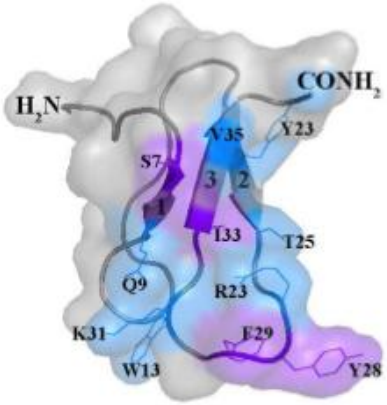


Рис. 3.22. Модель пространственной структуры β/δ-агатоксина-1. Модель построена на основе структуры близкого гомолога δ-палутоксина-2 (код PDB 1V91). Боковые радикалы предполагаемых функционально важных остатков показаны линиями. Обозначены N- и С-концы основной цепи. Воображаемая поверхность молекулы раскрашена: остатки, по-видимому ответственные за β-эффект, выделены фиолетовым, другие функционально важные остатки – синим, прочие – серым (Никольский, 2012)

3.2.7. Семейство Пауки-тенетники (Theridiidae)

Экология и биология. Семейство Пауки-тенетники – Theridiidae – насчитывает около 2300 современных вида, объединенных примерно в 100 родов, в том числе известных своей ядовитостью представителей рода Latrodectus, таких как каракурт, или «черная вдова». По ископаемым останкам, известным начиная с юрского периода, описаны 187 видов. Небольшие и средних размеров пауки, обычно 2–10 мм, реже крупнее, размах ног – 5 см. Форма тела очень разнообразна, особенно у тропических видов. На лапках задних ног несколько изогнутых щетинок, служащих для забрасывания добычи клейкими нитями. Пауки этого семейства встречаются в самых разнообразных биотопах – в различных типах лесов, населяя все ярусы от подстилки до крон деревьев, обитают в пустыне, агроландшафтах, пещерах, постройках человека. Для большинства теридиид характерны ловчие сети двух видов. Неправильная сеть представляет собой систему перекрещивающихся нитей, часть из которых несет клейкий секрет. Такие сети характерны, в основном, для пауков рода Theridion и приспособлены для ловли мелких летающих и прыгающих насекомых (комаров, мух, цикадок). Упорядоченные сети (пауков родов Dipoena, Srteatoda и др.), состоящие из горизонтального полога и отходящих от него клейких нитей, служат для ловли нелетающих членистоногих – муравьев, личинок прямокрылых, жуков, других пауков и т.д. Некоторые виды питаются исключительно муравьями. Сеть может служить и логовищем для паука, но иногда устраиваются специальные логовища, замаскированные песчинками, кусочками почвы и хвоинками. Копуляция происходит в сети самки. После спаривания самка нередко высасывает самца – сексуальный каннибализм. В отечественной литературе пауков Latrodectus обычно называют каракурт, в англоязычной – «черная вдова» (black widow), подчеркивая биологическую особенность самки, съедающей самца после копуляции. Самка охраняет коконы и держит их в логовище или на сети. Некоторое время молодь живет в гнезде. Самка первое время охраняет потомство и даже подкармливает, отрыгивая содержимое глотки. Некоторые виды устраивают небольшие тенета между листьями, стягивая края нескольких или одного листа паутиной. Здесь же помещается рыхлый яйцевой кокон, охраняемый самкой.

Токсинологические особенности яда пауков-тенетников рассмотрим на примере родов Latrodectus и Srteatoda.

Пауки «черные вдовы» (Latrodectus [=Chacoca Badcock, 1932]). Распространенный во всем мире род пауков, состоящий из 32 видов. Главной характерной чертой «черных вдов» являются умеренно длинные, похожие на «гребень» ноги. Пауки имеют ряд крепких, изогнутых щетинок на задних парах ног. Гребень задних ног используется для метания ловчей паутины на добычу. Окутывание происходит за считанные минуты, в связи с чем в паутинах вдов можно изредка встретить весьма крупную добычу, например даже ящерок, лягушек и ужей. Расцветка каждого вида различна, но у всех черные, блестящие конечности, включая головогрудь. У североамериканских вдов брюшко тоже целиком черное, за исключением «черной вдовы», на теле которой можно обнаружить красное пятно в виде «песочных часов». Раскраска брюшек европейских видов варьирует от пятнистых у степных вдов и продолговатых бело-коричневых пятен у европейских вдов. На американских континентах обитают 13 видов, в Евразии – 8, на африканском континенте – 8, в Австралии и Океании – 3; 1 вид (*Latrodectus geometricus*) – на всех континентах за исключением Евразии. Паук «черная вдова» (*Latrodectus*

mactans) распространен на всей территории США, за исключением Аляски; особенно много этих пауков на юго-востоке. Паук этот блестящий, черный, с двумя красными отметинами в виде песочных часов на вентральной поверхности брюшка. В США также обитают пауки *Latrodectus geometricus* (коричневая вдова), паук *Latrodectus bishopi* (красная вдова), пауки *Latrodectus variolus* и *Latrodectus hesperus*. В других странах с умеренным и субтропическим климатом обитают иные виды Latrodectus, в частности паук каракурт (*Latrodectus tredecimguttatus*). Латинское название вида очень точно передает внешние морфологические признаки: тринадцать точек или пятен на верхней стороне брюшка (рис. 3.13А). Этимология слова не вполне ясна; слово состоит из двух тюркских корней: *кара* – черный и *курт*, который, в зависимости от характера первого согласного (k или q), можно перевести как червь, жучок или как волк. Каракурт встречается в пустынной зоне Казахстана, в степях Астраханской области, Средней Азии, Иране, Афганистане, по берегам Средиземного моря и Енисея, в Северной Африке, Южной Европе, в Крыму, Причерноморье и Приазовье. Отмечены случаи укусов людей на юге Урала, приграничных с Казахстаном территориях (г. Орск Оренбургской области), а также были нападения на Украине в городе Мариуполе. В последнее десятилетие случаи укусов каракурта стали также регистрироваться в Азербайджане. Увеличилась численность пауков в Ростовской области, появился данный вид в Алтайском крае и Новосибирской области. В 2010 году каракурт был обнаружен в Волгоградской и Саратовской областях. В жаркие годы каракурт может мигрировать и в более северные районы, например в Подмосковье. И даже на гораздо более высоких широтах иногда он может встречаться, но жить он там может только до зимы. Идеальные условия местообитания – там, где жаркое лето и теплая осень. Основные места обитания – полынная целина, пустоши, берега арыков, склоны оврагов. Врагами каракурта являются осы, наездники, ежи, их кладки вытаптываются отарами овец. От укусов каракурта сильно страдает скот, особенно чувствительны верблюды и лошади, которые обычно погибают. В годы массового размножения этого паука не раз происходил значительный падеж скота, и животноводство терпело большие убытки. Теперь в местах размножения каракурта его уничтожают опрыскиванием почвы гексахлораном и другими ядами.

Картина отравления. Латродектизм – системный синдром, вызванный нейротоксическими компонентами яда каракурта. Сам укус не виден, но место укуса чувствуется как укол булавки. На месте укуса через некоторое время проявляются две маленькие красные точки, легкая эритема и отек. Спустя 30–60 минут после укуса паука проявляются болезненные симптомы. Клиническая картина отравления ядом каракурта 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, выраженным страхом смерти, адинамией. Наблюдается общая слабость, распространенная эритематозная сыпь, зуд, птоз, отеки век и конечностей, затруднение дыхания, повышение температуры кожи в пораженной области. Весьма характерны симптомы тонического напряжения мышц брюшного пресса, что нередко служило основанием для хирургического вмешательства по поводу «острого живота». Многие авторы указывают на случаи бесполезной лапаротомии при отравлении ядом Latrodectus. Мариковский

(1956) 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». К болевым ощущениям присоединяется выраженное мышечное напряжение, фасцикуляторные подергивания мышц. В последнюю очередь вовлекаются мышцы лица: потное, искаженное гримасой боли и страха лицо с проявлениями блефароконъюнктивита и слезотечением носит название «латродектического лица» (facies latrodectismica).

При отравлении каракуртом характерны также симптомы возбуждения вегетативной нервной системы: мидриаз, потоотделение, повышение артериального давления, слюнотечение, бронхоспазм, приапизм, задержка мочеиспускания и дефекации. Вследствие остановки дыхания, геморрагического инсульта, сердечной недостаточности может наступить смерть (особенно у детей младшего возраста, пожилых и ослабленных больных). Боль начинает стихать в течение первых 12 ч, но может вновь усилиться в последующие дни и недели. Симптомы стихают в течение 1–3 сут, но остаточные судороги, парестезия, беспокойство и слабость могут сохраняться в течение нескольких недель и месяцев.

Смертность при отравлении ядом Latrodectus может достигать 2–4%.

При оказании первой помощи рану промывают, охлаждают место укуса пузырем со льдом, проводят профилактику столбняка. При симптоматическом лечении вводят анальгетики, бензодиазепины, метокарбамол. Если АД не снижается, применяют гипотензивные средства. Хорошие результаты дает внутривенное введение 25%-ного раствора гидросульфата магнезии или 10%-ного раствора хлорида кальция. Миалгии и мышечные спазмы от укусов черной вдовы слабо реагируют на миорелаксанты и наркотические анальгетики. Медленное введение 2–3 мл 10%-ного раствора глюконата кальция внутривенно может быстро уменьшить боль, но при этом нужен постоянный кардиомониторинг. В качестве интенсивной детоксикационной терапии при интоксикации ядом каракурта рекомендуется методика непрямого электрохимического окисления крови (ЭХО) посредством внутривенной инфузии в адекватных концентрации и объеме раствора гипохлорита натрия, который оказывает выраженный детоксикационный эффект. К наиболее радикальным методам относится серотерапия. Во многих странах выпускаются лечебные сыворотки против яда Latrodectus.

Профилактика укусов каракурта – важная задача для медицины и ветеринарии. Перспективными 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 заползания каракурта, а также прижигание места укуса головкой воспламеняющейся спички, что весьма эффективно, если сделано не позднее 3 мин после укуса. Следует помнить, что «черная вдова» плетет паутину среди камней и коряг, в темных углах сараев, амбаров, гаражей. Большинство укусов наблюдаются летом и ранней осенью и происходят тогда, когда люди разрушают паутину или пытаются поймать паука. У любителей посидеть в укромном уголке на природе укусы нередко приходятся на ягодицы и половые органы.

Химический состав и механизм действия яда. В табл. 3.11 приведены данные о токсичности яда паука «черная вдова», для беспозвоночных и позвоночных животных.

Таблица 3.11

Токсичность яда паука «черная вдова»
Latrodectus tredecimguttatus

Вид животных	DL_{50}, мкг/кг
Рак	62
Домашняя муха	99
Морская свинка	105
Мышь	220

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 предлагалось 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 терминали, 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. Целый яд вызывает мощное высвобождение дофамина, ацетилхолина, норадреналина, γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) из различных тканей.

По современным представлениям, в яде паука *Latrodectus mactans* содержатся высокомолекулярные нейротоксины (M_r > 100 кДа), активные по отношению к позвоночным, насекомым и ракообразным. В настоящее время идентифицированы по крайней мере семь различных токсинов каракурта, служащих примером биомолекулярного разнообразия компонентов ядов пауков (табл. 3.12):

- это токсин для позвоночных
  α-латротоксин, α-LTX (P23631),
- пять токсинов для насекомых –
  латро*инсекто*токсины*:*
  α-LIT (Q02989),
  β-LIT, γ-LIT, δ-LIT (Q25338),
  ε-LIT,
- а также токсин для ракообразных:
  α-латро*крусто*токсин, α-LCT (Q9XZC0).

Таблица 3.12

Характеристика латротоксинов (по Василевскому и др., 2009 с изменениями)

Характеристика токсина	Токсин						
	α-LTX	α-LIT	β-LIT	γ-LIT	δ-LIT	ε-LIT	α-LCT
Молекулярная масса, кДа	130	120	140	120	110	110	120
Токсичность, DL_{50}, мкг/кг	20	15	25	250	60	1000	100
Тест-объект	Мыши	Galleria mellonella					Procambarus cubensis

Электрофизиологические исследования показали видоспецифическое стимулирование высвобождения нейромедиаторов из нервных окончаний. Так, латро*инсекто*токсины не оказывали видимого эффекта на позвоночных и ракообразных (табл. 3.13), тогда как латро*крусто*токсин не влиял на насекомых и мышей. Эти результаты прямо коррелировали с данными по измерению связывания радиоактивно меченых α-LTX и α-LIT с препаратами нейрональных мембран позвоночных и насекомых.

Таблица 3.13

Видоспецифическая токсичность α-латроинсектотоксина (по Василевскому и др., 2009)

Тест-объект	DL_{50}, мкг/кг
Galleria mellonella (моль)	15
Periplaneta americana (таракан)	27
Nauphoeta cinerea (таракан)	45
Gryllodes supplicans (сверчок)	35
Musca domestica (муха)	20 – DL_{100}
Procambarus cubensis (рак)	7.5 мг/кг – нет эффекта
Мыши	12 мг/кг – нет эффекта
Лягушки	7.5 мг/кг – нет эффекта

Наиболее изучен α-латротоксин (α-LTX; P23631), эффективный по отношению к позвоночным животным. Методами электрофизиологии показано, что этот токсин, так же как и цельный яд, вызывает массивное высвобождение нейромедиаторов из нервных терминалей позвоночных животных, приводящее к блокаде передачи нервного импульса. Пресинаптическое действие α-латротоксина выражается в начальном резком (в 600–1000 раз) увеличении частоты миниатюрного потенциала концевой пластинки (МПКП), которое сменяется через 30–50 мин полным блоком нервно-мышечной передачи. Действие токсина проявляется и в бескальциевой среде, но содержащей ионы магния. Заметим, что α-LTX стимулировал экзоцитоз и вызывал секрецию всех известных типов нейромедиаторов.

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, осуществляется не через потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы, поскольку специфические блокаторы этих каналов не препятствуют развитию действия яда. 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 потенциал-зависимостью. Так, селективность каналов, образованных ядом каракурта, имеет следующий вид: $K^+ > Ca^{2+} > Sr^{2+} > Mg^{2+} > Na^+ > Cs^+ \approx Li^+$.

Таким образом, одним из основных проявлений действия латротоксинов является образование в искусственных мембранах пор, проницаемых для катионов. Специфичное же действие токсинов на клеточные мембраны опосредовано специализированными рецепторами (рис. 3.23).

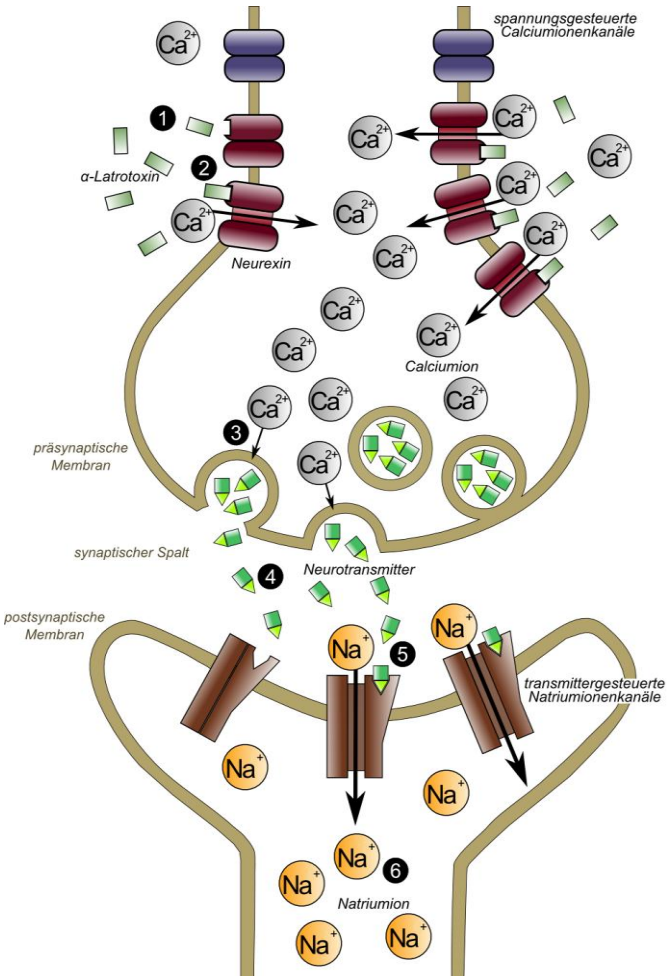


Рис. 3.23. Основные этапы действия латротоксина (Wikimedia Commons)

Механизмы действия латротоксинов тесно связаны с особенностями их строения. В настоящее время известно строение четырех латротоксинов. Три из них (α-LTX, α-LIT и α-LCT) состоят из ~ 1100–1200 аминокислотных остатков, а δ-LIT – из ~ 1000 аминокислотных остатков. Все латротоксины имеют высокий уровень гомологии. В высокоочищенных препаратах α-LTX содержатся два компонента с M_r ~ 130 и 8 кДа. Низкомолекулярный компонент – латродектин (LMWP; P49125) – состоит из 70 аминокислотных остатков, стабилизирован тремя дисульфидными связями. Латродектин не токсичен и не обладает порообразующей активностью в бислойных липидных мембранах. Его функциональная роль, по-видимому, заключается в стабилизации структуры и, следовательно, потенцировании биологической активности α-LTX. Применение криоэлектронной микроскопии позволило установить пространственную структуру α-LTX. Токсин находится в форме тетрамера, причем симметричный тетрамер образуется только в присутствии ионов кальция или магния. В отсутствие этих катионов α-LTX существует в виде стабильного несимметричного гомодимера. В структуре мономера выделяются три домена, а тетрамерная форма имеет в своем центре канал диаметром ~ 10 Å (рис. 3.24). Именно с тетрамерной формой α-LTX связывают его способность стимулировать высвобождение нейромедиаторов. Предполагается, что Ca^{2+}-зависимый эффект тетрамеров латротоксинов обусловлен их встраиванием в пресинаптическую мембрану с образованием поры, обеспечивающей вход ионов кальция внутрь нервного окончания.

С помощью меченного α-LTX в пресинаптических терминалях идентифицированы три рецептора/акцептора этого токсина: нейрексин Iα, латрофилин и тирозинфосфатаза σ. Нейрексин 1α является Ca^{2+}-зависимым рецептором. В свою очередь, латрофилин – это Ca^{2+}-независимый нейрональный рецептор, относящийся к семейству белковых рецепторов, ассоциированных с G-белками (G protein-coupled receptors, GPCRs). Установлено, что для проявления порообразующей активности и, следовательно, токсического эффекта для α-LTX достаточно наличия мембранного рецептора и не требуется взаимодействия с другими пресинаптическими белками. Связавшись с латрофилином или нейрексином Iα, α-LTX встраивается в мембрану и формирует поры, проницаемые для Ca^{2+}, что обусловливает высвобождение нейромедиаторов из пресинаптических окончаний. Кроме того, связывание α-LTX с GPCR-рецептором латрофилином приводит к активации внутриклеточного каскада и выходу ионов кальция из пресинаптических депо. В настоящее время α-LTX является одним из наиболее эффективных молекулярных инструментов исследования процессов экзоцитоза и нейросекреции биологически активных веществ.

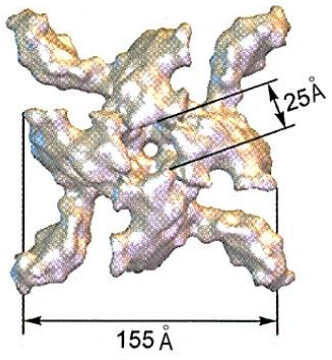


Рис. 3.24. Тетрамерное строение α-латротоксина (Wikimedia Commons)

Стеатода (*Steatoda (Lithyphantes) paykulliana* Walk). Относящийся к тому же семейству (Theridiidae), что и каракурт, паук *Steatoda paykulliana* также обладает нейротропным ядом. Это пауки с черным шарообразным брюшком, на вентральной поверхности которого имеются расходящиеся от центра белые полосы (рис. 3.25). Длина головогруди не менее 3.5 мм. Хелицеры вертикальные и не очень крупные. Распространен в

Причерноморье, Крыму, на Кавказе, в Средней Азии и Казахстане. Укус стеатоды менее опасен, чем укус черной вдовы, хотя укусы некоторых видов имеют эпидемиологическое значение. Есть два вида стеатод в Европе (*Steatoda paykulliana* и *S. nobilis*) и один в Новой Зеландии и Южной Африке (*S. capensis*), укусы которых могут быть опасны для человека.



А Б

Рис. 3.25. Стеатода *Steatoda (Lithyphantes) paykulliana*: А – самка; Б – самец (Wikimedia Commons)

Яд обладает высокой токсичностью для насекомых и меньшей – для млекопитающих. Под его действием значительно усиливается высвобождение нейромедиаторов из нервных окончаний за счет мобилизации кальция в аксоплазме. Действующее начало яда представлено токсином олигомерной природы. Компонент с M_r ~ 100 000 обеспечивает связывание с мембраной пресинаптического окончания, тогда как низкомолекулярный компонент (M_r ~ 5000) проникает в мембрану и формирует каналы для Ca^{2+}, находящегося в периневральном пространстве. Экспериментально показано, что под действием яда стеатод значительно увеличивается частота МПКП. Яд способствует высвобождению кальция в пресинаптических окончаниях, что влечет за собой увеличение секреции нейромедиаторов.

3.2.8. Семейство Пауки-кругопряды (Araneidae)

Экология и биология. Пауки-кругопряды (Araneidae) – семейство аранеоморфных пауков. Включает около 3000 видов, объединяемых в 170 родов. Третье по числу видов семейство пауков, уступающее лишь паукам-скакунам (Salticidae) и паукам-линифиидам (Linyphiidae). Описаны около 70 ископаемых видов, наиболее древние остатки датируются меловым периодом. В России известны порядка 105 видов из 19 родов, а в азиатской части России – 90 видов из 19 родов. Среди пауков этого семейства наиболее изучены крестовик обыкновенный *Araneus diadematus*, *Argiopa* sp. и некоторые другие.

Яд A. diadematus токсичен для насекомых и паукообразных, смерть которых наступает тем быстрее, чем ближе к головному ганглию вводится яд. 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, крово-



Рис. 3.26. Паук *Argiope lobata* (Wikimedia Commons)

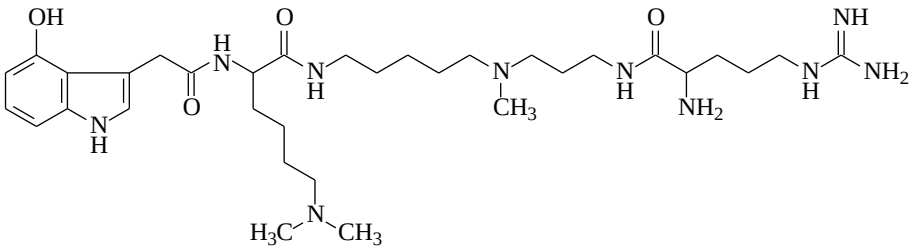
излияниями в подкожную клетчатку, иногда развиваются некрозы. Из общих симптомов характерны головные боли, боли в суставах. Еще в начале прошлого века (Вальбума, 1915) были сведения, что в яйцах крестовика содержится сильный токсин, вызывающий гипотонию у экспериментальных животных.

В конце 80-х годов прошлого века внимание исследователей привлек яд паука *Argiope lobata.* Это паук средней величины, длина тела самок 1.2–1.5 см. Брюшко серебристо-белое с шестью глубокими выемками-дольками, цвет которых варьирует от темного до оранжевого (рис. 3.26). Ловчая сеть колесовидная, ее центр густо заплетен нитями паутины. На территории бывшего СССР обитает в европейской части, на Кавказе, в Средней Азии и Казахстане. Населяет в основном пустыни, полупустыни, степи. Также обитает в Северной Африке (Алжире).

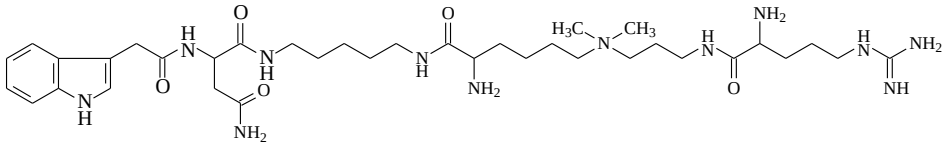
Химический состав и механизм действия яда. Было известно, что яд аргиопы парализует как беспозвоночных, так и позвоночных животных.

Из яда аргиопы выделено семейство ацилполиаминных токсинов – аргиопинов и псевдоаргиопининов. В электрофизиологических экспериментах на нервно-мышечных препаратах беспозвоночных (личинках мясной мухи) и изолированном спинном мозге лягушки было установлено, что аргиопин в концентрациях ~ 10^{-8}–10^{-6} М является блокатором глутаматергических синапсов, характеристика которых будет дана ниже. Блокирующее действие аргиопинов проявлялось и при

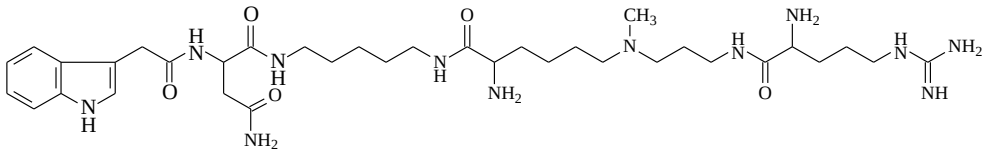
аппликации на срезы гиппокампа крысы самого глутамата или агониста одного из типов глутаматных рецепторов – каиновой кислоты. Следует отметить, что все блокаторы, кроме псевдоаргиопинина III (укороченной формы псевдоаргиопининов) (рис. 3.27), обладают большой структурной гомологией, имеют в своем составе остаток аргинина, алифатические полиамины и хромофорные ароматические группировки, модифицированные аспарагином или лизином.



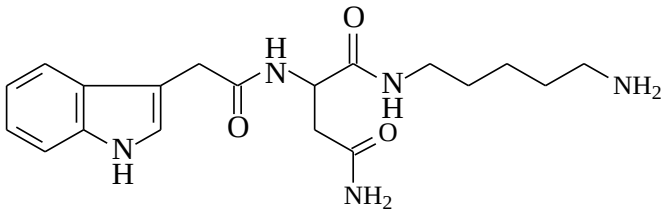
Аргиопинин V



Псевдоаргиопинин I



Псевдоаргиопинин II



Псевдоаргиопинин III

Рис. 3.27. Структурные формулы аргиопинина V и псевдоаргиопининов (по Василевскому и др., 2009)

3.2.9. Семейство Пауки-волки (Lycosidae)

Экология и биология. Семейство Lycosidae насчитывает около 1200 видов во всех странах света, в том числе в Арктике. Тарантулы (Lycosa) – род крупных ядовитых аранеоморфных пауков, принадлежащих этому семейству. Тарантулы – обитатели засушливых районов – степей и пустынь, живут в углублениях, порой доходящих до одного метра. Днем тарантулов встретить практически невозможно, так как они является сугубо ночными хищниками, питающимися преимущественно насекомыми: гусеницами, жужелицами, медведками, сверчками, тараканами, жуками и т.д. Ночью пауки выбираются на поверхность и активно перемещаются по земле, охотясь на насекомых. Тарантулы не плетут ловчих сетей и используют паутину только в качестве покрытия стен норки и при строительстве яйцевого кокона. Паук подстерегает жертву, сидя в своей норке или свободно перемещаясь по поверхности. Нападая, парализует или убивает ядом. Размножаются в конце лета (конце июля, августе). Найдя подходящую норку, самка откладывает яйца и оплетает их паутиной. Формирующийся в результате яйцевой кокон она до вылупления молоди носит на паутинных бородавках. Молодые особи после выхода из яиц некоторое время остаются на брюшке самки.

Lycosa singoriensis (южнорусский тарантул, или мизгирь). Размер паука: самки до 30 мм, самцы до 25 мм. Тело густо покрыто волосками. Окраска буро-рыжая сверху, почти черная снизу (рис. 3.28). Предпочитает сухой климат, в связи с чем обитает в пустынной, полупустынной, степной, иногда и лесостепной зонах. Распространен в Средней Азии, также обитает на территории России (Сибири) и Украины. С 2008 г. обнаружен в Белоруссии, в поймах рек Припять, Сож, Днепр. Был замечен в больших количествах в Саратовской области, в особенности у побережья Волги, в Белгородской, Курской и Орловской областях. Роет вертикальные норы глубиной до 30–40 см, выстилает паутиной; при появлении около норы



Рис. 3.28. Паук *Lycosa singoriensis* (Wikimedia Commons)

насекомого стремительно выскакивает из норы и ловит его. Как правило, сигналом к атаке тарантула служит тень от насекомого, пробежавшая по входу в нору. Привязав пластилиновый шарик или пуговицу к нитке и покачивая им перед норкой, можно выманить тарантула наружу. Ночью паук становится более активным, выходит из убежища на небольшое расстояние и охотится за насекомыми. Обычная добыча взрослого тарантула – прямокрылые и разные жуки. Паук ловит и убивает насекомых, которые могут залезть случайно к нему в нору.

Картина отравления. Ядовитость тарантулов известна издавна. В средние века виновником тарантизма – заболевания, характеризующегося судорогами и хореическими движениями, считали тарантула апулийского *Lycosa tarantula*. 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 напоминает движение человека, раздавливающего ногой паука. Единого мнения об эпидемиологической роли тарантулов, да и пауков вообще, в тарантизме нет. Укусы тарантулов отмечены и в наше время, однако симптоматика 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 южноамериканского тарантула *L. raptoria*. Случаи смерти людей от укусов тарантулов 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 приводимая Мариковским (1956) табл. 3.14.

Таблица 3.14

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 развиваются два хорошо заметных пятнышка, соответствующих 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. Тарантул прочно ассоциируется с ядовиты-

ми пауками, однако это представление несколько преувеличено. Действительно, укус тарантула может вызвать некоторые болезненные симптомы, но смертельные исходы встречаются крайне редко и чаще всего связаны с сочетанием с другими внутренними патологиями. У человека укус тарантула вызывает боль и жжение на месте повреждения. Но разозленный паук может сбросить подобные игле волоски, которые попадают в качестве инородных тел в кожу или глаза и могут вызвать дегрануляцию тучных клеток и псевдоанафилактическую реакцию (например крапивницу, отек Квинке, бронхоспазм, артериальную гипотензию) у чувствительных людей, обычно владельцев пауков, которые контактируют с ними ежедневно. Развивается локальная отечность, вокруг раны может образоваться мелкая сыпь. Укус крупного тарантула сопровождается гипертермией, головной болью, парестезиями, общей слабостью. Летальный исход бывает крайне редко и связан с общей аллергической реакцией на токсины и анафилактическим шоком. Простой укус тарантула исчезает бесследно в течение 3–5 дней.

Химический состав и механизм действия яда. Яд тарантулов токсичен для беспозвоночных и позвоночных животных. 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. На нервно-мышечную передачу позвоночных животных яды тарантулов действуют с разной эффективностью, влияние на гладкую мускулатуру достаточно выражено. Сокращение гладкомышечных препаратов под действием яда *L. singoriensis* связано с усилением входящего потока ионов Ca^{2+}. Накопленные сведения о химическом составе и фармакологических эффектах ядов разных видов тарантулов свидетельствуют о достаточной межвидовой гетерогенности в характеристиках и свойствах ядов тарантулов.

α-Спиральные пептиды, содержащиеся в яде пауков-хищников, использующих паралитический яд для обездвиживания или умерщвления своей жертвы, играют основную роль не только в захвате, но и в переваривании жертвы. В яде пауков имеются токсины, которые разрушают мембраны клеток и приводят к некрозу тканей. Так, в яде паука-волка (*Lycosa carolinensis*) найдены амфифильные α-спиральные пептиды

ликотоксин I

IWLTALKFLGKHAAKHLAKQQLSKL-NH_2

и ликотоксин II

KIKWFKTMKSIAKFIAKEQMKKHLGGE-OH,

которые образуют поры в мембранах и приводят к лизису прокариотических и эукариотических клеток (в частности бактериальных, дрожжевых клеток и эритроцитов). Установлено, что они также индуцируют выход ионов Ca^{2+} из синаптосом мозга крысы и снижают электрохимический потенциал на мышечных мембранах насекомых. Таким образом, эти белки выполняют множественные функции: участие в захвате жертвы, ее переваривании, в защите от инфицирования

микроорганизмами. Ниже в качестве примеров приведены характеристики ядов некоторых видов тарантулов.

Яд паука *Lycosa singoriensisis*, обитающего на северо-западе Китая в провинции Синьцзян, содержит 0.659 мг белка/ мг сырого яда, несколько отличающегося по своим фармакологическим свойствам от яда других тарантулов. Яд получали, провоцируя пауков кусать пластиковые тубы, в которые вводился яд, при этом исключалось загрязнение яда пищеварительными ферментами. Биохимический анализ яда позволил выделить три группы пептидов, распределенных по молекулярным диапазонам 2.0–2.5, 4.8–5.5 и 7.0–8.0 кДа. В дозе 200 мкг/мл яд паука не блокировал передачу в нервно-диафрагмальном препарате мыши и слабо (только через 20 мин) угнетал передачу в препарате семявыносящего протока крысы (рис. 3.29А). Однако в концентрации 100 мкг/мл яд вызвал положительный инотропный эффект на изолированном сердце жабы, что свидетельствует о наличии кардиотонических компонентов (рис. 3.29Б).

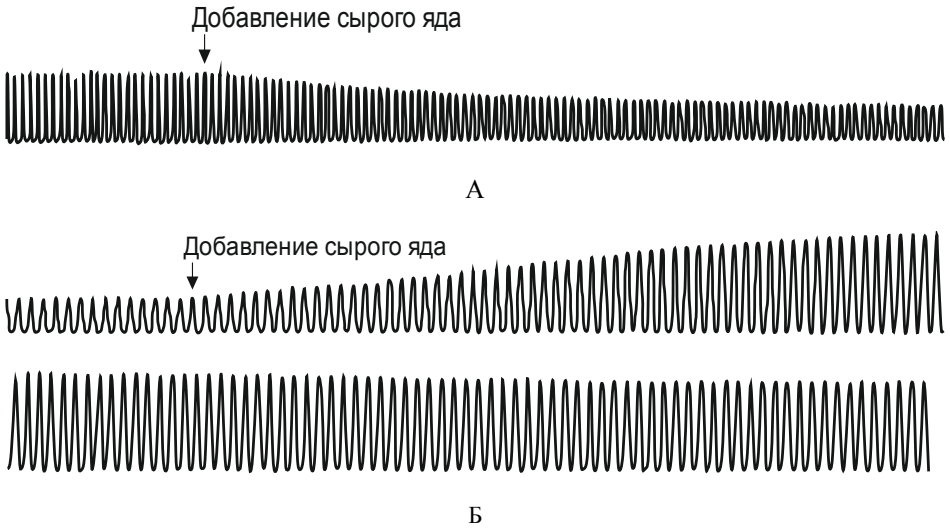


Рис. 3.29. Влияние яда *Lycosa singoriensisis* на передачу возбуждения в нервно-мышечном препарате семявыносящего протока мыши (А) и изолированном сердце жабы (Б) (Liu et al., 2009)

Следует отметить гемолитическую активность яда этого паука, вызывающего дозозависимый гемолиз эритроцитов человека с EC_{50} 1.25 мг/мл (рис. 3.30) и наличие у него антимикробной активности против прокариотических и эукариотических клеток.

Из яда тарантула *Lycosa Gen.l.* sp.l выделен нейротоксин Lsp-I, представляющий собой одноцепочечный полипептид, содержащий 47 а.о., из которых 8 – остатки цистеина, что позволяет предположить наличие в молекуле токсина четырех дисульфидных связей.

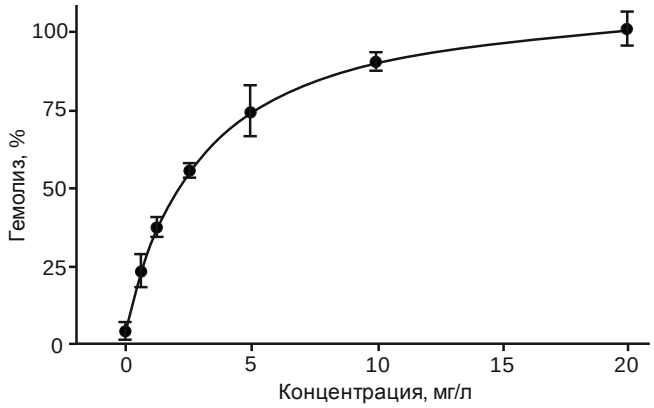


Рис. 3.30. Гемолитическая активность яда *Lycosa singoriensisis* на эритроциты человека (Liu et al., 2009)

Максимальная гомология (42% идентичных аминокислотных остатков) первичной структуры наблюдается между Lsp-1 и токсином ТхЗ-5, выделенным из яда бразильского паука *Phoneutria nigriventer*, являющимся ингибитором Ca^{2+}-каналов. Гомология между Lsp-1 и другими известными блокаторами Ca^{2+}-каналов еще меньше. Наибольшее сходство Lsp-1 с блокаторами Ca^{2+}-каналов наблюдается в расположении остатков цистеина. Поэтому сходное расположение остатков цистеина в токсине Lsp-1 и всех известных токсинах-блокаторах ионных каналов позволяет сделать предположение об аналогичном замыкании дисульфидных мостов и схожей пространственной организации токсина. Учитывая чрезвычайно низкую гомологию Lsp-1 с известными токсинами пауков, его нельзя отнести ни к одной из ранее описанных подгрупп токсинов пауков. Вследствие этого Lsp-1 является представителем новой структурной подгруппы блокаторов Ca^{2+}-каналов. Электрофизиологические данные показывают, что полипептидный токсин Lsp-1 в концентрациях 7–10 нМ частично снижает амплитуду Ca^{2+}-тока Р-типа в центральных нейронах млекопитающих и вызывает неполное блокирование этих каналов. Несмотря на то, что механизм действия Lsp-1 пока до конца не ясен, предполагается, что он может оказаться перспективным молекулярным инструментом исследования структуры и функции Ca^{2+}-каналов Р-типа и сыграть важную роль в разработке новых лекарственных препаратов.

В заключение краткого рассмотрения яда тарантулов следует упомянуть о патенте США (Anti-cancer bioactive peptide US 20100145012 A1), выданном на противораковые биоактивные пептиды, выделенные из яда синьцзянского (Китай) паука *Lycosa singoriensis*. В концентрации 40 мкмоль пептид из яда тарантула проявлял цитотоксическое действие против клеток линий Hela, HT1080, HNE1, CNE1 и JB6, при этом максимальная активность проявлялась в отношении линий HT1080 и Hela. Напомним, что линии клеток HT1080 и Hela являются моделями фибросаркомы и рака шейки матки.

3.2.10. Семейство Пауки сумочные (Miturgidae)

Экология и биология. Семейство Пауки сумочные – Miturgidae – включает двадцать пять родов с 400 видами. Miturgidae – ночные пауки, живут на земле и очень умело маскируются. Они имеют важное значение в контроле сельскохозяй-

ственных насекомых-вредителей. Большинство пауков этого семейства прячут свои яйца в мешочках под камнем или другим мусором и охранят их. В токсинологическом плане наиболее изучены желтые сумочные (мешочные) пауки рода Cheiracanthium C.L. Koch, 1839, который был переведен из сем. Clubionidae в сем. Miturgidae в 1997 году.

В России известны 15 видов рода Cheiracanthium, а в азиатской части России – по меньшей мере 11 видов. Ареал Cheiracanthium охватывает территорию всего Старого Света, некоторые виды пауков известны в Америке, Австралии и Японии. Cheiracanthium являются обитателями травостоя и кустарникового яруса. Все они – бродячие охотники, сетей не плетут. Гнездо паука имеет форму трубы. Паук может обитать под камнями или внутри жилых помещений. Желтые мешочные пауки обоего пола довольно невелики, размер тела паука колеблется от 5 до 10 мм. Паук имеет желто-бледный окрас, брюшко может иметь разный цвет от желтого до бежевого. Пауки в дневное время скрываются в сплетенных убежищах среди травостоя или кустарников, но могут встречаться и под камнями. Охотятся исключительно ночью. В охотничьем поведении главную роль играют тактильные стимулы. Пауки реагируют на добычу, если она касается их ног, и атакуют резким наскоком. В агроценозах Cheiracanthium питаются гусеницами, тлями, цикадками, клещами. В лабораторных условиях *Cheiracanthium inclusum* охотно поедают мух, кузнечиков, пауков, клопов, цикадок, молей и гусениц, но избегают атаковать муравьев, некоторых жуков и паразитических ос. Некоторые виды пауков привлекает запах бензина. Довольно часто пауки могут проникать в топливную систему автомобилей и строить там свои гнезда.

Картина отравления. Некоторые виды представляют опасность для человека, например *Cheiracanthium punctorium* (встречается в Европе, Южной Сибири), *Cheiracanthium japonicum* (Япония), причем, в отличие от каракурта, опасны не только самки, но и самцы. Довольно часто укус Cheiracanthium путают с укусом коричневого паука-отшельника. Укус паука вызывает сильную боль и способен привести к появлению некротической язвы (однако не столько выраженной как при укусе паука-отшельника). Преимущественно паук нападает только с целью самозащиты. При укусе паука моментально возникает очень сильная жгучая боль в месте укуса, иррадиирующая в соответствующий сегмент конечности. Через несколько минут развивается лимфаденит и лимфангит. Позже на месте укуса возникает отек, отмечаются нарушения подвижности, могут быть нарушения дыхания. Боль держится 10–20 часов, местные симптомы исчезают через 1–2 дня. В 2007 г. в Австрии было много случаев укусов людей *Cheiracanthium punctorium.* Только в одну центральную больницу города Линц с жалобами на укус паука обратились 190 человек, однако подтверждающие это симптомы были обнаружены лишь у 8.

Химический состав и механизм действия яда. Из яда *Cheiracanthium punctorium* выделен основной токсин CpTx1, представляющий собой новый класс двудоменных токсинов с модульной архитектурой, которые состоят из двух ноттиновых доменов, каждый из которых соответствует «обычному» токсину. Токсин CpTx1 состоит из 134 аминокислотных остатков (рис. 3.31) и имеет M_r 15.1 кДа. На изолированных нервно-мышечных препаратах мухи и лягушки токсин вызывает сильную и необратимую деполяризацию мышечных волокон, ведущую к контрактуре. Этот эффект не зависел от воздействия на рецепторный аппарат и тормозился двухвалентными катионами. Токсин вызывает лизис клеточных мем-

бран, отчетливо визуализирующийся с помощью конфокальной микроскопии, и повреждает искусственные бислойные мембраны.

```
1          10         20         30         40         50
GKTCIERNKECTNDRHGCCRGKIFKDKCTCVKNGKTEKCVCTQKKWAKII
          60         70         80         90         100
ESYIGDIPALPKPVDDKCVPKHADCSKRKDDCCKGGIFKYQCKCYDMYDD
              110        120        130  134
DGEKTDLCGCVSPVEHQAIEGALRIAKKLIGDRW
```

Рис. 3.31. Полная аминокислотная последовательность двудоменного токсина CpTx1 из яда *Cheiracanthium punctorium*. Первый домен соответствует последовательности 1–64, второй – 65–134 (Vassilevski et al., 2010)

Токсин CpTx1 обладает сильным инсектицидным (летальным и паралитическим) действием, цитотоксичностью и мембранотропностью. Кроме основного токсина CpTx1, из яда *Cheiracanthium punctorium* выделены другие аналогичные двудоменные токсины[69] CpTx2–4, также обладающие инсектицидной активностью (табл. 3.15).

Таблица 3.15

Летальная и паралитическая активность двудоменных токсинов из яда *Cheiracanthium punctorium* на личинках мясной мухи *Sarcofaga carnaria* (Сачкова, 2014)

Токсин	Летальная активность DL_{50}, нмоль/г	Паралитическая активность ED_{50}, нмоль/г
CpTx2	> 3.3	2.2–3.3
CpTx3	2.2–3.3	1.7–2.2
CpTx4	2.2–3.3	1.7–2.2

Полагают, что двудоменные (или модульные) токсины дополнительно повышают разнообразие компонентов яда пауков за счет комбинации свойств «обычных» токсинов в одной молекуле. У двудоменных пептидов пространственная структура каждого из модулей относится к одному из типичных структурных классов токсинов. Двудоменность позволяет реализовывать стратегию синергизма на молекулярном уровне. Так, двудоменные цитоинсектотоксины (CIT) из яда паука *Lachesana tarabaevi* (семейство Zodariidae) сочетают в себе антимикробную активность, характерную для линейных пептидов, и необычно высокое инсектицидное действие. Полагают, что N-концевой модуль является ответственным за цитолитическую активность, а С-концевой играет роль «усилителя».

Cheiracanthium japonicum обитает в Японии. Имеет эпидемиологическое значение в сельскохозяйственных районах обычно в мае–августе. Укус сопровождается острой болью, локальной эритемой, отеками, головной болью, снижением

[69] Двудоменные токсины – см. с. 156.

аппетита, лихорадкой. При внутрибрюшинном введении мышам очищенного яда наблюдаются нарушение дыхания, вялый паралич, кровоточивость, отеки, некрозы, смерть. Минимальная летальная доза очищенного яда для мышей составляла 10 мкг/20 г. Для домашней мухи средняя смертельная доза (DL_{50}) составила 0.069 мкг/на муху. При внутрикожном введении кроликам очищенный яд вызвал эритему в дозе 0.7 мкг. Молекулярная масса очищенного токсина составила 63 кДа. Белковая природа яда доказывается его полной инактивацией при нагревании при 60°С в течение 10 мин. Кроме того, хранение при 0°С от 5 до 7 суток также приводило к инактивации токсичной фракции.

Весьма болезненные укусы вызывают также пауки рода *Clubiona* sp. (Clubionidae). В России известны всего один род Clubiona Latreille, 1804 и 74 вида. В азиатской части России отмечены 70 видов. Яд токсичен для членистоногих, особенно при введении вблизи нервных узлов. У человека укус *Clubiona* sp. кроме жгучей боли вызывает развитие отека, возникновение геморрагического пузыря, лимфаденита и лимфангита. При сильной интоксикации наблюдаются парезы, асфиксия, нарушение сердечной деятельности, иногда коллапс.

3.2.11. Семейство Пауки-эрезиды (Eresidae)

Экология и биология. Пауки-эрезиды (Eresidae) – семейство аранеоморфных пауков из надсемейства Eresoidea. Насчитывают около 90 видов, объединяемых в 9 родов. Широко распространены в Палеарктическом регионе – от Испании до Центральной Азии и Новосибирской области. Наибольшее разнообразие представлено в Африке; один вид известен из Бразилии. *Eresus kollari* занесен в Красную книгу Рязанской области в категории редких видов; во многих странах внесен в списки уязвимых видов. В Англии в период с 1816 по 1906 год были обнаружены всего семь особей этого вида, что свидетельствует о том, что он там полностью исчез. Эрезус обитает преимущественно в травянистых биотопах с разреженной растительностью, но может встречаться также в сухих борах и березняках. Характерен для меловых склонов. *Eresus kollari* ведет норный образ жизни, заселяя норы жуков, трещины и пустоты под камнями. Предпочитает солнечные сухие места. Покидают укрытие только молодые особи на стадии расселения и половозрелые самцы при поиске. Самец в длину до 11 мм, самка – до 20 мм. Самка полностью черная, спереди может иметь желтые элементы. У самца черное тельце, а брюшко – главная отличительная деталь – красное или оранжевое с четырьмя или шестью черными точками (рис. 3.32).

Рацион представлен преимущественно насекомыми, также охотятся на многоножек, сольпуг, скорпионов, пауков, мокриц, молодых ящериц. Остатки пищи выбрасывают из норки, либо помещают в специальный отнорок. В неволе способны переносить длительное голодание: половозрелые самцы в среднем около 150 дней, самки – около 185 дней. В природе общая продолжительность жизни самок – 1.5 года, самцов – около 8.5 месяцев; половозрелые стадии живут порядка 100 и 50 дней соответственно. В лабораторных условиях половозрелые самки способны жить до 2.5 лет и более. Достигшие половой зрелости самцы покидают норки и отправляются на поиски самки. Во время ухаживания, которое в некоторых случаях длится несколько часов, самец совершает своеобразный танец и выделяет белковую жидкость, вызывающую у самки каталептическое состояние, после чего с помощью педипальп переносит семенную жидкость в ее половые отверстия. Если во время ухаживания поблизости оказывается несколько самцов,



Рис. 3.32. *Eresus kollari* (ранее *Eresus niger* или *Eresus cinnaberinus*) (Wikimedia Commons)

между ними завязывается схватка. После осеменения самец до двух месяцев живет в норке самки. В ходе постэмбрионального развития самцы и самки проходят соответственно 7 и 11 нимфальных стадий. До первой линьки нимфы развиваются внутри кокона. После выхода наружу они несколько дней проводят, прикрепившись спинной стороной к брюшку самки и питаясь ее гемолимфой. Расселение происходит после третьей линьки, причем потомство редко уходит от норки материнской особи больше чем на 5–10 м.

Картина отравления. При укусе пауки Eresus 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 наблюдаются в течение 2–6 дней.

Химический состав и механизм действия яда. 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. Фосфолипаза А, выделенная их яда *Eresus niger,* представляет собой одиночную полипептидную цепь с M_r 13 кДа и обладает антикоагулянтной активностью.

3.2.12. Семейство Погребные пауки (Segestriidae)

Экология и биология. Погребной паук – *Segestria florentina* – крупный паук, головогрудь 6–8 мм. Дорсальная поверхность брюшка серо-фиолетовая или серовато-коричневая с темными пятнами. Сильные хелицеры с металлическим зеленовато-бронзовым отливом составляют половину длины головогруди. На ногах нет темных колец (рис. 3.33). Распространен в основном в Крыму, а также в прилегающих районах Причерноморья, Приазовья, на Кавказе. Обитает под камнями, в лесной подстилке, во мху, на стволах деревьев. Жилая трубка имеет форму воронки, от расширенной части которой отходят сигнальные нити. Охотится днем и



Рис. 3.33. Погребной паук *Segestria florentina* (Wikimedia Commons)

ночью. При ловле добычи выскакивает из жилой трубки, хватает жертву хелицерами и мгновенно прячется обратно.

Картина отравления. У укушенных животных наблюдается повышенная возбудимость, спазм, судороги, прострация, параличи. Смерть белых мышей массой 20 г наступает через 3–30 мин после укуса.

Химический состав и механизм действия яда. Из яда выделен *нейротоксин* с $M_r \sim 5800$, pI 4.75, содержащий четыре остатка цистеина и имеющий N-концевую аминокислоту аргинин. Цельный яд и нейротоксин вызывают возбуждение нервных и мышечных мембран. Добавление яда к нервно-мышечному препарату лягушки приводит к спонтанному сокращению мышцы. При аппликации на седалищный нерв яд вызывает пролонгирование ПД за счет удлинения нисходящей фазы. В опытах на беспозвоночных также установлено усиление спонтанной активности ганглия брюшной нервной цепочки. Описанные эффекты обусловлены замедлением скорости инактивации натриевых каналов возбудимых мембран под влиянием нейтротоксина (сравни с ядом скорпионов).

3.2.13. Семейство Пауки-муравьеды (Zodariidae)

Экология и биология. Пауки-муравьеды – семейство пауков из инфраотряда аранеоморфных (Araneomorphae). Русское название связано с тем, что представители этого семейства специализируются на питании муравьями. Некоторые виды мимикрируют муравьев. В семействе насчитывают 935 видов, объединяемых в 77 родов. Хотя мирмекоморфия является довольно распространенной в среде пауков, по форме пауки-муравьеды не очень похожи на свою добычу (рис. 3.34), но этот недостаток часто компенсируется их поведением. Они проникают в муравей-



Рис. 3.34. Самец и самка паука-муравьеда *Lachesana tarabaevi*
(Wikimedia Commons)

ники за добычей, поднимая вверх переднюю пару ног и изображая ими муравьиные усики, а затем охотятся. Обычно паук-муравьед нападает сзади и с помощью яда полностью парализует жертву. Чтобы унести добычу на безопасное расстояние, паук-муравьед прикрывается своей жертвой. При этом запах муравья маскирует запах паука, не позволяя обнаружить его. Паук проходит мимо муравьев, похлопывая их усики-антенны своими фальшивыми усиками-лапками, несущими муравьиный запах. Только удалившись на безопасное расстояние, паук высасывает все соки из своей добычи, оставляя лишь пустой скелет, и затем возвращается в свое логово, укрытое камнями, опутанными его паутиной.

Химический состав и механизм действия яда. Яд среднеазиатского паука *Lachesana tarabaevi* Zonstein et Ovtchinnikov, 1999 (сем. Zodariidae) обладает выраженным цитолитическим действием в отношении различных клеток. Цельный яд обладает также высокой антимикробной активностью в отношении *Escherichia coli* со значением минимальной ингибирующей концентрации (МИК) 10 мкг/мл и высокой инсектицидной активностью против личинок серой мясной мухи *Sarcophaga carnaria* со значением средней летальной дозы (DL_{50}) 3 мкг/г.

Характер симптомов, вызываемых введением яда (некроз близлежащих тканей, обильное выделение жидкости), указывет на наличие в его составе цитолитических агентов, или цитолитических пептидов (ЦП). Исследования, проведенные в ИБХ РАН (Kozlov et al., 2006; Kuzmenkov et al., 2013; Dubovskii et al., 2015; Василевский, 2007; Полина, 2015), показали, что в яде *Lachesana tarabaevi* представлены уникальные по составу антимикробные пептиды (АМП), в число которых входят латарцины, цитоинсектотоксины и латаротоксины.

Первая группа – *латарцины* (Ltc) – это короткие (до 30 а.о.), линейные, катионные (pI > 10), амфифильные пептиды (рис. 3.35). В водном растворе они имеют неупорядоченную структуру, а в мембранном окружении склонны к образованию α-спиралей. Их заряд при нейтральном pH колеблется от +5 до +9 (Kozlov et al., 2006). Мишенью действия ЦП служит цитоплазматическая мембрана, их положительный заряд обеспечивает электростатическое связывание с ее поверхностью, амфипатичность позволяет пептидам встраиваться в бислой, а нарушение его целостности и является причиной гибели клеток.

H_2N-($X_1$1)-Leu2-Lys3-Asp4-Lys5-($X_2$6)-Lys7-Ser8-Met9-Gly10-Glu11-Lysl2-Leu13-Lys14-Glnl5-Tyr16-Ilel7-Glnl8-Thrl9-Trp20-Lys21-Ala22-Lys23-Phe24-NH_2

Рис. 3.35. Первичная структура латарцина из яда *Lachesana tarabaevi*

Вторая группа пептидов, обнаруженная в яде *Lachesana tarabaevi*, – уникальные *цитоинсектотоксины* (CITs). К ним относятся линейные катионные пептиды необычной длины – 69 а.о. (Vassilevski et al., 2008), в последовательности которых не обнаружены остатки цистеина, в то время как лизин составляет около 30% аминокислотного состава. Суммарный заряд при pH 7 составляет +14. Этот необычный класс АМП появился, по всей видимости, благодаря мутации, приведшей к невозможности разделения двух коротких линейных пептидов из молекулы предшественника. Цитоинсектотоксины обладают одинаково выраженными антимикробной, цитолитической и инсектицидной активностями. Эти пептиды вдвое превосходят «средние» ЦП как по длине (69 а.о.), так и заряду, однако по другим характеристикам относятся к α-спиральным АМП (рис. 3.36).

GFFGNTWKKIKGKADKIMLKKAVKIMVKKEGISKEEAQAKVDAMSKKQIRL
YLLKYYGKKALQKASEKL

Рис. 3.36. Первичная структура цитоинсектотоксина 1а из яда *Lachesana tarabaevi* (Dubovskii et al., 2015)

В настоящее время они, пожалуй, самые длинные из известных пептидов этого класса. С «обычными» пептидными токсинами их сближает биологическая активность, а отсутствие в их структуре дисульфидных связей позволило выделить цитоинсектотоксины в самостоятельную группу компонентов ядов пауков. Цитоинсектотоксины могут рассматриваться как составленные из двух коротких пептидов (длиной около 30 а.о.), соединенных линкером, напоминающим мотив процессинга предшественников из ядовитых желез пауков. Предполагается, что эти соединения эволюционно возникли из «двойных» предшественников в результате мутации ключевого остатка аргинина в сайте процессинга и, таким образом, представляют собой своеобразные «модульные» молекулы типа ЦП–ЦП. Мутация была закреплена, поскольку имела позитивный эффект: цитоинсектотоксины, в отличие от коротких ЦП, обладали высокой инсектицидной активностью.

Наконец, в яде *L. tarabaevi* обнаружена третья группа из 5 токсинов – *латаротоксинов* (LtTx), являющихся инсектицидами. Латаротоксины состоят из 60–71 а.о., три из них содержат 8 остатков цистеина и стабилизированы четырьмя дисульфидными связями. Две молекулы содержат дополнительную дисульфидную связь (рис. 3.37).

Интересной особенностью токсинов является их модульная организация: их молекула состоит из N-концевой области, имеющей «цистиновый узел», встречающейся у многих нейротоксинов из яда пауков, и С-концевой линейной части, подобной некоторым цитолитическим пептидам. С-концевой фрагмент токсина LtTx-1 был синтезирован и было показано, что он обладает мембранно-связывающей активностью. В свою очередь установлено, что амфипатическая – спиральная конформация С-концевой части молекулы – проявляет антимикробную активность в микромолярной концентрации. Таким образом, С-концевая

часть молекулы латротоксина выступает в качестве анкера[70], обеспечивающего связывание с мембраной и проявление цитолитической активности, а N-концевой участок оказывает нейротропное действие.

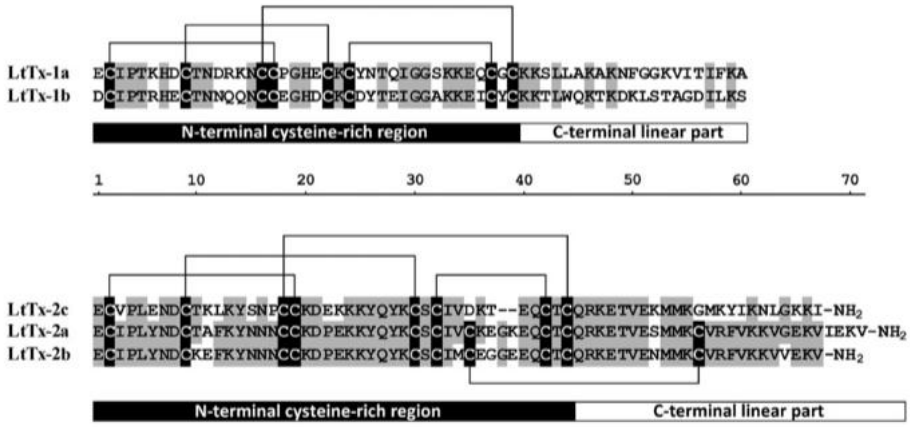


Рис. 3.37. Первичная структура латаротоксинов (LtTx) из яда *Lachesana tarabaevi.* Идентичные аминокислотные остатки окрашены в серый цвет, остатки цистеина – в черный. Предполагаемые дислокации дисульфидных мостиков показаны черными линиями (Kuzmenkov et al., 2013)

3.2.14. Семейство Пауки-рыси (Oxyopidae)

Экология и биология. Пауки-рыси (англ. lynx spiders) – общее название для всех видов семейства Oxyopidae. Большинство видов редко использует паутину, а являются активными охотниками на растениях. Многие виды устраивают засады на цветах-медоносах, аналогично паукам-крабам (Thomisidae). Обитают среди растительности, тяготеют к сухим участкам. Насчитывают 414 видов, объединенных в 9 родов (Есюнин, Тунева, 2009). В целом тропическая группа; в России встречаются пять видов рода оксиоп, три из которых обитают в нашей средней полосе. Как и другие пауки-рыси, они легко узнаваемы по шести большим глазам, расположенным по диагонали на вершине головы (просома), а остальные меньшие два глаза – впереди (рис. 3.38). Они также характеризуются длинными позвоночными щетинками (щетинками) на ногах.

Большинство представителей родов Oxyopes и Hamataliwa – серого цвета, имеют малый или средний размер. Охотятся из засады, преследуя добычу на растениях, совершая прыжки и короткие перебежки. В зависимости от сезона некоторые виды прячутся в цветах, охотясь на насекомых-опылителей. Остальные виды устраивают засады на коре деревьев или в стеблях растений. Виды рода Peucetia значительно крупнее, имеют ярко-зеленый маскировочный цвет. При приближении хищников или крупных существ (в том числе человека) пытаются поскорее скрыться (за исключением случаев, когда защищают яйца). Как правило не агрессивны по отношению к другим членам своего вида, изредка даже проживают небольшими группами. Один из видов рода Tapinillus известен как вид соци-

[70] Анкер (от нем. Anker – *якорь*) – крепежное изделие, которое различными способами закрепляется в несущем основании и удерживает какую-либо конструкцию.

альных пауков, живущих колониями с общим питанием и коллективной заботой о потомстве. Вид *Peucetia viridans* обладает необычным для пауков свойством: самки, защищая свои яйца, плюются ядом на объект, представляющий угрозу, в том числе и людей. Однако для человека яд безопасен. Обладают хорошим зрением (видят потенциальную добычу с расстояния 7–10 сантиметров), на которое полагаются при охоте и приближающейся опасности. Как и все пауки с хорошим зрением, самцы пауков-рысей устраивают перед потенциальной партнершей брачные выступления. Самка сооружает среди растительности круглый и плоский, как блин, кокон и садится на него сверху. К концу «насиживания» она чаще всего погибает.



А Б

Рис. 3.38. Пауки-рыси: А – *Peucetia viridans* (Hentz); Б – *Oxyopes lineatus* Latreille (Wikimedia Commons)

Химический состав и механизм действия яда. Из яда *Oxyopes takobius* и *Oxyopes lineatus* выделены токсины (оксиопинины, окситоксины и спайдерины), обладающие широким спектром биологической активности (Сачкова, 2014).

Оксиопинины были выделены из яда *O. takobius*. Они проявляют антимикробную, инсектицидную и гемолитическую активность. Оксиопинины способны разрушать как биологические мембраны, так и искусственные липосомы. При взаимодействии с мембранами клеток насекомых (линия Sf9) оксиопинины вызывают падение сопротивления на мембране, обусловленное открытием неселективных ионных каналов. Оксиопинин 1 (48 а.о.) проявляет незначительное сходство с инсектицидным пептидом понерицином L2 из яда муравья и с антимикробным пептидом дермасептином из кожи амфибии *Phyllomedusa sauvagii*. Оксиопинины 2a, 2b, 2c и 2d (37 а.о.) высокогомологичны друг другу (~ 72% консервативных остатков) и также проявляют некоторое сходство с понерицином L2. Установлено, что вторичная структура оксиопининов является α-спиралью.

В отличие от остальных оксиопининов, оксиопинин 4a (Oxt 4a) содержит одну дисульфидную связь на N-конце (рис. 3.39). Его С-концевая часть образует амфипатическую α-спираль. Оксиопинин 4a проявляет мощную цитолитическую и антимикробную активность и во многом похож на защитные пептиды амфибий (Dubovskii et al., 2011).

GIRCPKSWKCKAFKQRVLKRLLAMLRQHAF

Рис. 3.39. Первичная структура оксиопинина 4a (Oxt 4a)

Окситоксин был выделен из яда *Oxyopes tacobius* (первоначально определенного как *O. kitabesis*) и назван токсин OxyTx1(Corzo et al., 2002), однако его фармакологическая активность не была изучена. Позднее Villegas et al. (2008) из яда паука *Oxyopes lineatus* выделили токсины OxyTx1 и OxyTx2, их содержание составляет 3.9% и 1.8% соответственно. Токсины OxyTx1 и OxyTx2 состоят 69 а.о. (8058.2 Да) и 55 а.о. (6175.2 Да) соответственно, содержат по 5 внутримолекулярных дисульфидных связей (рис. 3.40).

OxyTx1
DWECLPLHSSCDNDCVCCKNHHCHCPYSNVSKLEKWLPEWAKIPDALKRCSC
QRNDKDGKINTCDKYKN
OxyTx2
AWKCLPKDSTCGDDCDCCEGLHCHCPLRNMLPAILRCSCQSKDDHINT
CPKYKKS

Рис. 3.40. Первичная структура OxyTx1 и OxyTx2 из яда *Oxyopes lineatus* (Villegas et al., 2008)

В низких дозах OxyTx1 и OxyTx2 парализуют личинок *Spodoptera litura* (DL_{50} ~ 5.0 и 6.2 нмоль/г соответственно). OxyTx1 является антагонистом потенциал-чувствительных Ca^{2+}-каналов P/Q-, N- и L-типов, при концентрации 300 нМ он снижает их активность на ~ 53, 65 и 63% соответственно. Однако он не проявляет специфичности к какому-то определенному типу Ca^{2+}-каналов. Способности связываться и модулировать активность потенциал-зависимых Na^{+}-каналов замечено не было. Окситоксины проявляют низкое сходство с другими известными блокаторами Ca^{2+}-каналов из яда членистоногих.

Спайдерины[71] обнаружены в яде паука *Oxyopes takobius* и интерпретируются как новое семейство модульных полипептидных токсинов – спайдеринов, являющихся двудоменными (или модульными) токсинами, что дополнительно повышает разнообразие компонентов яда пауков за счет комбинации свойств «обычных» токсинов в одной молекуле (Vassilevski et al., 2013; Сачкова, 2014). У двудоменных пептидов пространственная структура каждого из модулей относится к одному из типичных структурных классов токсинов. В настоящее время известны молекулы, состоящие из двух линейных («AMP+AMP[72]») или ноттиновых доменов («ICK+ICK»), а также из ноттинового и линейного доменов («ICK+AMP[73]»). В некоторых случаях удается обнаружить гомологию между аминокислотными последовательностями отдельных доменов и известными однодоменными токсинами.

Из яда пауков рода Oxyopes были получены 20 аминокислотных последовательностей двудоменных токсинов (13 из яда *O. takobius* и 7 из яда *O. lineatus*). Аминокислотные последовательности большинства токсинов были установлены в

[71] *Спайдерины* – название, предложенное для OtTx-подобных токсинов (от англ. spider – *паук*).
[72] AMP – антимикробные пептиды.
[73] Двудоменные токсины пауков, состоящие из линейного и ноттинового доменов – спайдерины, – впервые обнаружены в яде *Oxyopes takobius и Oxyopes lineatus* (сем. Oxyopidae).

результате анализа библиотеки кДНК[74] ядовитых желез. Из яда *O. takobius* напрямую были выделены два токсина (OtTx1a и OtTx2a).

OtTx1 (108 а. о.) и OtTx2 (113 а.о.) высокогомологичные, их последовательности совпадают на 80%. При детальном изучении последовательностей новых токсинов выяснилось, что каждая из них состоит из двух частей (модулей), или доменов. N-Концевая часть (остатки 1–44 у OtTx1 и 1–49 у OtTx2) не содержит остатков цистеина, в то время как С-концевой домен (остатки 50–108 у OtTx1 и 55–113 у OtTx2) богат цистеином: 10 остатков цистеина составляют 17% его последовательности. Двудоменные токсины обоих пауков образуют две группы (Ox-I и Ox-II) в зависимости от последовательности их N-концевого домена. Таким образом, спайдерины построены из N-концевого линейного и С-концевого дисульфид-богатого доменов. При этом N-концевая часть OtTx (OtTx-AMP) соответствует распространенным однодоменным цитотоксинам, лишенным остатков цистеина. В то же время С-концевая часть OtTx (OtTx-ICK) содержит типичный мотив ICK, наиболее распространенный среди нейротоксинов пауков (рис. 3.41).

Интересно, что между *спайдеринами* (OtTx) и модульными токсинами скорпионов, так называемыми *скорпинами*, имеется сходство. Эти группы токсинов имеют общую архитектуру – N-концевой антимикробный модуль, за которым следует С-концевой нейротоксиновый модуль. В этом случае С-концевой модуль соответствует типичному однодоменному токсину скорпиона с цистеин-стабилизированным α/β-мотивом (CSαβ). Таким образом, выясняется, что животные с негомологичными ядовитыми железами используют одни и те же эволюционные стратегии – вводят в состав яда модульные токсины с поразительно сходной организацией.

Спайдерины обладают мощной антимикробной, инсектицидной и цитолитической активностью, обусловленной линейным доменом. Токсин OtTx1a проявляет инсектицидную и цитолитическую активность. В тестах на личинках мясной мухи его DL_{50} равна 75 мкг/г (6.3 нмоль/г), а значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) находятся в диапазоне 1–10 мкМ. Для выяснения функциональных ролей доменов были протестированы активности OtTx1a-AMP и OtTx-ICK. Было установлено, что OtTx1a-AMP проявляет те же виды активность, что и полноразмерный токсин: DL_{50} на личинках мясной мухи составила 50 мкг/г (11.1 нмоль/г), а значения МИК для разных видов бактерий попадали в тот же диапазон концентраций. Однако в тех же тестах OtTx1a-ICK активности не показал. Кроме того, было обнаружено, что OtTx1a-AMP способен индуцировать лизис эритроцитов. Его эффективная концентрация, вызывающая 50%-ный выход гемоглобина, составляет ~ 8 мкМ. На клеточных линиях A549 и HeLa 50%-ная гибель клеток наблюдается при концентрациях ~ 20 и ~ 15 мкМ соответственно. Бактерицидное действие OtTx1a-AMP связано с образованием дефектов в цитоплазматической мембране.

[74] Комплементарная ДНК (кДНК, англ. cDNA) – это ДНК, синтезированная на матрице зрелой мРНК в реакции, катализируемой обратной транскриптазой. кДНК часто используется для клонирования генов эукариот в прокариотах.

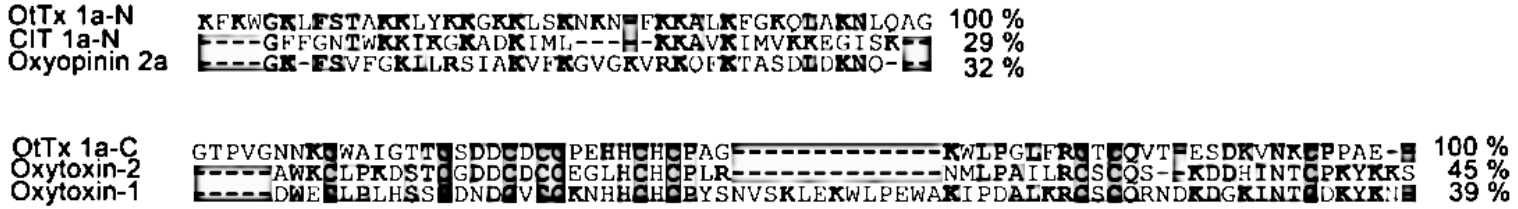


Рис. 3.41. Сравнение последовательностей OtTx1a с другими пептидами из яда пауков. Вверху N-концевой модуль OtTx1a (OtTx1a-N) показан в сравнении с N-концевым фрагментом цитоинсектотоксина 1a (CIT1a-N) и оксиопинином 2a. Внизу: C-концевой модуль токсина (OtTx1a-C) в сравнении с окситоксинами 1 и 2. Положительно заряженные остатки выделены жирным шрифтом. Идентичные а.о. отмечены светло-серым фоном, консервативные остатки цистеина – темно-серым. Доля остатков, идентичных OtTx1a, показана справа (Vassilevski et al., 2013)

3.2.15. Семейство Пауки-бокоходы, или Пауки-крабы (Thomisidae)

Пауки-бокоходы, или неравноногие бокоходы, или пауки-крабы – семейство пауков Thomisidae. Названы так из-за своей способности передвигаться боком. Первые две пары ног развернуты передними поверхностями вверх, заметно длиннее ног третьей и четвертой пар. Многие пауки-бокоходы (например *Thomisus* spp., *Misumena* spp.) проводят бóльшую часть времени на цветах, поджидая добычу. Представители других родов (например *Xysticus* spp.) встречаются на коре деревьев или в подстилке. Бокоходы не плетут паутины, их видоизмененные передние ноги – главное орудие нападения (рис. 3.42А). Пауки-бокоходы, как правило, имеют покровительственную окраску, порой совершенно сливаются с субстратом (рис. 3.42Б). Виды, обитающие на цветах, как правило, довольно ярко окрашены; те, что обитают на коре или на земле – серые или буроватые с узором из пятен. У ряда видов, обитающих на цветах, имеется по несколько цветовых морф. Специализированные цветочные формы могут менять окраску в зависимости от цвета бутона, отмечены вариации от белого до желтого, зеленоватого, интенсивно розового и пр. Половой диморфизм хорошо выражен: самцы меньших размеров и окрашены менее интенсивно. Для пауков-крабов характерна высокая токсичность яда, что позволяет почти мгновенно обездвиживать пчел, шмелей, размер которых в несколько раз превышает размер самого паука, но для человека они не опасны. Пауки-бокоходы распространены всесветно, в мировой фауне 170 родов, более 2000 видов.



А Б

Рис. 3.42. Пауки-крабы: А – *Heriaeus* sp.; Б – *Heriaeus melloteei* Simon, 1886 (Wikimedia Commons)

Химический состав и механизм действия яда. Скрининг большого числа образцов яда пауков сем. Thomisidae, проведенный в ИБХ РАН, показал, что наиболее выраженным ингибирующим эффектом обладают яды двух видов: *Heriaeus melloteei* и *Misumena vatia.* Поскольку природными жертвами пауков являются насекомые, была оценена инсектицидная активность этих ядов. Показано, что яд *H. melloteei* в дозе ≥ 15 мг/кг вызывал немедленный паралич и смерть личинок мясной мухи *Sarcophaga carnaria.* Такая величина минимальной эффективной дозы говорит о присутствии инсектицидных компонентов в яде этих пауков. Поэтому для дальнейшей работы был выбран яд *H. melloteei* как наиболее активный (Никольский и др., 2009). В результате проведенных исследований были выделены блокаторы Na^+-каналов, получившие название Hm-1, 2 и 3

(табл. 3.16). Измеренные средние молекулярные массы токсинов составили 4171.9 (Hm-1), 4555.3 (Hm-2) и 3907.7 Да (Hm-3).

Таблица 3.16

Аминокислотные последовательности блокаторов Na^+-каналов из яда паука *Heriaeus melloteei (Никольский и др., 2009)**

Токсин	Аминокислотная последовательность	Длина, а.о.
	1 10 20 30	
Hm-1	GCIPYGKTCEFWSGPWCCAGK-CKLNVWSMTLSCTRNF-NH_2	37
Hm-2	GCIPSFGECAWFSGESCCTGI-CKWVFFTSKFMCRRVWGKD-OH	40
Hm-3	GCIAKNKECAWFSGEWCCGALSCKYSIKRNLKICV-OH	35

* Жирным шрифтом выделены остатки глутаминовой кислоты и метионина, остатки цистеина выделены затемнением. Разрывы внесены для оптимизации сравнения последовательностей.

Все выделенные полипептиды содержат по 35–40 а.о., шесть из которых являются остатками цистеина, образующими три внутримолекулярные дисульфидные связи (рис. 3.43). Расположение остатков цистеина в аминокислотной последовательности позволяет предположить формирование у найденных молекул пространственной укладки типа «цистинового узла», характерной для многих других пептидных токсинов пауков.



Рис. 3.43. Локализация дисульфидных связей в молекуле токсина Hm-3 из яда паука *Heriaeus melloteei* (Berkut et al., 2015)

При анализе первичной структуры Hm-2 и 3 установлено наличие 46% идентичных остатков, но не обнаружено ни одной сходной последовательности в базе данных UniProt (http://www.uniprot.org/). Для Hm-1 обнаружена низкая степень сходства с уже известными пептидами агеленином и μ-агатоксином 2, выделенными из яда пауков и активными в отношении потенциал-зависимых Ca^{2+}- и Na^+-каналов соответственно. Отсутствие значимого сходства с другими токсинами позволяет считать, что эти токсины можно рассматривать как новую структурную группу блокаторов Na^+-каналов.

Предполагается, что Hm-1 и 2 взаимодействуют с теми же областями канала, что и классические блокаторы тетродотоксин и сакситоксин (так называемым сайтом 1), или близкими к ним. Hm-1 и 2 не проявляют выраженной специфичности в отношении различных изоформ Na^+-каналов. Hm-3, несмотря на значительное сходство по аминокислотной последовательности с Hm-2 (46% идентичных остатков), характеризуется иным механизмом действия. Hm-3, по-видимому, связывается с сайтом 4. Стоит отметить, что классическими модуляторами Na^+-каналов, действующими через сайт 4, являются β-токсины скорпионов. Характер их действия, однако, отличается: процесс активации не ингибируется, а, напротив, облегчается.

Таким образом, из яда паука *Heriaeus melloteei* получены три полипептида (Hm-1–3), относящиеся к новым группам блокаторов Na^+-каналов млекопитающих и насекомых. Эти полипептиды длиной 35–40 остатков содержат по 6 остатков цистеина, образующих 3 внутримолекулярные дисульфидные связи. Согласно полученным данным, Hm-1 и 2 являются поровыми блокаторами, а Hm-3 – ингибитором активации каналов (Никольский, 2012).

* * *

Подведем краткий итог рассмотрению химической природы и механизмов токсического действия яда пауков. Яд 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. 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 пауков, что позволяет скорректировать выбор лекарственных средств. Познание строения и механизмов действия компонентов яда пауков открывает интересные перспективы их использования в фундаментальных исследованиях и с практическими целями. Обнаруженные в ядах пауков полипептиды являются как поровыми блокаторами, так и модуляторами различных стадий работы каналов – активации и инактивации. Высокая селективность взаимодействия нейротоксинов уже сегодня применяется для изучения структурно-функциональной молекулярной организации биомембран, ионных каналов, процессов синаптической передачи и других физиологических функций. Эти исследования могут оказаться полезными при разработке средств борьбы с дисфункцией ионных каналов – «каналопатии» – актуального направления в современной медицине. Антимикробная активность цитолитических полипептидов позволяет рассматривать их как новое перспективное поколение антибиотиков. Кроме того, некоторые из найденных инсектотоксинов проявляют высокую специфичность в отношении насекомых и могут быть использованы как основа для разработки эффективных и безопасных биоинсектицидов.

3.3. НАДОТРЯД ПАРАЗИТИФОРМНЫЕ КЛЕЩИ (Parasitiformes)

Паразитиформные клещи (Parasitiformes) – надотряд паукообразных из подкласса клещей (Acari) класса паукообразных (Arachnida). Клещи больше известны как переносчики самых различных заболеваний человека и позвоночных животных, в том числе клещевого энцефалита, болезни Лайма и других, что связано с питанием кровью нередко большого круга хозяев. 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.



Рис. 3.44. Собачий клещ *Ixodes ricinus* (Wikimedia Commons)

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 бывшего 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 Ornithodorus, относящихся к сем. Argasidae. Аргазиды распространены в странах с сухим и жарким климатом. В сопредельных с Россией территориях они характерны для Средней Азин и Закавказья, где зарегистрированы около 20 их видов. В отличие от иксодид, являющихся, в основном, пастбищными паразитами и подстерегающих свою добычу в открытой природе, аргазиды – преимущественно убежищные формы, обживающие гроты, трещины в скалах, пустующие норы животных, постройки человека, где влажность достаточно высокая. Аргазиды отличаются от иксодид (вместе с которыми относятся к надсемейству Ixodoidea) отсутствием на теле щитков; ротовые органы у них спрятаны под передним краем тела, большинство аргазид имеют широкий круг хозяев от рептилий до человека.

Длина клещей обычно составляет 0.2–0.4 мм, очень редко может достигать 3 мм. Туловище цельное или разделено на две части, которые не соответствуют головогруди и брюшку пауков, – граница проходит несколько ближе к передней части тела (рис. 3.44).

Обычно имеется 6 пар придатков, из которых 4 задних пары у большинства взрослых особей – ноги (личинки, как правило, шестиногие). Членики ног: тазик, вертлуг, бедро, колено, голень и лапка. Лапка (концевой членик) обычно вооружена коготками и стебельчатыми присосками. Самая передняя пара придатков – хелицеры, они клешневидные (грызущие) или образуют колюще-режущие ротовые структуры. Вторая пара – педипальпы, также входящие в комплекс ротовых органов. У самых примитивных клещей они свободные, но в типичном случае

срастаются основаниями и вместе с хелицерами и некоторыми другими частями тела образуют «головку», подвижно причлененную к туловищу. Свободные концы педипальп служат щупиками или хватательными приспособлениями. Обычно имеются 4 простых глазка. У представителей некоторых семейств тело мягкое, с кожистыми хитиновыми покровами, у других оно защищено твердыми щитками или панцирем. Лишь относительно небольшое число видов относится к паразитам или переносчикам заболеваний человека, но и непаразитические формы часто вызывают раздражение кожи. Большинство видов – свободноживущие сапрофаги или хищники. Питаясь разлагающейся органикой, они, подобно земляным червям, играют важную роль в образовании почвенного гумуса. Некоторые клещи питаются соком культурных растений и относятся к вредителям сельского хозяйства.

У представителей надсемейства Argasidae встречается явление омовампиризма, когда голодная особь нападает на сытого «собрата» и питается выпитой им кровью, причем клещи-доноры остаются живыми.

Ядовитый аппарат. Колющий хоботок иксодового клеща (рис. 3.45) 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, загибающиеся 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 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. 3.45В). 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.

Картина отравления. Изучение реакций тканей кожи в месте укуса клещами *I. ricinus* и *Hyalomma* показало, что слюна клещей обладает ядовитыми свойствами. В сочетании с механическим действием ротовых органов слюна клеща вызы-

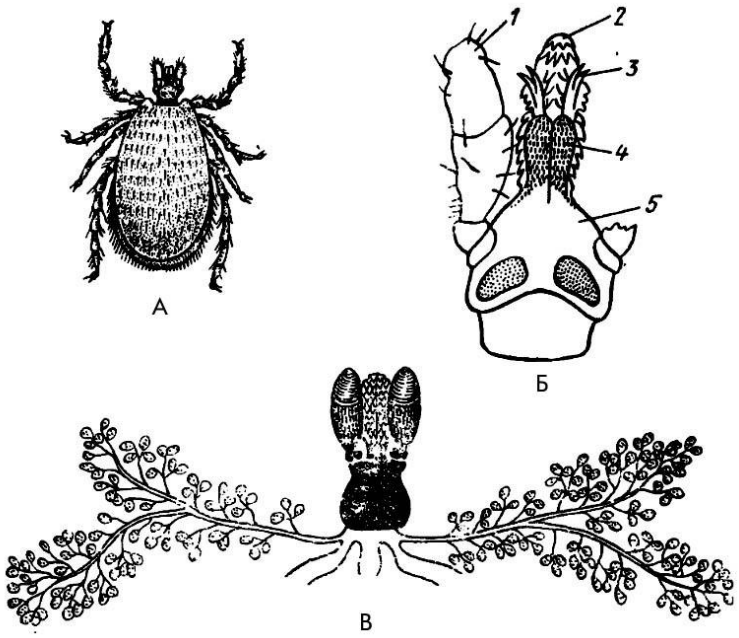


Рис. 3.45. Собачий клещ *Ixodes ricinus.* А – внешний вид; Б – хоботок самки: 1 – пальпы, 2 – гипостом, 3 – конечный членик хелицеры, 4 – футляр хелицер, 5 – воротничок хоботка; В – слюнные железы (Орлов, Гелашвили, 1985)

вает некроз эпидермиса. В месте укуса наблюдаются 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 эксудатом, 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, 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 яда. 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 (массой 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 40000–60000 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 температура-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 нотексином.

По-видимому, токсин *I. holocyclus* действует пресинаптически, разобщая процесс деполяризации 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, Rhipicephalu severtsi)* токсические вещества вызывали 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 ~ 10000, 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, геморрагия, лейкостаз. В мозговой ткани и оболочках отмечены петехиальные кровоизлияния.

Выделенный токсин обладал свойствами ингибитора протеаз, его константа ингибирования по отношению к трипсину составила $1.6 \cdot 10^{-6}$ 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, анемон, в слюнных железах аргасового клеща *Ornithodoruss avignyi.* 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 протеиназ микроорганизмов.

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

3.4. ОТРЯД ПЕРЕПОНЧАТОКРЫЛЫЕ (Hymenoptera)

С отряда Перепончатокрылые (Hymenoptera) – одного из крупнейших и наиболее развитых в эволюционном плане отрядов класса насекомых – мы начинаем рассмотрение ядовитых представителей этого класса, и поэтому целесообразным представляется предпослать краткую характеристику насекомых в целом.

Класс Насекомые (Insecta Linnaeus, 1758) входит в надкласс шестиногие (Hexapoda), подтип трахейнодышащие (Tracheata), тип членистоногие (Arthropoda). Название группы происходит от глагола «сечь» (насекать) и представляет собой кальку с французского «insecte» (латинского insectum, ср. греческое ἔντομον с тем же значением), означающего «животное с насечками». Тело насекомых покрыто хитинизированной кутикулой, образующей экзоскелет, и состоит из трех отделов: головы, груди и брюшка. Во многих группах насекомых второй и третий сегменты груди несут по паре крыльев. У насекомых три пары ног, которые крепятся на грудном отделе. По состоянию на 2013 год описан 1070781 вид насекомых, включая 17203 ископаемых вида. Оценка общей истинной численности насекомых находится в промежутке от примерно 2 млн до около 8 млн видов. Ежегодно описываются не менее 7000–7500 новых видов. Среди четырех десятков современных и вымерших отрядов выделяются 5 крупнейших: Жесткокрылые (Coleoptera, 392415 видов), Двукрылые (Diptera, 160591 видов), Чешуекрылые (Lepidóptera, 158570 видов), Перепончатокрылые (Hymenoptera, 155517 видов) и Полужесткокрылые (Hemiptera, 104165 видов). 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 интересовать ядовитые насекомые, вырабатываемые ими яды и характер воздействия этих ядов на биообъекты. Некоторые из ядов насекомых имеют давнюю историю изучения (пчелиный яд), другие стали предметом пристального внимания только в последнее время. 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 Перепончатокрылых (Hymenoptera), тогда как виды с «пищеварительными» ядами можно встретить среди двукрылых (Diptera), полужесткокрылых (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, то есть аккумулирующие в своем организме экзогенные яды. Наконец, у жуков (Coleoptera) представлены как пассивно-ядовитые формы,

так и виды, способные выпрыскивать ядовитые вещества, но лишенные ранящего аппарата. Для удобства изложения материала в этой главе рассмотрим жалоносных представителей отряда Hymenoptera, к которым традиционно относят ос, пчел и муравьев.

Отряд Перепончатокрылые (Hymenoptera) включает более 155 тысяч видов (вероятно до 300000 видов) из 9100 родов, в том числе общественных насекомых (муравьев, ос, пчел, шмелей). К отличительным признакам этого отряда можно отнести следующие: из двух пар перепончатых крыльев задние меньше передних, крылья с редкой сетью жилок, редко без жилок (есть и бескрылые формы), на переднем крае заднего крыла расположен ряд крючковидных зацепок, входящих в соответствующую им складку на заднем крае переднего крыла, грызущие и лижущие или только грызущие ротовые органы и полное превращение. Размер варьирует от 0.2 до 135 мм (наездники с яйцекладом), но обычно менее 20 мм. Все перепончатокрылые делятся на два подотряда: Стебельчатобрюхие (Apocrita) и Сидячебрюхие (Symphyta). Из 155 тысяч видов мировой фауны в Палеарктике встречаются около 40000 видов, а в России – около 15000. Крупнейшие по числу описанных видов надсемейства: Ichneumonoidea (более 30000 видов), Apoidea (около 30000), Chalcidoidea (более 20000), Vespoidea (около 20000), Formicoidea (более 12000 видов).

Ядовитые перепончатокрылые относятся к подотряду Стебельчатобрюхих (Apocrita), включающему много надсемейств, в том числе ихиневмоноидных наездников (Ichneumonoidea), ос (Vespoidea), пчел (Apoidea), муравьев (Formicoidea). По своим токсинологическим характеристикам эта группа насекомых весьма разнородна и включает в себя как высокотоксичные, так и относительно малоядовитые виды (табл. 3.17). Принимая во внимание, что общественные перепончатокрылые могут оказывать массовые ужаления человека, представляет интерес теоретическая оценка возможности летального исхода в зависимости от количества ужалений (табл. 3.18). Подчеркнем, что речь идет о резорбтивном (общетоксическом действии ядов), без учета аллергической компоненты. В целом, ядовитые (жалоносные перепончатокрылые) представляют не меньшую эпидемиологическую опасность, чем змеи и пауки, традиционно считающиеся ядовитыми животными.

Таблица 3.17

Сравнительная токсичность яда перепончатокрылых для мышей (Schmidt et al., 1980)

Виды	DL_{50}, мг/кг	Виды	DL_{50}, мг/кг
Pogonomyrmex comanche	0.25	*Bombus impatiens*	7.2
P. badius	0.42	*Paravespula maculifrons*	9.0
P. rugosus	0.47	*Eciton burehelli*	10
P. barbatus	0.62	*Paravespula flavopilosa*	15
Ectaiomma tuberculatum	1.7	*Xylocopa virginica*	22
Vespa orientalis	2	*Polybia chrysothorax*	32
Apis mellifera	3.5	*Dinoponera gigantea*	38
Vespula squamosa	3.5	*Dolichovespula maculata*	50
Myrmecia pyriformis	5.0	*Apoica pallens*	59
Paraponera clavata	6.0	*Myrmica ruginodis*	50–60
Ectatomma quadridens	6.5	*Dasymutilla klugii*	71
Polistes infuscatus	6.6	*Paravespula germanica*	117.5

Таблица 3.18

Количество ужалений ядовитыми перепончатокрылыми, соответствующее смертельной дозе* для человека (Schmidt, 1983)

Вид	Тривиальное название	DL_{50}, мг/кг для мышей	Количество яда (мг), продуцируемое насекомым	Количество ужалений, эквивалентное смертельной дозе для человека
Vespa mandarina	Гигантский шершень	4.6	1.4	164
Pogonomyrmex rugosus	Красный муравей-жнец	0.47	0.029	810
Polistes comanche havajo	Бумажная оса	5.0	0.20	1250
Vespula squamosa	Южная желтожилетная оса	3.5	0.01	1750
Apis mellifere	Медоносная пчела	3.5	0.05	3500
Bombus impatiens	Восточный обычный шмель	7.2	0.08	4500
Dolichovespula maculata	Пятнистая оса	50.0	0.38	6600
Paravespula maculifrons	Восточная желтожилетная оса	9.0	0.06	7500
Dasymutilla klugii	Оса-немка (бархатный муравей)	71.0	0.42	8500

* Количество яда, соответствующее средней летальной дозе для человека массой 50 кг, при условии, что чувствительность мышей и человека к яду одинакова.

3.4.1. Надсемейство Ихневмоноидные наездники (Ichneumonoidea)

Ихневмоноидные наездники (Ichneumonoidea) – надсемейство паразитических насекомых, относящееся к инфраотряду Parasitica, подотряд Стебельчатобрюхие (Apocrita) отряда Перепончатокрылые (Heminoptera). Это одиночные, в большинстве случаев паразитические насекомые. Личинки паразитируют на других насекомых, которые, в конечном счете, погибают[75]. Внешний вид насекомых чрезвычайно разнообразен. Размеры варьируют от 3 мм до 13 см. По данным на 2004 год в надсемействе Ichneumonoidea были описаны 63416 таксонов (подвидов, видов, подродов, родов, триб и подсемейств). Все они распределяются по двум главным

[75] «Я не могу убедить себя, что благой и всемогущий Бог мог умышленно создать наездников-ихневмонид с явным намерением, чтобы они питались внутри тела живых гусениц» (из письма Ч. Дарвина (1860 г.) А. Грей).

семействам: Braconidae с 48 подсемействами и 17605 валидными видами и Ichneumonidae с 40 подсемействами и 23331 валидными видами. Большинство наездников паразитирует (паразитоиды)[76] на других беспозвоночных, в основном насекомых, откладывая в них свои яйца (эндопаразитизм). Реже наездники являются эктопаразитами, откладывающими 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.

Следует отметить симбиоз наездников, как паразитоидов насекомых, и их жертв – тлей с вирусами. Известно, что многие наездники при заражении насекомых вводят в тела своих жертв «вирусоподобные частицы», способствующие подавлению защитных реакций хозяина, что облегчает развитие личинки паразитоида. Эти частицы, или как их называют поли-ДНК-вирусы (PDV), не содержат специфических вирусных генов и синтезируются в организме наездника. Гены, отвечающие за формирование таких частиц, были приобретены паразитоидами от настоящего вируса, который около 100 миллионов лет назад встроился в геном наездника. Известно, что существуют две группы PDV, приуроченные к двум семействам наездников: браконидам (браковирусы) и ихневмонидам (ихновирусы). Если природу вируса, встроившегося в геном наездников сем. Braconidae, удалось установить в процессе исследования (вирусы группы нудивирусов), то относительно сем. Ichneumonidae этот вопрос пока остается открытым. Кроме того, обнаружен тройной симбиоз тли, бактерии и вируса-бактериофага APSE, способствующего защите насекомого (тли) от его паразитоида (наездника). Интересным является тот факт, что бактериофаг участвует в регулировании мутуалистических (взаимовыгодных) отношений между симбиотическими бактериями и их хозяевами.

Бракониды (Braconidae). Представители этого семейства встречаются повсеместно; как минимум три вида браконид распространены по всему земному шару и являются или паразитами вредителей запасов – *Bracon hebetor* Say и *Apanteles carpatus* Say, или паразитами взрослых жуков-коровок *Dinocampus coccinellae* Schr. Бракониды – мелкие и средние насекомые, большинство видов имеют размер около 1 см (от 2–5 мм до 10–15), в тропиках до 25 мм. Брюшко удлиненное и может быть искривлено и сегментировано, самки многих видов имеют очень длинный яйцеклад (рис. 3.46).

Крылья – с развитым жилкованием и наличием в переднем крыле склеротизованной птеростигмы. Выделяют две группы браконид: эктопаразиты (Braconinae и Doryctinae) и эндопаразиты (большинство других подсемейств), отличающиеся и по биологии, и по строению личинок. Большинство видов – это паразитоиды жуков (Coleoptera), двукрылых (Diptera) и чешуекрылых (Lepidoptera), которым отдают заметное преимущество, но также есть паразиты гемиметаболических (с неполным развитием) насекомых, таких как тли (Heteroptera или Embiidina).

[76] Паразитоид – организм, который проводит значительную часть своей жизни (в личиночной стадии), проживая на или внутри своего единственного хозяина, которого он постепенно убивает в процессе поедания. Паразитоидов делят на идиобионтов (idiobiont), которые в итоге убивают хозяина (жертву) и почти без исключения живут вне хозяина, и койнобионтов (koinobiont), которые позволяют хозяину продолжать его развитие и часто не убивают вплоть до окукливания или стадии имаго.



Рис. 3.46. Представитель браконид *Atanycolus* sp. (Wikimedia Commons)

Известен паразитизм и на взрослых насекомых (особенно из отрядов Hemiptera и Coleoptera), а представители двух подсемейств образуют галлы растений (Mesostoinae и Doryctinae). 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).

Настоящие наездники, или наездники-ихневмониды (Ichneumonidae). Одно из крупнейших и наименее изученных семейств насекомых, общая численность видов данного семейства, по некоторым оценкам, может составлять до 100 тысяч. В фауне России это самое крупное по числу видов семейство насекомых, включающее, например, только в одной европейской части РФ до 5000 видов. Фауна бывшего СССР оценивалась более чем в 8 тысяч видов ихневмонид. В Великобритании около 1500 видов и 350 родов. В Северной Америке известны около 8000 видов, что больше, чем из какого-либо другого семейства перепончатокрылых насекомых. На стадии личинки – паразиты личинок и куколок многих групп насекомых, в том числе сельскохозяйственных вредителей. Большинство видов полезны, так как связаны в своем развитии с вредителями сельского и лесного хозяйства. В хранилищах полезны виды *Bracon hebetor* Say и *Apanteles carpatus* Say, которые являются паразитами вредителей запасов зерна, сухофруктов и тканей. Вид *Spathius exarator* L. – паразит мебельных точильщиков. Члены семейства Ichneumonidae часто крупнее, чем Braconidae, и различаются, прежде всего, деталями жилкования крыльев. Брюшко сильно удлиненное и может быть искривлено и сегментировано, самки многих видов (особенно рода Megarhyssa) имеют очень длинный яйцеклад (рис. 3.47).



Рис. 3.47. Самка наездника рогохвоста большого *Rhyssa persuasoria* во время откладки яиц (Wikimedia Commons)

Обычными хозяевами ихневмонид являются чешуекрылые, перепончатокрылые (пилильщики, осы, наездники, муравьи), двукрылые, жуки, реже сетчатокрылые, верблюдки, ручейники. Есть виды, паразитирующие на пауках и ложноскорпионах. Некоторые ихневмониды заражают других ихневмонид, браконид и тахин, выступая в роли вторичных паразитов. В отличие от браконид, ихневмониды никогда не паразитируют во взрослых насекомых и в нимфах насекомых с неполным превращением. Ихневмониды также никогда не паразитируют в яйцах насекомых. В тех случаях, когда ихневмониды заражают яйцо (некоторые *Ctenopelmatinae, Diplazontinae, Collyria*), их личинки заканчивает развитие в личинке или куколке хозяина. Взрослые ихневмониды – большей частью крылатые свободно живущие насекомые. Как привило, ихневмонид можно встретить на цветках растений, особенно на цветках с откр тыми нектарниками, где они питаются нектаром и пыльцой. Наездники нуждаются в ежедневном потреблении воды, в связи с чем они обильнее селятся близ водоемов, в местностях с регулярным выпадением осадков или росы. Многие виды ведут сумеречный или ночной образ жизни. Продолжительность жизни взрослых наездников 1–2 месяца. Некоторые ихневмониды зимуют на стадии имаго, что удлиняет жизнь взрослых особей этих видов до 10 месяцев. Зимовка на стадии имаго свойственна прежде всего наездникам подсемейств *Ichneumoninae*, а также *Cryptinae*, некоторым *Pimplinae* и *Orthocentrinae*.

Ядовитый аппарат наездников. Строение ядовитого аппарата рассмотрим на примере яйцеклада браконид (Braconidae) (рис. 3.48, 3.49). Две сочлененные головки первой яйцекладной пластины Lam_1 соединены одна *a* с тергитом IX, а другая *b* со второй пластиной Lam_2. От первой пластины начинается эластичный стержень Rh_1 первой створки Val_1, который идет вначале вперед, а затем загибается назад. Брюшной край створки может быть зазубрен на конце. Вторая яйцекладная пластина Lam_2 довольно велика, она сочленена с нижней головкой пер-

вой пластины *b*. От ее переднего края отходят вторые створки Val_2, а от заднего – третьи Val_3. Вторые вздуты у основания Bulb и слиты в непарную створку Val_2. Их упругие стержни Rh_2 расходятся в стороны своими основаниями – признак, характерный для Hymenoptera (на рис. 3.48 не показано). Третьи створки Val_3 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. Туда же впадает и проток щелочной железы.

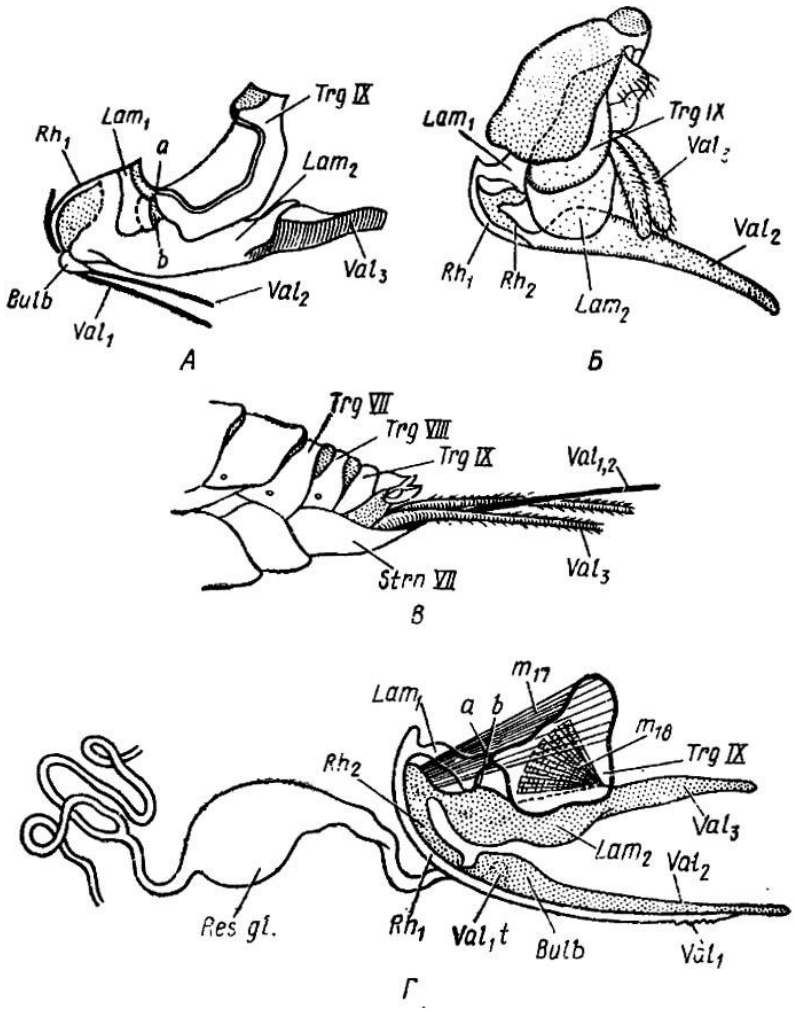


Рис. 3.48. Строение жалящего аппарата перепончатокрылых (по Б.Н. Шванвичу, 1949): А – бракониды; Б – осы; В – конец брюшка наездника; Г – пчелиные; Lam_1 – треугольная пластинка, Trglx – квадратная пластинка, Lam_2 – продолговатая пластинка, Val_1 – колющая щетинка, Rh_1– дуга колющей щетинки, Val_2 – стилет салазок, Val_1t – поперечный отросток, Rh_2 – дуга салазок, Bulb – луковица салазок, Res. g1. – резервуар кислой (парной) железы; при сокращении мышцы m_{18} конец створки Val_1 втянут, при сокращении m_{17} – выдвигается

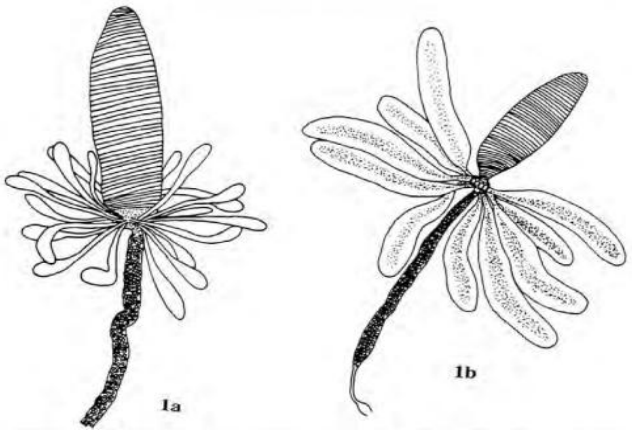


Рис. 3.49. Резервуар, проток и ядовитая железа браконид: 1a – *Bracon (Rostobracon) urinator*; 1b – *Bracon (Glabrobracon) anthracinis* (Peydró et al., 1996)

Химический состав и механизмы действия яда. Наиболее полно изучен яд *Microbracon* sp., паразитирующих на гололетаболических насекомых, представленных, в основном, чешуекрылыми. Ужаление *M. hebetor* и *M. gelechiae* вызывает полный и длительный паралич, наступающий уже через 15 мин. Один наездник *M. hebetor* способен парализовать 1698 личинок огневки (*Plodia* sp.) и теоретически в течение своей жизни может продуцировать количество яда, достаточное для обездвиживания 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 чувствительной к яду, чем обычно. Активность яда очень высока; так, для обездвиживания гусеницы огневки пчелиной *Galleria mellonella* достаточно разведения яда $2 \cdot 10^{-8}$ г/мл. Вместе с тем существует и выраженная видовая специфичность в его действии. Так, например, личинка огневки мельничной *Ephestia kuehniella* остается парализованной в течение нескольких недель, тогда как огневка инжирная *E. figulilella* быстро оправляется от действия яда, а личинки огневки кукурузной *Ostrinia nubialis* полностью невосприимчивы к действию яда *M. hebetor*. По сравнению с гусеницами чешуекрылых, рабочие особи медоносной пчелы в 20 раз менее чувствительны к яду *M. hebetor*, домашняя муха (*Musca domestica*) – в 100 раз, нимфы саранчи (*Locusta migratoria*) и личинки жука (*Tenebrio molitor*) – более чем в 100000 раз.

Яд *M. hebetor* вызывает вялый паралич у чувствительных к нему видов насекомых (рис. 3.50).

Активные начала яда – белки с молекулярной массой ~ 41000 (*Microbracon токсин* A, A-MTX) и ~ 57000 (*Microbracon токсин* B, B-MTX), имеющие субъединичную структуру. 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 действу-

ет. Установлено, что яд *M. hebetor* вызывает пресинаптический блок только в возбуждающих нейромышечных синапсах соматической мускулатуры. При этом в больших дозах (применяемых в природе) яд *M. hebetor* вызывает необратимый паралич (рис. 3.51), тогда как малые (экспериментальные) дозы приводят к обратимым эффектам.

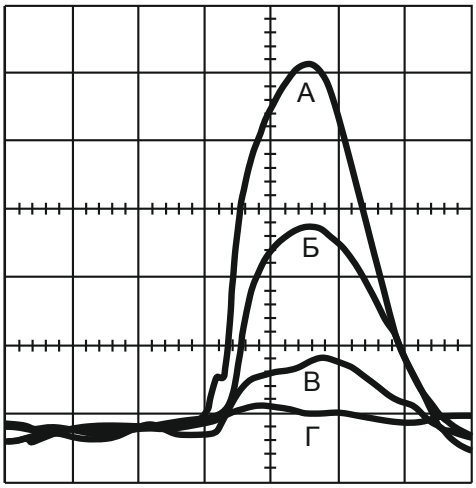


Рис. 3.50. Блокирование ядом *Microbracon hebetor* внеклеточных потенциалов действия мышцы личинки айлантового шелкопряда *Philosamia cynthia*, вызванных стимуляцией брюшной нервной цепочки: А – фон; Б – через 7 мин после добавления яда (эквивалент 4 ядовитых желез); В – через 9 мин; Г – через 15 мин. Калибровка: по амплитуде – 200 мкВ/деление; по времени – 5 мсек/деление (Piek, 1966a)

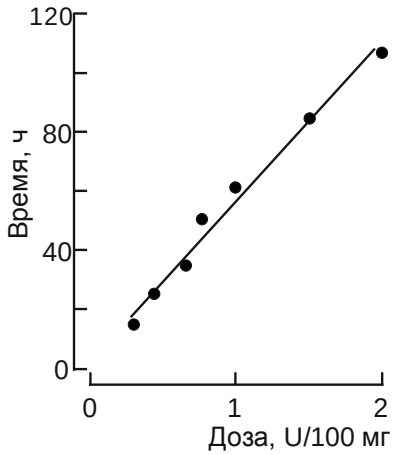


Рис. 3.51. Дозозависимое развитие паралича личинки восковой моли, вызванное токсином *M. hebetor* (B-MTX, M_r 57 кДа). По оси абсцисс отложены дозы в биологических единицах (U) на 100 мг массы личинки. По оси ординат – время 50% восстановления в часах (Piek, 1990)

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. Таким образом, можно считать, что мишенью яда *M. hebetor* является механизм высвобождения медиатора без блокирования входа в нервную терминаль ионов кальция.

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

3.4.2. Семейство Песочные осы (Crabronidae)

Песочные осы (Crabronidae) входят в состав Apoidea – надсемейство жалящих перепончатокрылых насекомых, принадлежащих подотряду Стебельчатобрюхие (Apocrita), инфраотряду Жалящие перепончатокрылые (Aculeata), родственное осам и муравьям. По современной классификации Apoidea объединяют пчел в одну группу (надсемейство) вместе с родственными им сфекоидными осами Sphecidae (сфециды), ранее входившими в состав надсемейства Sphecoidea как часть семейства Роющие осы (Sphecidae) в широком смысле в ранге подсемейства Sphecinae. Теперь они входят в группу сфекоидных ос Spheciformes в составе надсемейства Apoidea. Существуют около 20 тысяч видов пчел и около 10 тысяч видов сфекоидных, или роющих ос группы Spheciformes. Их можно обнаружить на всех континентах, кроме Антарктиды. Общими для пчелиных и сфекоидных ос являются вздутые плечевые бугры переднеспинки, которые удалены от тегул (а если иногда соприкасаются с ними, то тогда задний край переднеспинки прямой), что отличает их от прочих ос.

Насекомые из секции Anthophila этого надсемейства (Apoidea s. str.[77]) приспособились питаться нектаром и пыльцой, используя нектар главным образом в качестве источника энергии, а пыльцу – для получения белков и других питательных веществ. Для этого имеют длинный хоботок, которым они пользуются для высасывания нектара растений. Усики (или антенны, сяжки) состоят из 13 сегментов у самцов и 12 сегментов у самок. Задняя пара крыльев Apoidea по размеру меньше передней. 1-й членик их задних лапок плоский. Волоски тела разветвленные или чешуевидные. Редуцированное число антенномер у самцов – чрезвычайно редкое явление среди надсемейства пчел (Apoidea), у которых самцы почти 99% видов имеют по 13 сегментов. 12-Члениковые усики самцов известны только у некоторых видов. Размер пчел колеблется от 2.1 мм у карликовой пчелы *Trigona minima* до 39 мм у вида *Megachile pluto*, обитающего в Индонезии.

Насекомые (осы) из секции Spheciformes являются, как правило, хищниками, охотящимися за различными насекомыми, или клептопаразитами[78]. Пер-

[77] Sensu stricto (в «узком» смысле) и sensu lato (в широком смысле) – латинские выражения, добавляемые к названию таксона для уточнения его подразумеваемого объема. Обычно они используются, если есть более-менее общепринятые широкая и узкая трактовки объема таксона.

[78] Клептопаразиты извлекают пользу, получая корм или другие объекты (гнездо или гнездовой материал), которые они не могут получить самостоятельно, или экономя время и усилия, требуемые для этого. Однако при этом они рискуют получить отпор от хозяина воруемых ресурсов.

вый членик их задних лапок цилиндрический, не уплощенный. Волоски тела простые, не ветвистые. Имеются исключения из общего правила: опылители (пчелы) – хищники (осы). Например, обнаруженная на Шри-Ланке песочная оса *Krombeinictus nordenae* Leclercq выкармливает своих личинок цветочной пыльцой, как и пчелы.

Хищные одиночные осы, выкармливающие свое потомство парализованными (реже убитыми) насекомыми и пауками. Еще в классических работах Ж. Дюфура (1780–1865) и А. Фабра (1823–1910) 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 гусеницу 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, только одним ударом, но наносит его в надглоточный ганглий, парализуя, таким образом, ЦНС медоносносной 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-птицеедов – осы *Pepsis femoratus.* Охота на таких крупных и сильных членистоногих требует совершенствования жалящего аппарата. У ос строение жала отлично от наездников и обнаруживает большое сходство с жалом пчелиных (рис. 3.48). 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 – кислая и щелочная.

Crabronidae (краброниды) включают около 200 родов и около 8800 видов. Гнездятся в земле. Охотятся на насекомых, которых убивают или парализуют, после чего переносят в гнездо, где кормят ими своих личинок. В некоторых трибах и подсемействах наблюдается пищевая специализация. Представители подсемейства Pemphredoninae известны как «охотники на тлей». Большинство видов трибы Gorytini охотятся на различных представителей отряда Hemiptera, особенно на цикадовых Auchenorrhyncha. Филант (Philanthus) известен как «пчелиный волк». Триба Nyssonini включает виды-клептопаразиты. Распространены по всему миру, главным образом в тропиках. В Европе около 600 видов.

Характерный представитель – пчелиный волк, или европейский филант (*Philanthus triangulum*). При массовом распространении филант наносит большой ущерб пасекам, так как для того, чтобы выкормить одну личинку филанта, необходимо от четырех до шести пчел. Оса средней величины, самки крупнее самцов. Достигает 8–17 мм в длину. От обычной осы отличается размером головы и ярко-желтой окраской (рис. 3.52).

Дорсальная поверхность промежуточного сегмента сплошь покрыта волосками. Брюшко желтое. Передний край наличника у самки с двумя заметными зубцами. Филант устраивает гнезда в земле на южных оголенных склонах оврагов, откосов и канав, норки уходят вертикально вниз на глубину до 1 м. На усиках



Рис. 3.52. Пчелиный волк (филант) – *Philanthus triangulum*
(Wikimedia Commons)

самки живут и размножаются стрептомицеты, чьи антибиотики в дальнейшем защищают расплод осы от почвенных микроорганизмов. Самцы питаются растительной пищей. Самки охотятся на пчел. Обнаружив насекомое с характерной окраской, самка останавливается с подветренной стороны и, если почувствует запах пчелы, то нападет на нее в полете. Филант наносит пчеле прицельный удар жалом в надглоточный ганглий и парализует ее. После этого самка филанта, приземлившись где-нибудь и прочно обхватив пчелу лапками, надавливает на брюшко пчелы и съедает вытекшую из зобика пчелы каплю нектара (для личинок пчелиного волка нектар ядовит, поскольку они не способны переваривать углеводы и нуждаются в белковой пище). Затем филант относит пчелу в гнездо, где использует для выкармливания личинок. Эта оса обладает поистине удивительной памятью. Она способна находить норку, запоминая расположение разных предметов вокруг нее. Перед тем как улететь, многие осы кружатся над гнездом, запоминая основные вехи на пути к нему. Если пчелиного волка отнести от норки на значительное расстояние, то он вернется к ней самым кратчайшим путем.

Химический состав и механизм действия яда. Исследования яда филанта были начаты в 60-е годы прошлого века. Первые результаты показали, что яд оказывает действие на нейромышечную передачу у насекомых. Известно, что поражающее действие яда максимально при его введении в ганглий, 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 максималь-

ной при введении в ганглий 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 ганглий (или в непосредственной близости от него) является более естественным. Заметим, что некоторые примитивные осы, например бетилиды (Bethylidae), наносят своим жертвам множественные ужаления без определенной системы, поэтому нельзя исключить и периферического действия яда.

Целый яд филанта блокирует как возбуждающие, так и тормозные синапсы насекомых (рис. 3.53). 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. В последнее время было установлено, что под действием яда филанта на 50% блокируется обратный захват глутамата в аминергических синапсах саранчи.

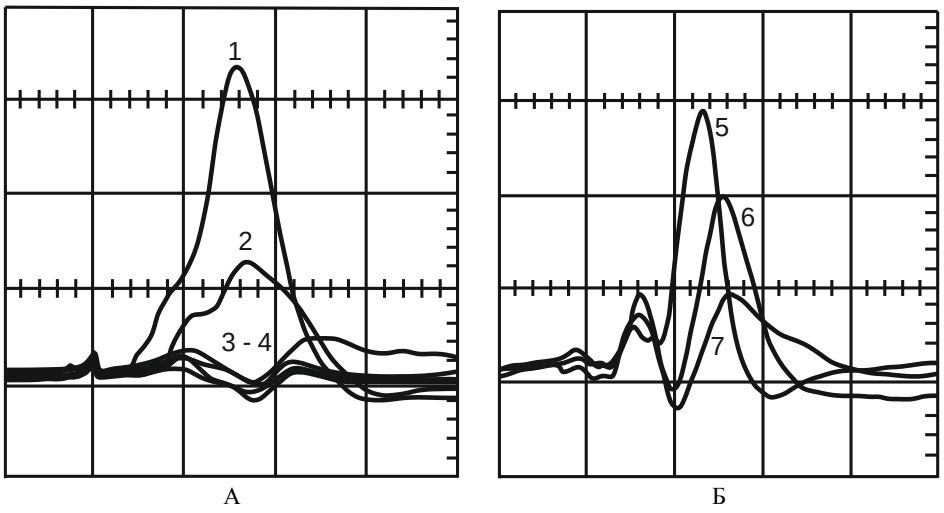


Рис. 3.53. Влияние яда филанта *Philantus triangulum* на нервно-мышечную передачу у саранчи (Piek, 1966b). А – регистрация ПД нерва и мышцы быстрой мышечной системы ноги саранчи: 1 – фон, 2 – через 15 с после инъекции 50 мкл раствора яда, эквивалентного 1 ядовитой железе, 3–6 – через 30 с, 4, 8 и 12 мин соответственно; Б – тот же препарат: 5 – через 35 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

На постсинаптическом уровне целый яд филанта неконкурентно блокирует возбуждающее действие глутамата на нервно-мышечный препарат саранчи. Яд филанта содержит, как минимум, три токсина, два из которых охарактеризованы химически: это δ- и β-филантотоксины, хотя обычно сообщается о четырех токсинах, выделенных из яда филанта, – *филантотоксинах* α, β, γ и δ. Есть сведения, что паралитическим

действием на ЦНС таракана обладает только α-филантотоксин, тогда как три других токсина проявляют периферическое действие. Относительная активность филантотоксинов по некоторым данным такова: β: γ : δ = 1 : 30 : 100.

В настоящее время достаточно подробно изучены два полиаминных токсина, выделенных из яда филанта, которые блокируют глутаматергическую передачу (Stomgaard et al., 1999). Один из них – δ-филантотоксин (δ-PTX), в настоящее время называемый филантотоксин-4.3.3 (PTX-4.3.3)[79], ответственен за описанные выше пре- и постсинаптические эффекты. Второй токсин, названный β-филантотоксином (β-PTX), потенцирует эффекты δ-PTX на интактных рабочих пчелах и является антагонистом ионофоретически вызванных глутаматных потенциалов в мышцах насекомых. Синтетический аналог PTX-4.3.3 проявляет около половины активности природного токсина, что может быть связано с тем, что природный токсин является одним из двух энантиомеров, присутствующих в синтетическом продукте.

δ-*Филантотоксин* (рис. 3.54) имеет молекулярную формулу $C_{23}H_{41}N_5O_3$ и молекулярную массу 435.6 Да.

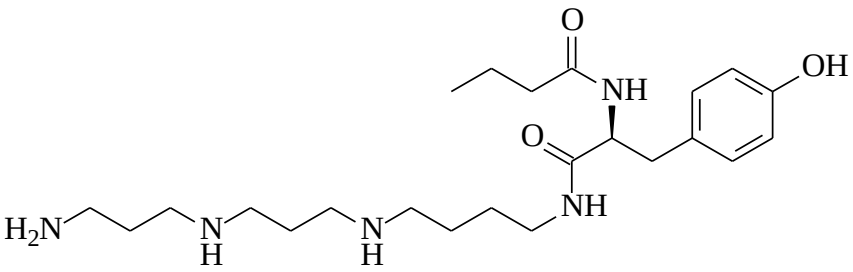


Рис. 3.54. Структура δ-филантотоксина

δ-Филантотоксин блокирует постсинаптическую передачу в возбуждающих синапсах мышцы саранчи и наиболее эффективно воспроизводит постсинаптическое действие целого яда. Он, вероятно, укорачивает время жизни открытых глутаматом ионных каналов субсинаптической мембраны, одновременно увеличивая интервал между последовательными открытиями. Показано, что δ-PTX угнетает ионофоретический потенциал и ток в активированном глутаматном рецепторе. Скорость восстановления после воздействия токсина снижается при пролонгированом применении L-глутамата и повторном ионофоретическом применении этой аминокислоты или повторной нервной стимуляции в присутствии δ-PTX. Эти данные согласуются с представлением о блокировании этим токсином глутаматного канала. Таким образом, предполагается, что δ-PTX на постсинаптическом уровне блокирует открытые ионные каналы глутаматергического рецепторно-ионофорного комплекса и ингибирует обратный захват глутамата. Филантотоксин-4.3.3 и ряд его структурных аналогов влияют на глутаматергическую передачу не только в мышцах насекомых, но и в гиппокампе крысы, а также на холинергическую передачу в ЦНС насекомых. Однако в последнем случае филантотоксины примерно в 100 раз менее активны. Известно, что бесконкурентные антагонисты глутаматных рецепторов, в том числе и филантотоксины, для своего действия требуют предварительного перехода ионного канала рецептора к открытому со-

[79] Для синтетических аналогов часто встречается обозначение филантотоксин-433.

стоянию; после связывания со специфическим участком внутри канала эти вещества механически блокируют прохождение ионов сквозь него. Таким образом, эффект этих антагонистов (кривая «доза – эффект») зависит от степени предварительной активации рецепторов в исследуемой ткани. В свою очередь, реактивация рецепторов после их связывания происходит только под действием агониста, который способен вызвать открытие ионного канала, поэтому восстановление деятельности рецепторов после воздействия таких антагонистов происходит, как правило, медленнее, чем для антагонистов других классов.

Синтетические аналоги филантотоксина-433 (PhTX-433), такие как PhTX-343 (рис. 3.55) обладают неконкурентным антагонизмом в отношении ионотропных рецепторов, включая Ах-рецепторы. Это низкомолекулярные соединения, имеющие гидрофобную группу, соединенную с полиаминным хвостом. При физиологическом pH они имеют сильно положительный заряд, поэтому связываются с поверхностями, несущими анионные группы. Показано, что с Ах-рецептором *Torpedo californica* высокоаффинно могут связываться две молекулы PhTX-343.

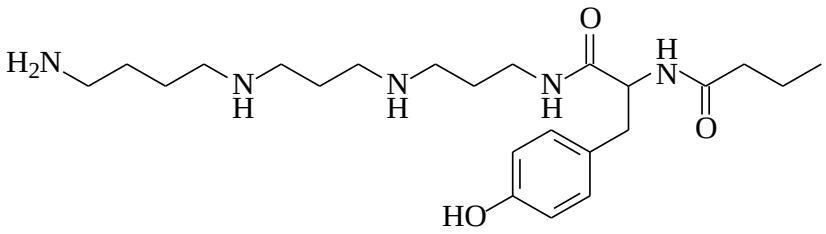


Рис. 3.55. Филинтотоксин PhTX-343 – синететический аналог природного филантотоксина-433

β-*Филантотоксин* является полиаминным блокатором глутаматергической передачи в нервно-мышечной системе насекомых. Масс- и ЯМР- спектральным анализом была установлена его структура (рис. 3.56).

$$NH_2\text{-}(CH_2)_3\text{-}NH\text{-}(CH_2)_4\text{-}CO\text{-}NH\text{-}(CH_2)_4\text{-}CH_3$$

Рис. 3.56. Структура β-филантотоксина (Kits, Piek, 1986)

Токсин тормозит вызванные ионофоретическим подведением глутамата потенциалы, однако его активность составляет около 1% от аналогичной активности δ-PTX. Блокирование β-филантотоксином глутаматных потенциалов в мышцах саранчи является дозозависимым: 50% блокирования наблюдается при концентрации 2 мкг/мл (рис. 3.57). При этом эффект зависел от частоты стимуляции: блок не наблюдался если интервал между стимулами был 30 с или более. Полагают, что блокирующий эффект β-филантотоксина может быть связан с десенситизацией глутаматного рецептора или ее пролонгированием. Имеются противоречивые сведения о взаимодействии β-филантотоксина с лектином конкавалином А, который вызывает десенситизацию[80] глутаматных рецепторов.

[80] Рецептор, подвергнутый длительному воздействию лиганда, значительно уменьшает свою чувствительность – это явление известно как десенситизация.

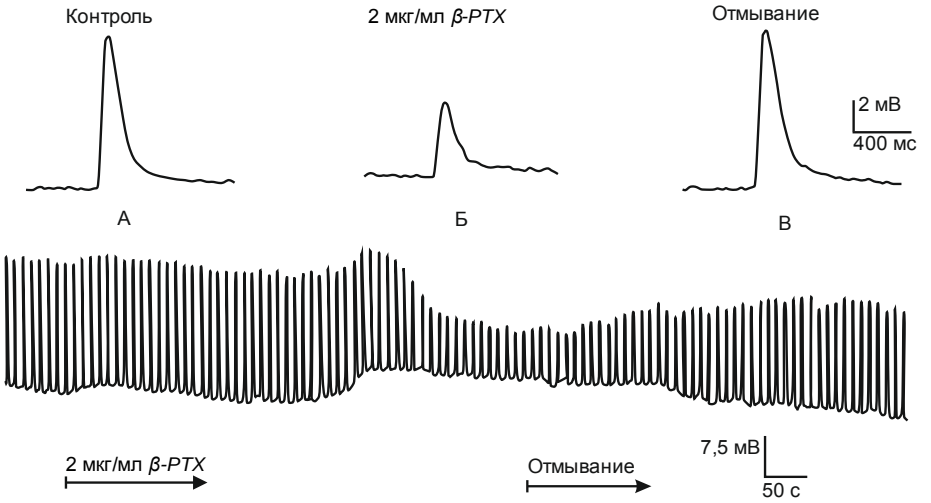


Рис. 3.57. Влияние β-филантотоксина в концентрации 2 мкг/мл на ионофоретически вызванные глутаматные потенциалы в мышце саранчи: А – контроль; Б – уменьшение на 50% амплитуды глутаматного потенциала через 5–8 мин после воздействия β-филантотоксина; В – восстановление после отмывания (Kits, Piek, 1986)

Сравнение фармакологических эффектов δ- и β-PTX показало, что оба токсина угнетают глутаматные потенциалы независимо от предварительной обработки конкавалином А. δ-PTX вызывает неконкурентный блок открытого в результате активации канала, тогда как β-PTX также вызывает неконкурентный блок, но не активированного канала. δ-PTX оказывает небольшой эффект на время открытия канала в постсинаптической мембране. β-PTX вызывает небольшое увеличение времени закрытия канала. β-PTX изменяет кинетику комплекса катионного канала глутаматного рецептора во внесинаптической мембране мышечного волокна саранчи, уменьшая длительность времени открытого состояния каналов. Это объясняет эффект на постсинаптические глутаматные потенциалы, выражающийся в снижении амплитуды и уменьшении постоянной времени. β-PTX усиливает действие δ-PTX. Предположение, что этот синергизм может вызвать торможение восстановления после десенситизации, вызванной β-PTX, представляется обоснованным. Возможно, что β-PTX, уменьшая вероятность открытия канала, может предотвратить вызванное активацией разблокирование каналов, заблокированных δ-PTX, но это нуждается в экспериментальной проверке *in vitro*.

Следует отметить, что подобно токсинам пауков, филантотоксины взаимодействуют с ионными каналами, находящимися в открытом состоянии. Высокие концентрации глутамата, присутствующего в яде филанта, способствуют реализации его блокирующего действия в нейромышечном соединении насекомых. Аналогично, ацетилхолин, также присутствующий в яде филанта, активирует холинергические синапсы ЦНС насекомых и создает предпосылки для их блокирования филантотоксинами.

В отличие от необратимого пресинаптического блокирования, вызываемого кининами, полиаминоподобные токсины пауков и филантотоксины являются обратимыми антагонистами. Тем не менее они рассматриваются как перспективные аналоги инсектицидов и новых нейроактивных лекарственных средств.

В последнее время возрос интерес к филантотоксинам (природным и синтетическим) в связи с актуальностью изучения глутаматергической передачи не только у беспозвоночных, но и у позвоночных, особенно человека. Известно, что основные возбуждающие синапсы в ЦНС позвоночных – глутаматергические. По чувствительности к агонистам в семействе глутаматных ионотропных рецепторов выделяют AMPA, NMDA и каинатные рецепторы[81], которые различаются по функциональным и фармакологическим характеристикам. С момента открытия глутаматергической нейропередачи найдено и синтезировано множество лигандов, взаимодействующих с ионотропными глутаматными рецепторами. Эти соединения являются незаменимыми фармакологическими инструментами для изучения вопросов строения, функционирования и физиологической роли глутаматных рецепторов. С другой стороны, эти вещества могут быть использованы в качестве агентов для коррекции патологических состояний, связанных с нарушением глутаматергической передачи. Особое внимание уделяется неконкурентным антагонистам – блокаторам ионных каналов, способным уменьшать последствия гиперактивации глутаматных рецепторов. Некоторые из них успешно прошли клинические испытания и в настоящее время широко применяются для лечения слабоумия, болезни Паркинсона и в качестве анальгетиков. Однако практическое использование большинства известных блокаторов ионных каналов ограничено или неприемлемо вследствие побочных эффектов, проявляющихся, например, в двигательных и психических расстройствах. Для объяснения причин побочных эффектов и разработки новых безопасных препаратов необходимо детальное понимание строения и функционирования глутаматных рецепторов, а также изучение молекулярных детерминант, обеспечивающих взаимодействие с антагонистами. В этом отношении перспективными являются синтетические производные филантотоксина-433, позволяющие изучить блокирующую активность этих соединений с ограниченной конформационной гибкостью поликатионного «хвоста» и различным строением гидрофобной группировки «головы». Показано, что избирательные каналоблокаторы AMPA-рецепторов имеют вытянутый поликатионный «хвост», в то время как для угнетения NMDA-рецепторов критичным является строение группировки «головы». Самыми активными блокаторами AMPA- и NMDA-рецепторов являются производные филантотоксина-433, имеющие наиболее гибкую длинную полиметиленовую цепь. Строение группировки «головы» молекулы важно в случае блокады NMDA-рецепторов, и оказывает незначительный эффект на блокаду AMPA-рецепторов. Наиболее активными блокаторами AMPA- и NMDA-рецепторов были производные филантотоксина-433 с наибольшим количеством атомов азота, максимальной длиной и гибкостью полиметиленовой цепи. Ограничение конформационной гибкости хвостовой части молекулы путем введения гетероциклов в большинстве случаев сопровождалось потерей активности блокаторов как на AMPA-, так и NMDA-рецепторах. Строение группировки «головы» (ее стерические размеры в пределах изученных соединений) незначительно влияло на активность веществ на AMPA-рецепторах и сильно сказывалось на блокаде NMDA-рецепторов. Это позволяет сделать предположение о различиях в строении вестибюля ионных каналов AMPA- и NMDA-рецепторов. Дальнейшее исследование глутаматных рецепторов с помощью новых гомологи-

[81] Семейство глутаматных рецепторов включает в себя рецепторы, избирательными агонистами которых являются α-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота (AMPA), каинат и N-метил-D-аспартат (NMDA).

ческих рядов токсинов позволит более четко идентифицировать и фармакологически охарактеризовать сайты связывания производных филантотоксина-433 в ионной поре глутаматных рецепторов.

В заключение отметим, что одиночные роющие и дорожные осы не представляют серьезной опасности для человека, их ужаления носят, как правило, случайный характер, например 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.

3.4.3. Семейство Настоящие осы, Складчатокрылые осы (Vespidae)

Настоящие осы, Складчатокрылые осы (Vespidae) – семейство перепончатокрылых насекомых. Ранее складчатокрылые осы подразделялись на три самостоятельных семейства: общественных, или бумажных ос (Vespidae), цветочных ос (Masaridae) и одиночных складчатокрылых ос (Eumenidae). В настоящее время большинство специалистов объединяет всех складчатокрылых ос в единое сем. Vespidae с подсем. Euparagiinae, Masarinae, Eumeninae, Stenogastrinae, Vespinae и Polistinae. В мировой фауне насчитываются более 4800 видов (260 родов, 6 подсемейств), в Палеарктике более 1000 видов, в России около 150 видов из 31 рода. В покое передние крылья настоящих ос складываются вдоль спины. Окраска брюшка часто из чередующихся черных и желтых полос.

Среди настоящих ос есть как одиночно живущие виды, так и формы, ведущие общественный образ жизни (имеющие плодовитых и бесплодных самок-рабочих) и строящие сложные гнезда из бумаги (общественные, или бумажные осы). Подсемейства Polistinae и Vespinae состоят из общественных видов, в то время как Eumeninae, Euparagiinae и Masarinae – это одиночные осы; Stenogastrinae включает разнообразые формы, переходные от одиночных к социальным видам.

Настоящие осы – хищники, питаются (и выкармливают личинок) убитыми насекомыми (одиночные осы) или пыльцой (цветочные осы), некоторые виды питаются также мелкими грызунами, гекконами и мелкими птицами (вероятно падалью).

Бумажные, или общественные осы – монофилетическая группа подсемейств из семейства настоящих ос (Vespidae), представители которых используют для строительства своих гнезд бумагу, которую делают сами, пережевывая и смачивая клейкой слюной волокна древесины. Включает два из пяти подсемейств настоящих ос: Polistinae и Vespinae (в последнее входят и шершни). Второе название – общественные осы – отражает социальный образ жизни, так как все они живут колониями, насчитывающими от нескольких десятков до нескольких сотен и даже тысяч ос. Летом колония состоит из матки, откладывающей яйца, и рабочих ос, выполняющих основные функции по обеспечению жизнедеятельности гнезда: добычу корма для личинок, защиту колонии от врагов. Бумажными осами также называют род Polistes.

Всего насчитывается чуть больше 1000 видов бумажных ос. Распространены по всему свету, в России их около 30 видов, наибольшее же их разнообразие сосредоточено в Юго-Восточной Азии и Южной Америке. Взрослые осы кормятся нектаром цветов, выделениями тлей, соком фруктов. Личинок выкармливают насекомыми – мухами, муравьями, пчелами, гусеницами, предварительно пережевывая их. Материал для строительства гнезд осы добывают преимущественно из

старых деревьев, пней и деревоматериалов, что обусловливает преимущественно серый цвет гнезд. Осы, пятясь назад, соскребают челюстями частички волокон древесины. На соскребаемое место оса предварительно выпускает капельку слюны, которая размягчает древесину. Собрав комочек древесных волокон, оса переносит его к месту строительства гнезда. Здесь комочек повторно пережевывается и обильно смачивается слюной. Далее оса садится на край ячейки гнезда и, прижав комочек к стенке гнезда, пятясь назад раскатывает его в полоску. Затем, взяв полоску краями челюстей, начинает растягивать ее в длину. В дальнейшем такие полоски прикрепляются одна к другой, формируя бумажную стенку. Сооружение гнезда происходит в несколько этапов. Весной самка на выбранной ею основе сооружает так называемый стебелек, на конце которого делает две ячейки. У основания стебелька сооружается внешняя оболочка, постепенно расширяемая и углубляемая, формой напоминающую вначале чашу, а позднее сферу. В сферической оболочке оставляется входное отверстие для осы. Вокруг первой сферической оболочки строится вторая большего размера. Таким образом, происходит увеличение размеров гнезда. Далее возле первых двух ячеек самка сооружает другие, образуя соты. При увеличении числа сот самка убирает внутреннюю защитную оболочку. Чем крупнее разрастается гнездо, тем больше старых защитных оболочек и ячеек внутри него уничтожается. Соты внутри гнезда располагаются горизонтально и заняты ячейками только на одной нижней стороне. Далее с увеличением размеров гнезда увеличивается и число его «этажей». Порой к концу летнего сезона в старых гнездах могут находиться до десятка «этажей». Бумажные осы могут сооружать «многоэтажные» соты, окружая их оболочкой, защищающей потомство от влияния колебаний температуры и влажности. Оболочка гнезда позволяет поддерживать внутри гнезда практически постоянную температуру около 30°С. Главная роль в постройке гнезда все же принадлежит рабочим особям. В гнездах общественных ос может паразитировать целый ряд насекомых: наездники, осы-немки, осы-блестянки, мухи-журчалки. Все они паразитируют на личинках и куколках. Порой встречаются личинки жуков-кожеедов и настоящих мух, которые питаются остатками пищи, шкурками и трупами личинок и имаго ос. Существуют среди бумажных ос также и паразитирующие виды, которые гнезд не строят, и сами паразитируют в гнездах других видов.

Единственный вид шершней, который выносит сухой климат, – это восточный шершень[82] *Vespa orientalis*. Интересно, что пигмент ксантоптерин, присутствующий в светлой полосе брюшка насекомых, поглощает солнечный свет и преобра-

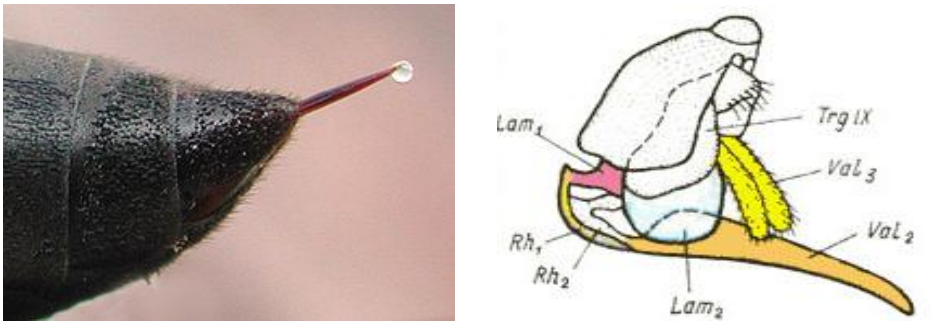
[82]В научной латыни род шершней называется словом Vespa, что и значит «оса», а Vespula (научное название наиболее обычного рода ос) с учетом уменьшительно-ласкательного суффикса должно было бы переводиться как «осишка». Несмотря на довольно четкую систематическую классификацию, в реальной жизни иногда возникает некоторая путаница в различии между шершнями и другими представителями общественных ос, в частности настоящими осами, являющимися членами того же семейства. В целом, однако, настоящие осы мельче шершней и обладают ярко-желтой и черной окраской, тогда как желтый цвет шершней обычно более темный. Некоторых больших ос иногда называют шершнями, в особенности осу пятнистую (*Dolichovespula maculata*), обитающую в Северной Америке. В английском языке ее принято называть шершнем (bald-faced hornet), как и настоящих шершней, несмотря на черный цвет и окраску цвета слоновой кости. Вероятно название шершень используется для этой и некоторых других родственных видов ос в первую очередь из-за их привычки к созданию надземных, а не подземных гнезд (подобно настоящим шершням). В качестве другого примера можно привести австралийского шершня (*Abispa ephippium*), который фактически является одним из видов одиночной осы.

зует его в электричество. Видимо по этой причине эти шершни более активны в солнечные дни. Восточный шершень живет в полусухих субтропиках Азии, на юге Европы, обитает также в Северной Африке и на берегах Аденского залива. Распространен в Южной Европе, в Северной Африке, в Азии. Интродуцирован на Мадагаскар.

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

Ядовитый аппарат. Ядовитая железа, например *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 *V. orientalis* зависит от стадии онтогенеза. Для мышей DL_{50} 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. В поддержании токсичности яда значение имеет наличие белка в пищевом рационе.

У ос строение жала обнаруживает большое сходство с пчелиными (рис. 3.58). Как правило, у ос жало длиннее, саблевидно изогнуто, а у хищных одиночных ос лишено характерных зазубрин. У общественных ос жало может быть зазубрено. Ядовитые железы также представлены кислыми и щелочной.



А Б

Рис. 3.58. Ядовитый аппарат осы: А – жало осы с капелькой яда на кончике (Wikimedia Commons); Б – строение жалящего аппарата осы (обозначения см. рис. 3.48)

Картина отравления. Клинике ужаления осами посвящена обширная литература. Перечень наиболее часто встречающихся клинических признаков ужаления осами приведен в табл. 3.19. 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 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.

Таблица 3.19

Симптомы отравления ядом ос (Баркаган, 1977)

Симптомы	Встречаемость (%)
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
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)	10.3
Боли в эпигастрии	7.4
Судороги	4.4
Непроизвольное мочеиспускание и дефекация	2.8

Американский энтомолог Дж. Шмидт (Schmidt, 1990) предложил шкалу оценки силы ужалений жалящих перепончатокрылых в зависимости от силы действия их яда и испытываемых человеком болевых ощущений – шкалу Шмидта, или шкалу силы ужалений Шмидта (англ. Schmidt Sting Pain Index). По этой четырехбалльной шкале низший 1 балл присвоен одиночным пчелам, прежде всего Halictidae, реагирующим на запах пота человека. Баллом 1.2 оценивается болезненность ужалений огненными муравьями рода Solenopsis и, прежде всего, красным огненным муравьем *Solenopsis invicta*. Ужаления медоносной пчелой и шершенем оцениваются 2 баллами. Высшая степень шкалы силы ужалений 4+ балла присвоена крупным тропическим муравьям *Paraponera clavata*, ужаления которых чрезвычайно болезненны.

Химический состав и механизмы действия яда. Яд ос – сложная химически гетерогенная система, в которой идентифицированы ферменты, токсические 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_2 и B, гиалуронидаза, поли- и дисахаридазы; кислая, нейтральная и щелочная ДНК-азы, протеазы.

Фосфолипазы. Фосфолипаза A_2 из яда среднеазиатского шершня имеет молекулярную массу ~ 16000, в отличие от фосфолипазы A_2 яда пчелы она богаче гидрофобными аминокислотами, что объясняет способность молекулы этого фермента образовывать димеры.

По своей фосфолипазной активности целый яд шершня превосходит другие животные яды. Кроме фосфолипазы A_2, из яда шершня была выделена белковая фракция, специфически катализирующая реакцию гидролиза *l*-лизолецитина, то есть обладающая выраженной лизофосфолипазной активностью[83] и являющаяся

[83] Старое название – фосфолипаза B.

пресинаптическим токсином (*ориентотоксином*) (Туйчибаев и др., 1984), механизм действия которого будет рассмотрен ниже. N-Концевая аминокислотная последовательность карбоксиметилированного образца ориентотоксина, определенная автоматической деградацией по Эдману, была гомологична N-концевой последовательности фосфолипазы A_2 из того же яда, но резко отличалась от аналогичной последовательности известных пресинаптических нейротоксинов из ядов змей. В свою очередь, анализ N-концевой аминокислотной последовательности показал существенные отличия фосфолипазы A_2 из яда шершня и пчелы (рис. 3.59).

Apis mellifera	I-I-Y-P-G-T-L-W-C-G-H-G-N-K-S-
Vespa orientalis	F-N-P-C-P-Y-S-D-D-T-V-K-M-I-I-
Ориентотоксин	F-N-P-C-X-Y-S-D-X-T-V-K-M-I-I-

Рис. 3.59. Сравнение N-концевой последовательности первичной структуры фосфолипазы A_2 из ядов *A. mellifera, V. orientalis и* ориентотоксина

Молекулярная масса ориентотоксина по данным аминокислотного состава равна 18000, молекула состоит из 150–160 аминокислотных остатков, в числе которых 5 остатков цистеина.

Резорбтивные токсические эффекты яда ос. Широкий спектр гидролитических ферментов яда ос обеспечивает его выраженные цитотоксические свойства, наблюдаемые на препаратах скелетной мускулатуры, почек, а также на гепатоцитах, эритроцитах и митохондриях. Так, например, гемолитическая активность яда шершня *V. orientalis* достигает своего максимума на 4–5 сутки стадии имаго. Снижение гемолитического действия яда под влиянием ингибиторов протеаз указывает, что протеазы яда могут усиливать его прямое гемолитическое действие. Следует отметить, что корреляция между гемолитической и летальной активностями ядов отсутствует.

В сублетальных дозах (0.2 DL_{50}) яд шершня вызывает у кошек выраженную и длительную (до 300 мин) гипергликемию. Гипергликемический фактор яда имеет, вероятно, белковую природу, так как плохо диализируется 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 аминов 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 пептидных компонентов яда ос наибольшее значение имеют кининоподобные пептиды, пептиды, дегранулирующие тучные клетки, и нейротоксические полипептиды.

Кинины. Первые кинины были выделены из яда общественных ос *Paravespula vulgaris* в начале 50-х годов. В настоящее время известно целое семейство кини-

нов, имеющих большое структурное сходство с брадикинином или конъюгированных с ним (рис. 3.60).

H_2N-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-$CONH_2$
Брадикинин

H_2N-Ala-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-Ile-Val
Веспакинин X

H_2N-Gly-Arg-Pro-Hyp*-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-Ile-Asp
Веспакинин M

H_2N-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Thr-Pro-Phe-Arg
Полистескинин R-1

H_2N-Ala-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Thr-Pro-Phe-Arg
Полистескинин R-2

Glp-Thr-Asp-Lys-Lys-Lys-Leu-Arg-Gly-Bradykinin
Полистескинин
*Hyp – гидроксипролин.

Рис. 3.60. Первичная структура некоторых кининов из яда ос (Schmidt, 1982)

Брадикинин – нанопептид, образующийся в сыворотке млекопитающих при инкубировании ее с трипсином или обработке змеиными ядами. Он обладает выраженным гипотензивным действием и вызывает сокращение гладкой (не сосудистой) мускулатуры млекопитающих. Брадикинин видимо присутствует в ЦНС млекопитающих. Хотя в ЦНС функции его не ясны, брадикинин считается мозговым нейропептидом. В периферической нервной системе позвоночных брадикин деполяризует нервные клетки в симпатических ганглиях и может вызвать высвобождение катехоламинов из деполяризованных нервных терминалей. Кинины – гипотензивные, алгогенные 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 (рис. 3.61), представляющие собой, соответственно, гептадекапептид и пентадекапептид.

Веспулакинин 1
Carbohydrate 1 Carbohydrate 2
H_2N-Thr-Ala-Thr-Thr-Arg-Arg-Arg-Gly-Bradykinin

Веспулакинин 2
Carbohydrate 1 Carbohydrate 2
H_2N-Thr-Thr-Arg-Arg-Arg-Gly-Bradykinin

Рис. 3.61. Веспулакинины из яда ос

Углеводы соединены, видимо, с остатками треонина в N-концевой части пептида, тогда как его С-концевой фрагмент является брадикинином. Углевод 1 со-

стоит 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 с полистескинином, выделенным из смеси яда ос *Paravespula annularis, P. fuscatus, P. exalamans.* Веспулакинины – мощные гипотензивные агенты, примерно в два раза сильнее брадикинина и так же, как последний, быстро инактивируются в легких. Веспулакинины, по-видимому, первые известные вазоактивные гликопептиды природного происхождения.

Нейротоксические брадикининоподобные пептиды были выделены из яда одиночной осы *Megascolia flavirons,* которая, в частности, охотится на личинок жука-носорога *Oryctes nasicornis*, нанося удары жалом в ганглии, что вообще характерно для жалоносных одиночных ос. Экспериментальное изучение четырех фракций яда *Megascolia flavirons* выявило блокирующее действие на передачу возбуждения в гигантском нейроне шестого брюшного ганглия таракана. Первые из двух изученных фракций содержали кинины: одна фракция – это Тре-6-брадикинин, а другая была представлена Тре-6-брадикинин-Лиз-Ала. Другие две фракции содержали пептиды большей молекулярной массы (7 и 70 кДа соответственно), но не обладали кининоподобными свойствами. Экспериментальное изучение наиболее активного Тре-6-брадикинина показало, что токсин необратимо блокирует синаптическую передачу в ЦНС беспозвоночных на пресинаптическом уровне, возможно уменьшая высвобождение медиатора (рис. 3.62).

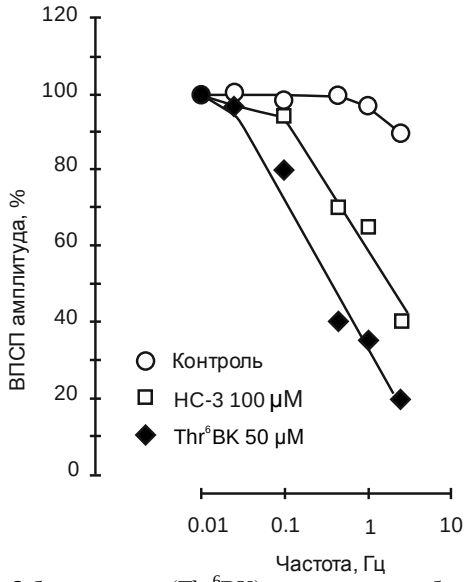


Рис. 3.62. Влияние Тре-6-брадикинина (Thr^6BK) на передачу возбуждения с цервикального нерва на гигантский нейрон таракана в сравнении с эффектом гемихолиния-3[84](HC-3)

Блокирующий эффект (снижение амплитуды ВПСП) усиливался при повышении частоты стимуляции вплоть до полного истощения запасов медиатора. Полагают, что нейротоксические кинины из яда ос и муравьев вызывают в ЦНС насекомых пресинаптический блок холинергической передачи, приводя к необрати-

[84] Блокирует обратный захват холина в холинергическом синапсе.

мому истощению запасов медиатора, вероятно за счет ингибирования обратного захвата холина.

MCD-Пептиды. Пептиды, дегранулирующие тучные клетки (mast cell degranulating peptide) – MCD-пептиды, в яде ос были обнаружены только в 1979 г., тогда как MCD-пептид из пчелиного яда был выделен гораздо раньше – в 1966 г. MCD-Пептиды ос были названы *мастопаран* (из яда *Vespula lewisii)* и *мастопаран* X *(Vespa xanthoptera)* (рис. 3.63).

H_2N-Asn-Leu-Lys-Ala-Leu-Ala-Ala-Leu-Ala-Lus-Lus-Ile-Leu-$CONH_2$
Мастопаран
H_2N-Ile-Asn-Trp-Lys-Gly-Ile-Ala-Ala-Met-Ala-Lys-Lys-Leu-Leu- $CONH_2$
Мастопаран X

Рис. 3.63. Первичная структура мастопаранов из яда ос

Для получения мастопарана было использовано 5000 гомогенизированных ядовитых мешочков ос *V. lewisii.* В концентрации 0.5 мкг/мл мастопаран вызывает дегрануляцию суспензии тучных клеток крысы и высвобождение из них гистамина. Гистаминлибераторное действие мастопарана X сходно с действием его аналога. Мастопараны лишены кининоподобных свойств. В высоких концентрациях мастопараны гемолизируют 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 MCD-пептиды, обнаруженные у ос.

Нейротоксины. В яде некоторых видов ос обнаружены и охарактеризованы нейротоксины. Так, изучение нейротоксина E из яда *Vespa 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 и встречающегося в Приморском крае; его ужаления могут быть смертельными даже для человека. Азиатский гигантский шершень (*Vespa mandarina*) – самый крупный в отряде жалоносных перепончатокрылых насекомых (рис. 3.64). В отличие от ос и пчел, общая длина его тела может достигать почти 5 см при размахе крыльев около 7 см и жале до 6 мм. Это самый крупный шершень из 22-х их видов, известных в мире, и 7-ми видов, обитающих в нашем Приморье. Опасность ужаления этого шершня связана с большим количеством яда (до 20 мг), содержащегося в его ядовитом пузырьке. При ужаление в рану попадает до 2 мг яда, что в 2.5 раза больше, чем при ужаление пчелы. Пострадавшие сравнивают ужаление *Vespa mandarina* с уколом толстой раскаленной иглой.



Рис. 3.64. Гигантский шершень *Vespa mandarina* (Wikimedia Commons)

Мандаротоксин имеет молекулярную массу ~ 20000 с pI 9.1. Молекула термолабильна и обладает основными свойствами, обусловленными большим содержанием в ней остатков лизина. Глюкозамин и галактозамин не были обнаружены в аминокислотном составе. Токсин лишен гемолитической и ферментативной активности и является типичным нейротоксином. В низких дозах он вызывает необратимое снижение амплитуды ВПСП в мионевральном синапсе беспозвоночных без изменения сопротивления постсинаптической мембраны, что указывает на пресинаптический характер его действия. 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.

Исследование нейротоксических свойств *ориентотоксина* (*V. orientalis)* на нервно-мышечном препарате лягушки показало, что этот токсин обладает достаточно сильным блокирующим действием. Начиная от концентрации $1.8 \cdot 10^{-8}$М наблюдается постепенное снижение амплитуды вызванных потенциалов концевой пластинки (рис. 3.65). Способность блокировать как вызванное, так и спонтанное выделение медиатора при действии относительно низких концентраций токсина без фазы усиления процесса секреции отличает ориентотоксин от других известных пресинаптических нейротоксинов, выделенных из ядов различных животных.

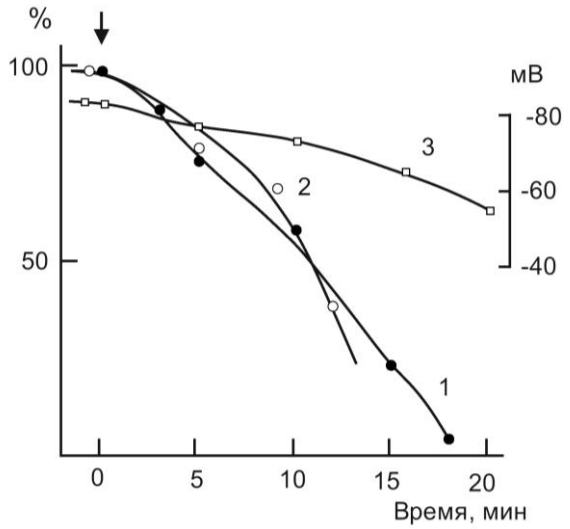


Рис. 3.65. Кинетика пресинаптических изменений в нервно-мышечном препарате лягушки, вызванных действием $1.8 \cdot 10^{-8}$ М ориентотоксина: 1 – квантовый состав потенциалов концевой пластинки; 2 – частота спонтанных миниатюрных потенциалов концевой пластинки; 3 – мембранный потенциал мышечного волокна. Стрелкой указан момент добавления ориентотоксина (Туйчибаев и др., 1984)

При сопоставлении эффектов ориентотоксина и мандаротоксина обнаруживаются некоторые различия в проявлении нейротоксического действия, правда надо иметь в виду, что сравниваемые результаты были получены на разных экспериментальных животных (лягушках и омарах). Во-первых, ориентотоксин активнее мандаротоксина. На пресинаптическом уровне ориентотоксин нарушает процесс

нейросекреции, тогда как мандаротоксин предположительно блокирует Na^+-каналы нервной терминали. Наконец, ориентотоксин, в отличие от мандаротоксина, снижает уровень мембранного потенциала мышечных волокон.

3.4.4. Семейство Пчелы настоящие (Apidae)

Пчелы настоящие (Apidae) – семейство пчел подотряда Стебельчатобрюхие отряда Перепончатокрылые насекомые. Включает около 170 родов и более 5000 видов. К этому семейству относятся одиночные (например пчелы-плотники Xylocopa), общественные (например шмели Bombus и медоносные пчелы Apis), а также паразитические формы. Согласно принятой в настоящее время классификации, к семейству Apidae относятся все длинноязычковые пчелы, кроме тех, что принадлежат к семейству Megachilidae. Самки гнездостроящих видов собирают пыльцу главным образом на волоски, расположенные на задних ногах (у мегахилид собирающий аппарат расположен на нижней поверхности брюшка). Гнезда строят в почве, в древесине или сооружают свободные постройки. Например, шмели могут строить гнезда под сухими листьями, мхом, травой, в норах мышей, в дуплах деревьев и других укрытиях; пчелы-плотники гнездятся в мертвой древесине. Некоторые виды пчел из семейства Apidae ведут сумеречный образ жизни. Пчелы – важнейшие опылители цветковых растений и поставщики пищевого меда. Представители сем. Apidae – это всем известная медоносная пчела, шмели, а также, по новой классификации, – все роды из бывших семейств пчел Anthophoridae (Nomadinae и Xylocopinae) и Ctenoplectridae.

Токсинологические особенности яда настоящих пчел рассмотрим на примере родов Apis и Bombus.

Медоносная пчела (*Apis mellifera*). Яд, вырабатываемый рабочими особями медоносной пчелы *(Apis mellifera*, Linnaeus, 1758), – один из первых объектов зоотоксинологических 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 прошлого столетия. В настоящее время пчелиный яд – один из наиболее подробно изученных объектов зоотоксинологии.

Ядовитый аппарат. Ядовитый аппарат состоит из сложно устроенного 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. Исходные железы имели, по всей видимости, приблизительно равную длину и обе были неразветвленные (у 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. 3.66).

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.

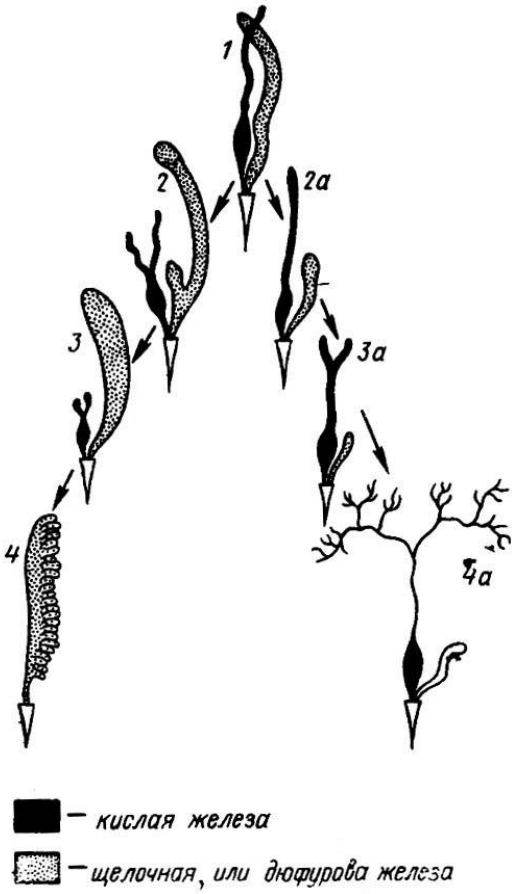


Рис. 3.66. Эволюция ядовитых желез у перепончатокрылых (Павловский, 1963): 1 – мегахила *Megachile sericans*; 2 – галикт *Halictus sexcintus*; 3 – андрена *Andrena hattorfiana*; 4 – пчела-подалирий *Podalirius quadrifasciata*; 2а – осмия *Osmias pinulosa*; 3а – пчела медоносная *Apis mellifera*; 4а – шмель *Bombus distinguendus*

Жалящий аппарат пчел имеет строение, сходное с другими перепончатокрылыми (рис. 3.67, см. также рис. 3.48). 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 слившимися 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 луковиц салазок Bulb. В проксимальной части каждой колющей щетинки Val_1 имеются поперечные отростки Val_1t, расположенные внутри луковицы, и при движении они служат поршнями, проталкивающими секрет через канал, образованный между Val_1 и Val_2.

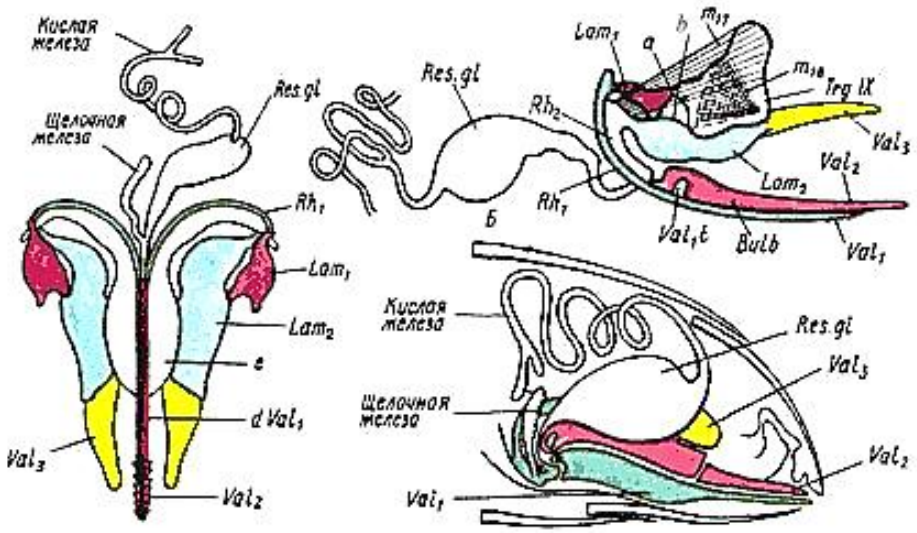


Рис. 3.67. Строение ядовитого аппарата медоносной пчелы: А – вид сверху; Б – схема ядовитого аппарата; В – вид сбоку; *Val_1t* – поперечный отросток; *Res. gl.* – резервуар кислой (парной) железы. При сокращении мышцы *m_{18}* конец створки *Val_1* втянут, при сокращении мышцы *m_{17}* – выдвигается

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 Val_1, погружается 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 TrglX давит на треугольную пластинку Lam_1, заставляет ее вращаться вокруг точки сочленения «*b*» и тем самым выдвигает колющую щетинку за салазки жала. При сокращении m_{17} пластинка Lam_1 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 Val_1, 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? Полагают, 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 ужаление 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.

Картина отравления. Отравление может протекать в виде интоксикаций, вызванных множественными ужалениями пчел, а также носить аллергический характер. Аллергические реакции на пчелиный яд наблюдаются у 0.5–2% людей. У сенсибилизированных индивидуумов резкая реакция вплоть до анафилактическо-

го 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 нерастворимой формы, получаемой при иммобилизации белков яда на высокомолекулярном носителе, например полимеризованном глютаральдегиде. 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 механизмы действия яда. Общеизвестно, что ужаление даже одной пчелы весьма болезненно, а множественные 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 (Habermann, 1972; Schmidt, 1982).

Первая из них – это белки с ферментативными свойствами, среди которых наибольшее патогенетическое значение имеют фосфолипаза A_2, 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 найдены 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 существенно не меняется в интервале 2–40 дней жизни. По-видимому, наличие механизма секреции мелиттина в первые дни жизни рабочей пчелы отражает ее биологическую специализацию – охрану гнезда от беспозвоночных, так как их ужаление проходит без аутотомии жала. У пчел-фуражиров на склоне их жизни вырабатывается больше гистамина – алгогенного 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 14629 Да (рис. 3.68). 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» гемолизином.

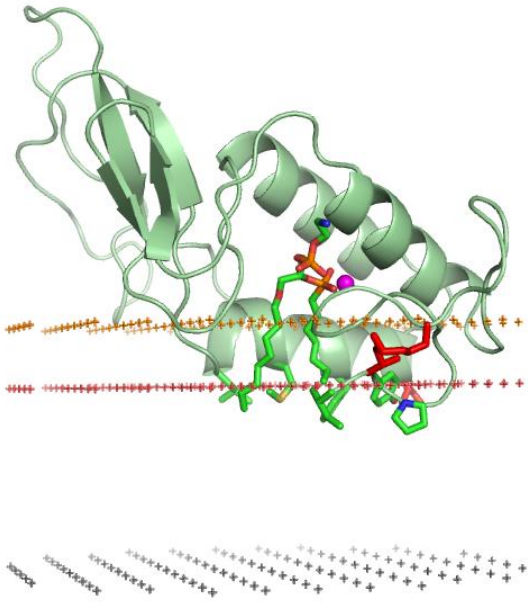


Рис. 3.68. Фосфолипаза A_2 пчелиного яда во внеклеточном пространстве вблизи липидного бислоя. Полярные группы фосфолипидов находятся между желтой и красной плосткостями. Неполярные ацильные цепи – между красной и черной плоскостями (Wikimedia Commons)

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 оптимум pH для нее лежит в более кислой области (pH 4–5). Фермент катализирует гидролиз гиалуроновой кислоты (компонента основного вещества соединительной ткани), чем способствует распростра-

нению других биологически активных веществ яда в организме. Гиалуронидаза пчелиного яда – гликопротеин, в его 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) 35000–53000 Да.

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 – 49000 Да.

Мелиттин – основной компонент пчелиного яда, содержание его в целом яде достигает 50%. Это сильный цитолитический полипептид, состоящий из 26 аминокислотных остатков. Мелиттин является амфифильным α-спиральным пептидом. У разных видов пчел существуют некоторые различия в первичной структуре мелиттина (табл. 3.20), однако в целом N-концевая последовательность между позициями 1–20 имеет гидрофобный характер, а С-концевой сегмент между позициями 21–26 – гидрофильный. Молекула мелиттина не имеет серосодержащих аминокислот и, следовательно, лишена дисульфидных связей.

Таблица 3.20

Первичная структура мелиттинов некоторых видов пчел Apis

Вид пчелы	Первичная структура мелиттина
A. mellifera	H_2N–GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ–$CONH_2$
A. cerana	H_2N–GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ–$CONH_2$
A. dorsata	H_2N–GIGAILKVLTTGLPALISWIKRKRQQ–$CONH_2$
A. florea	H_2N–GIGAILKVLATGLPTLISWIKNKRKQ–$CONH_2$

Мелиттин способен убивать клетки прокариотических организмов, а также лизировать все форменные элементы крови и клетки различных тканей эукариот. Отметим, что мелиттин-подобные пептиды, обладающие антимикробным действием, в то же время, по сравнению с цекропин[85]-подобными пептидами, являются более активными гемолитиками. Цитолитическая активность мелиттина связана с его способностью формировать в мембранах поры с использованием амфифильной α-спирали, образуемой двумя участками молекулы (остатки 1–10 и 13–26). В зависимости от вида жирно-кислотных остатков, включенных в фосфолипиды, образующие бислой, а также от его фазового состояния и соотношения концентраций пептид/липид, мелиттин связывается либо преимущественно параллельно плоскости мембраны, не образуя при этом поры, либо в перпендику-

[85] Впервые антимикробные пептиды, цекропины (англ. cecropin), были выделены из гемолимфы гусениц шелкопряда *Hyalophora cecropia*. Цекропины обладают сильной антимикробной активностью. Антимикробные пептиды действуют на заряженную отрицательно внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий. На поверхности этой мембраны находятся катионы магния, которые нейтрализуют отрицательный заряд на поверхности мембраны. Антимикробные пептиды вытесняют эти ионы и либо прочно связываются с отрицательно заряженным липополисахаридом, либо нейтрализуют отрицательный заряд на поверхности мембраны, нарушают ее структуру и проникают внутрь периплазматического пространства.

лярной ориентации с образованием в дальнейшем трансмембранных пор. В последнем случае молекулы мелиттина собираются вместе посредством «спираль–спираль» взаимодействия. 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. При этом гидрофильная сторона спиралей направлена внутрь поры, а гидрофобная экспонирована в гидрофобную часть липидного бислоя. Диаметр пор, формируемых мелиттином, зависит от его концентрации и составляет 1–1.3 и 2.5–3 нм при отношении молярных концентраций токсин/липид 0.01 и 0.04 соответственно. Примерно 6–7 и 10–15 спиралей необходимо для образования пор с такими диаметрами. Такого рода поры, в которых внутренняя полость сформирована только белковыми мономерами, принято называть «бочкообразными». В более поздних исследованиях показано, что мелиттин, скорее всего, способен образовывать так называемые тороидальные поры, при формировании которых происходит инвагинация внешнего монослоя бислойной мембраны, так что гидрофильные головки липидного бислоя участвуют в формировании поры и оказываются направлены внутрь нее (рис. 3.69). Участие липидов мембраны в формировании тороидальных пор приводит к тому, что поры, образованные 4–8 мономерами мелиттина, имеют внутренний диаметр 3.5–4.5 нм и внешний диаметр 7–8 нм.

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. Подобным образом мелиттин взаимодействует с мембра-

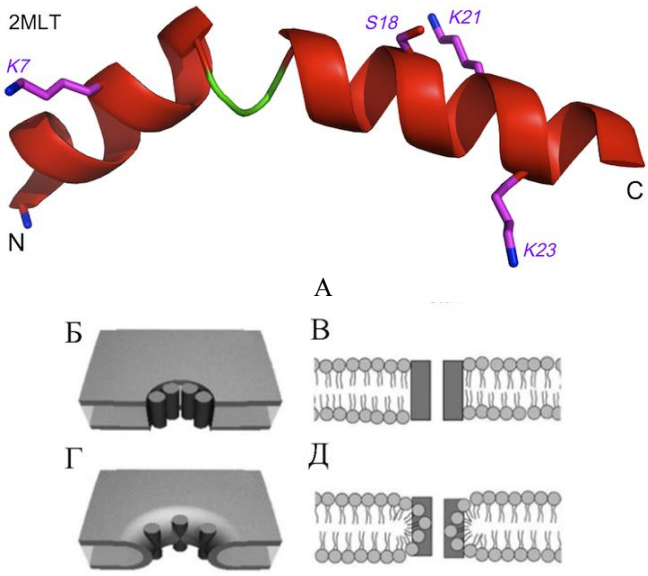


Рис. 3.69. Мелиттин: А – Ribbon-изображение мелиттина (Wikimedia Commons). Б–Д – пора, образованная α-порообразующим полипептидом мелиттином и липидами. Схематичное изображение «бочкообразной» поры в липидном бислое: Б – вид сверху; В – вид сбоку. Схематичное изображение тороидальной поры: Г – вид сверху; Д – вид сбоку. Мономеры белка изображены в виде темных цилиндров (Б, В) и в виде темных прямоугольников (Г, Д) (Андреева-Ковалевская и др., 2008)

нами многих клеток, вызывая широкий спектр физиологических реакций. Среди них наиболее известны уже упоминавшийся 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. 3.70). 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 (цАМФ и цГМФ) 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.

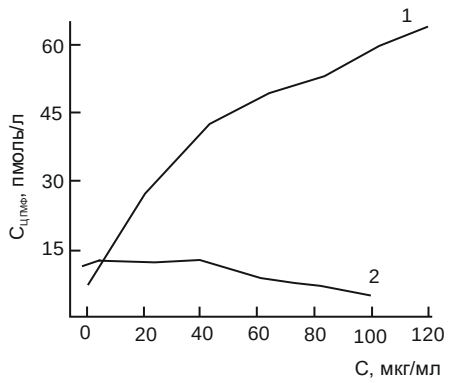


Рис. 3.70. Влияние мелиттина из яда пчелы *Apis mellifera* на активность гуанилатциклазы в микросомальной (1) и растворимой (2) фракциях печени крысы (Lad, Shier, 1979)

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

Следует отметить ведущиеся исследования по адресной доставке мелиттина в патологическую ткань. Так, создана гибридная молекула синтетического интерферона – альфа-пептоферона и мелиттина, в которой сочетаются «адресные» свойства пептоферона к клеточным рецепторам и функциональные – цитотоксические свойства мелиттина. Изучение рецепторной и цитотоксической активностей синтезированного гибридного пептида дало следующие результаты: во-первых, он обладал способностью к специфическому связыванию с мышиными тимоцитами и, во-вторых, по тесту с трипановым синим оказал токсическое действие на эти клетки, в концентрационном отношении сравнимое с аналогичным эффектом мелиттина.

MCD-Пептид – пептид, дегранулирующий тучные клетки, состоит из 22 аминокислотных остатков и имеет две дисульфидные связи. В молекуле 7 основных аминокислот, и при pH 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 приведенный на рис. 3.71 вид.

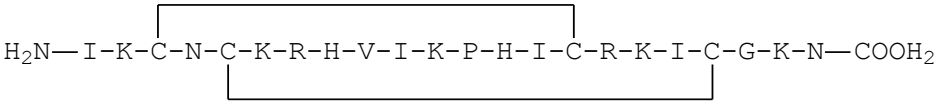
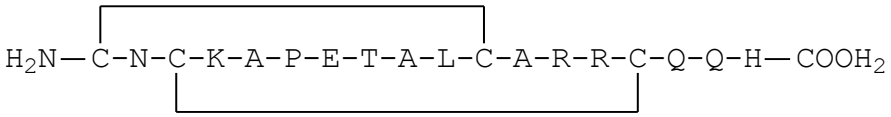


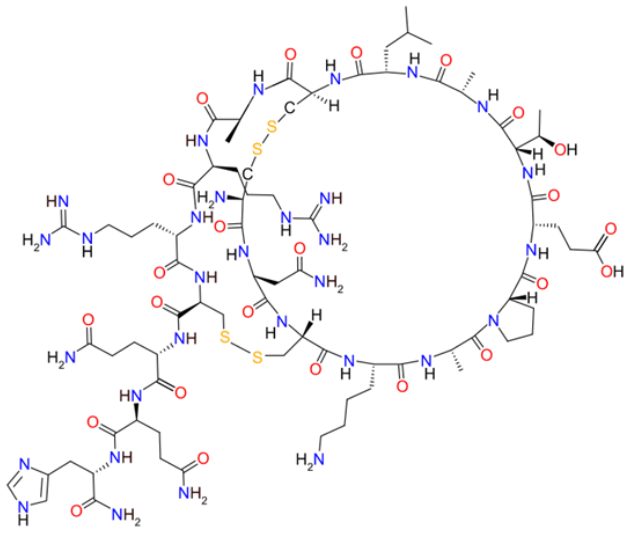
Рис. 3.71. Последовательность аминокислот в MCD-пептиде

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 с молекулярной массой 2027.34 Да, обладающий нейротропными свойствами. В сухом пчелином яде содержится 2–3% апамина. Он, по-видимому, – один из самых маленьких полипептидных нейротоксинов природного происхождения. Апамин имеет представленную на рис. 3.72 первичную структуру.



А



Б

Рис. 3.72. Первичная (А) и пространственная (Б) структуры апамина

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.

Токсичность апамина обусловлена несколькими аминокислотными остатками: Цис-1, Лиз-4, Арг-13, Арг-14 и Гис-18. Именно эти аминокислоты участвуют в связывании апамина с Ca^{2+}-активируемыми K^+-каналами малой проводимости (SK-каналы[86]) в центральной нервной системе. Эти каналы отвечают за следовую гиперполяризацию, следующую за потенциалом действия. Из известных типов SK-каналов апамин блокирует только каналы SK2 и SK3, тогда как SK1-каналы являются нечувствительными к апамину. SK-каналы присутствуют в различных возбудимых и невозбудимых клетках, включая клетки ЦНС, миоцитов кишечника, эндотелиальных клеток и гепатоцитов. В этих же структурах обнаружены участки связывания апамина, но их нет в гигантском аксоне кальмара. Использование меченого ^{125}I-апамина позволило идентифицировать белковый олигомерный компонент Ca^{2+}-зависимого калиевого канала, молекулярная масса которого за вычетом молекулярной массы апамина составила около 28 кДа. Белок канала состоит из 438 аминокислот, содержит 4 трансмембранных домена, участок связывания ионов Ca^{2+}, участок фосфорилирования протеинкиназой С и не имеет последовательностей, гомологичных известным ионным каналам и рецепторам. Блокирование Ca^{2+}-зависимого калиевого канала вызывает два заметных изменения ПД нервных окончаний. Во-первых, увеличение длительности ПД, сопровождающееся увеличением входящего Ca^{2+}-тока; во-вторых, исчезновение следовой гиперполяризации в течение нескольких миллисекунд после ПД. Первый эффект объясняется выключением быстрого Ca^{2+}-зависимого калиевого тока, второй – медленного. Используя антитела к апамин-связывающему белку в ряде препаратов, включая синаптосомы мозга, клонировали кодирующий его ген.

Специфичность взаимодействия апамина с SK-каналами используется в биомедицинских исследованиях при изучения электрических свойств SK-каналов и их роли в следовой гиперполяризации, развивающейся сразу же после потенциала действия. Апамин представляет интерес и в неврологии, поскольку известно, что блокаторы SK-каналов рассматриваются как терапевтические агенты при болезни Паркинсона, сопровождающейся истощением запасов дофамина. В то же время при блокировании SK-каналов активируются дофаминергические нейроны среднего мозга. Таким образом, апамин может опосредованно увеличивать содержание дофамина. SK-каналы рассматриваются также как мишени при лечении эпилепсии, эмоциональных расстройств, шизофрении. Недавние исследования пока-

[86] По проводимости выделяют Ca^{2+}-активируемые K^+-каналы большой и малой проводимости. Каналы большой проводимости (BK-каналы) имеют проводимость более 200 пСм, каналы малой проводимости (SK-каналы) имеют проводимость менее 100 пСм.

зали, что SK-каналы не только регулируют следовую гиперполяризацию, но и влияют на синаптическую пластичность[87]. Полагают, что апамин может влиять на эти процессы путем ингибирования SK-каналов. Показано, что апамин повышает способность к обучению и улучшает память у крыс и мышей, что открывает перспективу его использования при лечении расстройства памяти и когнитивной дисфункции. Ограничением является токсичность апамина, снижающая широту его терапевтического эффекта.

Минорные компоненты пчелиного яда. К ним относятся тертиапин, секапин, прокамин, кардиопеп – минорные полипептидные компоненты пчелиного яда, выделение и идентификация которых затрудняются их малым количеством в целом яде. Тем не менее, структура некоторых из этих полипептидов установлена. Так, *тертиапин* представляет собой полипептид, состоящий из 21 остатка аминокислот (рис. 3.73).

H–ALCNCNRIIIPHMCWKKCGKK–$CONH_2$

Рис. 3.73. Первичная структура тертиапина (Овчинников и соавт., 1980)

Расположение дисульфидных связей предполагается между остатками Цис-3 и Цис-14, Цис-5 и Цис-18. Тертиапин обладает выраженным пресинаптическим действием на нервно-мышечный препарат лягушки. Уже через 5–10 мин после добавления тертиапина наблюдается снижение частоты МПКП, которое не устраняется отмыванием. Одновременное снижение квантового состава потенциала концевой пластинки, то есть вызванного нервным импульсом, под влиянием тертиапина было выражено гораздо слабее (рис. 3.74). 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 процессах 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.

[87] Синаптическая пластичность – это возможность изменения силы синапса (величины изменения трансмембранного потенциала) в ответ на активацию постсинаптических рецепторов. Она считается основным механизмом, с помощью которого реализуется феномен памяти и обучения. Этот механизм характерен для всех организмов, обладающих нервной системой и способных хотя бы ненадолго чему-либо научиться. После выброса нейротрансмиттера в синаптическую щель он активирует рецепторы постсинаптической клетки, что приводит к передаче нервного импульса или его ослаблению (в зависимости от природы рецепторов и нейротрансмиттера). По продолжительности действия выделяют кратковременную и долговременную пластичность, по характеру – депрессию и потенциацию; таким образом, существуют четыре вида синаптической пластичности.

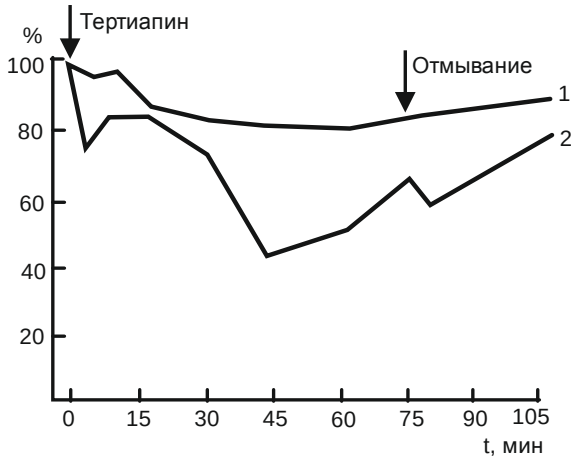
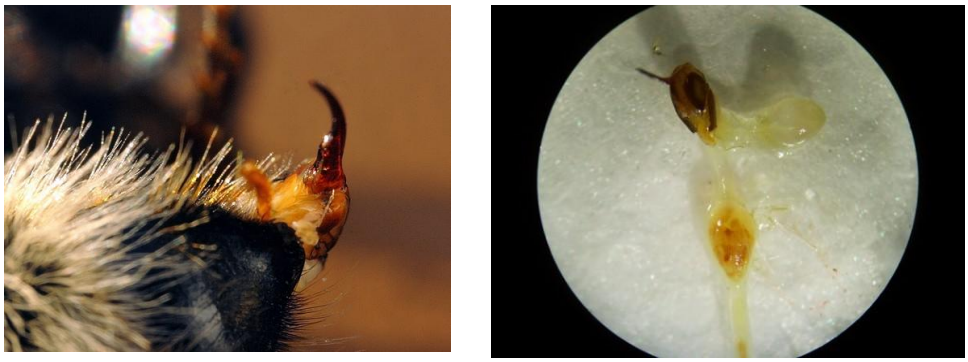


Рис. 3.74. Влияние тертиапина (5 мкг/мл) из яда пчелы *Apis mellifera* на квантовый состав ПКП (1) и частоту МПКП (2) нервно-мышечного препарата лягушки (Овчинников и соавт., 1980); стрелками показаны моменты добавления в среду тертиапина и его отмывания физиологическим раствором

Среди других минорных компонентов пчелиного яда можно указать гистаминсодержащий пептид *прокамин* – Ала-Гли-Глн-Глн – гистамин и к*ардиопеп* – компонент пчелиного яда, вызывающий усиление деятельности сердца.

Шмели (Триба Bombini, Bombus Latreille, 1802) – род перепончатокрылых насекомых из семейства настоящих пчел (Apidae), во многих отношениях близкий медоносным пчелам, но, в отличие от *Apis mellifera*, семья шмелей существует только один сезон. Они составляют около половины всех пчелиных среднеевропейской зоны. Известны около 300 видов шмелей, обитающих в Северной Евразии, Северной Америке, Северной Африке, а также в горах некоторых других регионов. Средних и крупных размеров перепончатокрылые; самка длиной от 13 до 28, а самец – от 7 до 24 мм.

Шмели – одни из самых холодостойких насекомых: они способны, быстро и часто сокращая мышцы груди, ускоренно разогреть свое тело до необходимых 40°С. Это позволяет им вылетать рано утром и собирать первый нектар, когда воздух еще недостаточно прогрелся. К тому же быстрое повышение температуры тела дает шмелям определенное конкурентное преимущество перед другими видами насекомых. Шмели – общественные насекомые. У них имеется разделение самок на более крупных плодящих и мелких бесплодных рабочих, выполняющих все основные работы в гнезде. Обычно в крупных шмелиных гнездах бывает 100–200 особей. Гнездо устраивают в почве, подстилке, дуплах, брошенных гнездах грызунов или птиц. Шмелям принадлежит значительная роль в опылении различных растений. Шмели имеют хозяйственное значение как опылители. Для опыления овощей в теплицах и оранжереях могут быть использованы шмелиные семьи. Ядовитый аппарат характерен для перепончатокрылых и представлен кислой и щелочной железами, ядовитым мешочком и жалом, которое лишено зазубрин (рис. 3.75).



А Б

Рис. 3.75. Ядовитый аппарат *Bombus terrestris*: А – жало и ядовитый мешочек; Б – препарированный ядовитый аппарат (Wikimedia Common)

Имеются данные о присутствии в яде шмелей фосфолипаз А и В, гистамина, ацетилхолина и серотонина, то есть компонентов, обычно встречаемых в яде перепончатокрылых. Но основными компонентами яда шмелей являются бомболитины, фосфолипаза A_2, а также сериновые протеазы и ингибиторы сериновых протеаз. Бомболитины – это пять структурно родственных гептадекапептидов, богатых гидрофобными аминокислотами, были обнаружены в яде шмеля *Megabombus pennsylvanicus*. Они получили название бомболитинов (рис. 3.76).

Бомболитин I	I-K-I-T-T-M-L-A-K-L-G-K-V-L-A-H-V–NH_2
Бомболитин II	S-K-I-T-D-I-L-A-K-L-G-K-V-L-A-H-V–NH_2
Бомболитин III	I-K-I-M-D-I-L-A-K-L-G-K-V-L-A-H-V–NH_2
Бомболитин IV	I-N-I-K-D-I-L-A-K-L-V-K-V-L-G-H-V–NH_2
Бомболитин V	I-N-V-L-G-I-L-G-L-L-G-K-A-L-S-H-L–NH_2

Рис. 3.76. Бомболитины из яда шмеля (Argiolas, Pisano, 1985)

Наиболее близки по первичной структуре бомболитины I–III. Они лизируют эритроциты и липосомы, высвобождают гистамин из перитонеальных тучных клеток. Бомболитин V эффективнее мелиттина лизирует эритроциты морской свинки (ED_{50} 0.7 мкг/мл) и в 6 раз эффективнее мастопарана в отношении дегрануляции тучных клеток, что делает его одним из наиболее мощных MCD-пептидов (EC_{50} 2 мкг/мл). Бомболитины являются уникальным структурным классом пептидов, поскольку они имеют те же биологические характеристики, что и мелиттин из пчелиного яда, мастопаран из яда ос, крабролин из яда шершней, но в то же время отличаются от них по аминокислотной последовательности. Возможно этот феномен объясняется их общей амфифильной[88] природой.

Выделенный из яда *Bombus terrestris* ингибитор сериновых протеаз (Bt-KTI) действует подобно ингибитору плазмина (Qui et al., 2013). Bt-KTI

[88] Амфифильность (иначе дифильность) – свойство молекул веществ (как правило органических), обладающих одновременно лиофильными (в частности гидрофильными) и лиофобными (гидрофобными) свойствами. Белки (полипептиды) обладают амфифильными свойствами, так как обычно в их состав входят аминокислоты с гидрофильными и гидрофобными радикалами.

состоит из 58 аминокислотных остатков и подобен ингибиторам Кунитц-типа из змеиных ядов. Рекомбинантный Bt-KTI также имел характеристики, близкие к трипсиновым ингибиторам Кунитц-типа. Bt-KTI не ингибировал фактор Ха, тромбин или тканевой активатор плазминогена. Однако Bt-KTI оказывал сильное ингибирующее действие на плазмин, демонстрируя тем самым свою антифибринолитическую активность.

В эксперименте на кошках и крысах яд земляного шмеля *Bombus terrestris* в дозе 100 мкг/кг при внутривенном введении вызывает гипотензивную реакцию, которая блокировалась атропином и димедролом. В более высоких дозах (500 мкг/кг) яд вызывает нарушения в деятельности сердца.

3.5. ОТРЯД ЖУКИ (Coleoptera)

В отличие от жалоносных насекомых, многие другие насекомые используют в качестве химических средств защиты токсические агенты, находящиеся либо в гемолимфе, либо в пищеварительных соках. Такие токсины могут вырабатываться в организме *de novo*, а могут поступать в насекомое по трофическим цепям. Рассмотрение наиболее изученных представителей этих токсинологических групп начнем с ядовитых жуков.

Жесткокрылые, или жуки (Coleoptera) – отряд насекомых, представители которого характеризуются видоизменением передних крыльев в твердые, сильно склеротизированные, либо кожистые надкрылья, лишенные жилкования, с сохранением перепончатых задних (нижних) крыльев, служащих для полета и в спокойном состоянии сложенных под надкрыльями (очень редко крылья и надкрылья редуцированы). Для представителей отряда характерны грызущий или жующий ротовой аппарат, развитая передняя часть груди, подвижное сочленение переднегруди с ее средней частью. Форма и размеры тела весьма разнообразны: от 0.3–1.0 мм до 171 мм. Развитие с полным превращением: имеются стадии яйца, личинки, куколки и имаго. Личинки с хорошо развитой хитинизированной головой и грызущим ротовым аппаратом, преимущественно червеобразные или камподеовидные[89], у большинства видов с членистыми грудными конечностями, без брюшных ног. Куколки преимущественно свободные, обычно мягкие, неподвижные (двигаться может только брюшко), неокрашенные.

Жуки являются крупнейшей группой среди насекомых и живых существ в целом[90]. По состоянию на август 2013 года в отряде насчитывается 392415 видов, включая 2928 вымерших видов, что составляет 40% от всех известных видов насекомых. По данным на 17 апреля 2013 года на территории России обитает 13504 вида жесткокрылых из 149 семейств. Жесткокрылые очень разнообразны, и большинство их видов плохо изучено, поэтому истинная оценка количества суще-

[89] Подвижные личинки, обычно темноокрашенные, с плотными покровами и тремя парами грудных ног. Также отличаются хорошо обособленной прогнатической головой (ротовые органы обращены вперед) – жужелицы, плавунцы и др., сетчатокрылые, некоторые ручейники. Имеют некоторое внешнее сходство с двухвостками рода Campodea.

[90] Говорят, что известный английский биолог и генетик Дж. Холдейн на вопрос одного богослова, какая черта личности Создателя наиболее ярко проявилась в его Творении, ответил: «Необычайная любовь к жукам».

ствующих видов является очень затруднительной. Жуки широко распространены по всему земному шару, в шести зоогеографических областях, кроме Антарктиды, ледниковой зоны Арктики и наиболее высоких горных вершин. Наиболее богато видами отряд представлен в тропических регионах.

Примерно 62% всего разнообразия жуков составляют представители шести семейств: жуки-долгоносики (Curculionidae) – 60000 видов, жуки-хищники (Staphylinidae) – 47700, жужелицы (Carabidae) – 30000, пластинчатоусые (Scarabaeidae) – 27800, листоеды (Chrysomelidae) – 36350 и усачи (Cerambycidae) – 26000.

У жуков наблюдается довольно широкое разнообразие форм применения токсических веществ, относящихся к разным классам химических соединений. Среди жуков довольно часто встречаются виды, обладающие ядовитой гемолимфой. Многие жуки обладают способностью к «кровопрысканию» (нарывники, божьи коровки) – выделению токсичной гемолимфы из отверстий на ногах. Другие (некоторые жужелицы, жуки-бомбардиры) выбрызгивают очень едкую защитную жидкость из анальных желез. Медляки рода Blaps при опасности занимают определенную позу и выделяют из специальных желез жидкость с неприятным запахом. Ядовитый секрет с неприятным запахом выделяется также грудными железами плавунцов (Dytiscidae: Dytiscus). 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 нарывниковых жуков, белковый токсин гемолимфы колорадского жука и диамфидии, а также оригинальный механизм химической защиты жуков-бомбардиров и некоторых других.

3.5.1. Семейства Стафилиниды (Staphylinidae) и Нарывники (Meloidae)

Хорошо изучены так называемые нарывниковые жуки, относящиеся к семействам Staphylinidae (род Paederus с многочисленными видами) и Meloidae (роды Meloe, Mylabris, Lytta, Epicauta*)* (рис. 3.77).

Картина отравления. Ядовитые свойства педерусов (Paederus), шпанок (Lytta, Epicauta), маек *(Meloe),* нарывников (Mylabris) известны очень давно. Эти жуки не имеют ранящего аппарата, однако при раздавливании на поверхности кожи они вызывают дерматиты. 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 и будет рассмотрена ниже. Педерусы вызывают папулезный дерматит. Майки, шпанки, нарывники поражают, в основном, устья фолликул, вызывая образование папулок с переходом в пустулы и возникновение характерных крупных волдырей. 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.

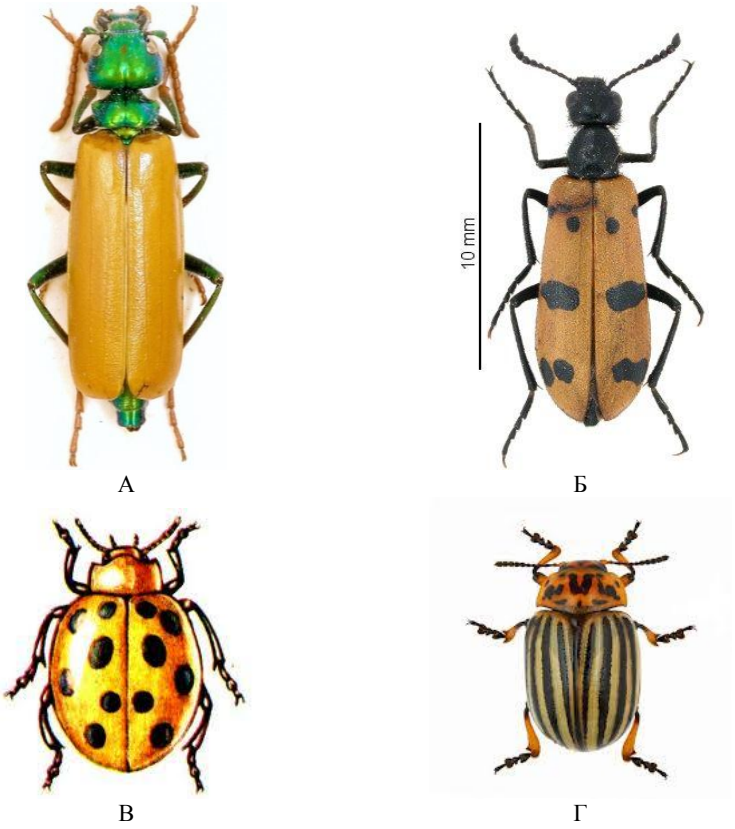


Рис. 3.77. Представители ядовитых жуков: А – шпанка *Lytta menetriesi*; Б – нарывник *Mylabris calida*; В – божья коровка *Epilachna chrysomelina*; Г – колорадский жук *Leptinotarsa decemlineata* (Wikimedia Commons)

Химический состав и механизмы действия яда. 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.

Следует иметь в виду, что представители некоторых семейств жесткокрылых известны как кантарифилы, например *Gastrophysa polygoni* (Chrysomelidae), *Malachius bipustulatus* (Melyridae) и *Certallum ebulinum* (Cerambycidae). Они не вырабатывают кантаридин *de novo*, но способны накапливать экзогенный кантаридин в своей гемолимфе не только без вреда для себя, но, напротив, используя его как средство защиты, демонстрируя, тем самым, мюллеровскую мимикрию[91].

[91] При мюллеровской мимикрии несколько защищенных видов животных имеют сходную внешность и, подражая друг другу по окраске и форме, образуют «кольцо» мимикрии. Например, многие виды ос сходны по очертаниям тела и окраске, ядовитые насекомые (семиточечная божья коровка, клоп-солдатик, жук-нарывник) имеют красную окраску с

Педерин. Педерин (рис. 3.78) – действующее начало гемолимфы жуков синекрылов (Staphylinidae). Обладает кожно-нарывным действием, вызывая папулезный дерматит, поражающий глубокие слои кожи без обильного выделения серозной жидкости. Дерматит выражен в первые сутки и стихает через 3–4 дня. Выраженность симптомов поражения педерином при контактном способе усугубляется при наличии повреждений или увлажнении кожи, например потом, что значительно увеличивает всасываемость яда и приводит к развитию общих симптомов отравления. При попадании педерина в глаза возможны конъюнктивиты, блефарит. Педерин способен блокировать синтез белка в цитоплазме эукариот. Пищевые отравления педерином приводят к развитию энтеритов (часто наблюдается у жителей Маршалловых островов при употреблении ими инфицированного синекрылами пальмового вина. Почки поражаются в меньшей степени, чем при отравлении кантаридином. Эпидемии пузырчатого дерматита, вызываемого этим жуком, отмечались в Нижнем Поволжье, в Бразилии, Алжире, Индии. Пока педерин в терапевтических целях не используется.

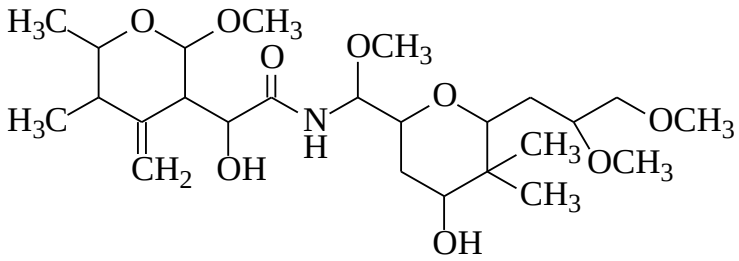


Рис. 3.78. Педерин

Педерин продуцируется, в основном, яйцами взрослых самок, тогда как самцы и личинки содержат только материнский педерин. Полагают, что истинным продуцентом педерина у самок могут являться эндосимбиотические бактерии *Pseudomonas aeruginosa*[92]. У самок наблюдается полиморфизм, следствием которого продуцентами педерина являются около 90% самок, тогда как остальные откладывают яйца, практически лишенные токсина. В большинстве личинок содержится до 1.5 мкг педерина. Его отсутствие фатальным образом может сказаться на их выживаемости, поскольку для некоторых хищников, например тарантулов, педерин является репеллентом, и они отказываются от добычи, содержащей токсин. Педерин способен в низких концентрациях (1 нг/мл) блокировать синтез белка и ДНК, не затрагивая синтез РНК. Способность педерина блокировать клеточный митоз и продлевать жизнь мышей с экспериментальными опухолями делает его перспективным агентом в онкологии.

черными пятнами (отпугивающая окраска). Враги насекомых, выработав рефлекс отвращения на один вид, уже не трогают насекомых других видов, входящих в это «кольцо».

[92] *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) – грамотрицательная подвижная (монотрихи или амфитрихи) палочковидная бактерия. Обитает в воде и почве, условно патогенна для человека, возбудитель нозокомиальных инфекций у человека. Лечение затруднительно ввиду высокой устойчивости к антибиотикам. Присутствие педерина у некоторых морских организмов, например губок, также может быть следствием симбиоза с *Pseudomonas aeruginosa.*

Кантаридин. Кантаридин (рис. 3.79) – действующее начало ядовитой гемолимфы представителей семейства жуков-нарывников (Meloidae): маек (Meloe), шпанских мушек (Lytta) и нарывников (Mylabris); носители этого яда описаны также в семействе жуков-усачей – *Phymatodes testaceus* и *Certallum ebulinum*. В теле насекомых содержится до 5% кантаридина. Синтез кантаридина весьма трудоемок и многостадиен, поэтому его до сих пор получают экстракцией из высушенных нарывниковых жуков. Из 100 г сухих шпанок выход кантаридина составляет 0.3–1.5 г.

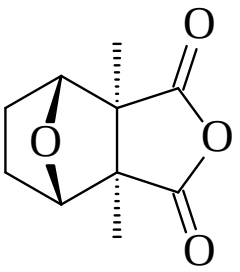


Рис. 3.79. Кантаридин

Кантаридин образует кристаллы с температурой плавления 218°С, он плохо растворим в воде, легче – в подкисленной воде; трудно – в 90%-ном спирте, легко – в хлороформе, ацетоне, уксусной кислоте, в жирных и эфирных маслах. Для кошек и собак DL_{50} при внутривенном введении составляет 1 мг/кг, для человека перорально, по разным данным, от 20–30 до 40–80 мг/кг. Обладает кожно-нарывным и афродизирующим действием (вызывающим половое возбуждение). Экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что тяжесть поражения кантаридином и педерином при контактном 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 кантаридину слизистые поверхности носа, губ, языка, конъюнктива глаз, поражение которых при неосторожном раздавливании жуков может протекать очень тяжело. Наибольшую опасность представляет попадание кантаридина (либо целых жуков) в пищеварительный тракт. Кантаридин обладает местным раздражающим действием; на коже вызывает красноту, жжение, боль и обильное выпотевание серозной жидкости из близлежащих сосудов сосочкового слоя, вследствие чего на месте действия кантаридина эпидермис поднимается и образуется пузырь, наполненный серозной жидкостью, в которой можно найти кантаридин. Если кантаридин действует долго, то воспаление принимает гнойный характер, а ткани могут подвергаться омертвению. На слизистые оболочки кантаридин действует быстрее и резче, чем на кожу. Так, порошок шпанки, попав в рот, нос, глотку и кишечник, через 2–3 часа вызывает приступы тяжелого острого отравления; на слизистой появляются пузыри, боль и жжение, глотание затрудняется, появляются слюнотечение, сильнейшая жажда, рвота, боли в животе, понос, часто с кровью; учащенные позывы к мочеиспусканию с увеличением количества выделяемой мочи; в области почек появляются боли, в моче белок, цилиндры и кровь, количество мочи в дальнейшем резко снижается и наступает анурия; мочеиспускание становится болезненным; у мужчин наблюдается мучительно болезненная эрекция. Общее действие при сильном отравлении кантаридином сказывается появлением головных болей, клоническими и тоническими судорогами, сонливостью, бредом, падением пульса, затруднением дыхания, синюхой, холодным потом, похолоданием конечностей; на 4–5-й день после введения яда наступает смерть от паралича дыхания. Интенсивное всасывание яда слизистыми желудочно-кишечного тракта приводит к быстро развивающемуся отравлению, часто со смертельным исходом.

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 обусловливают у экспериментальных животных нарушения условно-рефлекторной деятельности и развитие параличей. 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. С терапевтической целью применяют теперь очень редко и только наружно: при невралгиях, например седалищного нерва, иногда при заболеваниях ревматического характера, при воспалениях глаза, плевры и, в особенности, при перикардитах принято применять препараты шпанской мушки как отвлекающее («мушки» на затылок или спину).

Первая помощь и профилактика. Специфических мер борьбы с отравлениями кантаридином и педерином нет, и лечение носит симптоматический характер. 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. При системном отравлении рекомендуется тщательно очистить желудок и кишечник, после чего применяются назначенные обволакивающие средства.

3.5.2. Семейство Божьи коровки (Coccinellidae)

Божьи коровки (сем. Coccinellidae)[93] – семейство жуков, отличающееся тем, что лапки их кажутся трехчленистыми, так как третий, очень маленький членик вместе с половиной четвертого скрыт в борозде двулопастного второго членика. Тело божьей коровки полушарообразное или яйцевидное, более или менее выпуклое. Голова короткая с 11, реже 10 членистыми сяжками, прикрепляющимися по бокам переднего края головы и способными подгибаться под голову. Брюшко состоит из 5 свободных члеников. Самый активный период для истребления тли, входящей в рацион божьих коровок, – с весны до поздней осени; зимой божьи коровки забираются под опавшие листья, кору деревьев или камни и там ждут следующей весны. В зависимости от наличия пищи эти насекомые живут от не-

[93] В англоязычных странах божью коровку называют Ladybird, Ladybug или Lady Beetle. Объединяющее эти названия слово «Lady» подразумевает Деву Марию, соответственно божья коровка в католических странах считается насекомым Божьей Матери (ср. нем. Marienkäfer, исп. mariquita). Наиболее распространенный вариант наименования божьей коровки указывает на скот, принадлежащий богу или некоему божественному персонажу: рус. божья коровка, болг. божа кравица (кравичка), польск. boża krówka, литов. boružėlė, румынск. vaca domnului [«корова (-ка) бога»], серб.-хорв. божја òвчица, франц. bête à bon Dieu («животное бога»), poulette à Dieu («курочка бога»). Убийство божьей коровки в ряде культур запрещено. Божья коровка в западной культуре считается одним из символов удачи.

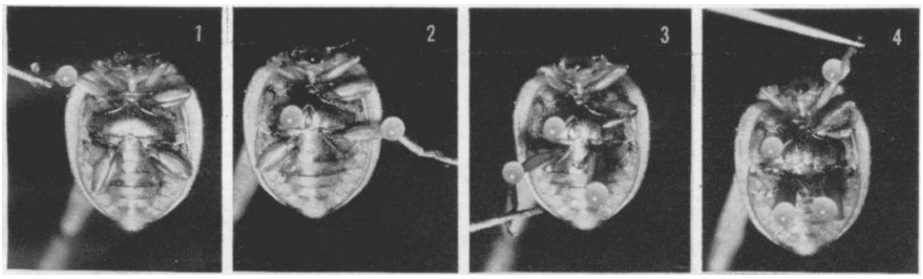


Рис. 3.80. Выделение капелек гемолимфы из суставов ног божьей коровкой *Epilachna varivestis* (Patel, 2012)

скольких месяцев до года, очень редко – до двух лет. Молодые особи всегда отличаются яркой окраской, которая постепенно тускнеет с возрастом, при этом оставаясь достаточно убедительным предупреждением для хищников. Эффективный способ защиты – ядовитая резко пахнущая желтая жидкость (гемолимфа), которую божьи коровки выделяют из суставов ног – феномен «кровопрыскания» (рис. 3.80).

Эта жидкость отпугивает их главных врагов – пауков, лягушек и некоторых насекомых, питающихся божьими коровками. Птицы и другие позвоночные животные на божьих коровок не охотятся. Однако у птиц, которым скармливали божьих коровок, наблюдались токсические эффекты: например у обыкновенной лазоревки *Parus caeruleus* при поедании имаго *Coccinella septempunctata* или у обыкновенной златоглазки *Chrysoperla carnea* при скармливании ей яиц божьей коровки *Adalia bipunctata*. При возможности выбора божья коровка *Epilachna paenulata* отвергалась тарантулом (Lycosa spp.), а паук-краб (*Misumenops trucuspidatus*) отказывался от *Harmonia axyridis* как источника пищи, предпочитая им других кокцинеллид. Кокцинеллиды, помещенные в муравейник *Formica exsectoides* и подвергшиеся атаке муравьев, выделяли капельки гемолимфы, что заставляло муравьев прекращать нападение на божьих коровок.

Феномен «кровопрыскания» у божьих коровок сопровождается апосематической окраской, в частности ярко окрашенными надкрыльями. Изменение цвета надкрыльев у бесточечных божьих коровок, либо изменение узора на них или, наконец, их полное удаление приводило к увеличению числа спровоцированных нападений большой синицы *Parus major* на кокцинеллид.

Кровопрыскание достаточно затратный защитный механизм. При кровопрыскании личинки *H. axyridis* теряют с гемолимфой до 20% массы своего тела за один раз. Имаго *C. septempunctata* может выделять до 12 мкг алкалоидов при одном акте кровопрыскания. Такая потеря жидкости может оказаться фатальной для жука. Действительно, оказалось, что у особей *H. axyridis*, не обладавших кровопрысканием, пронотум оказался статистически больших размеров, чем у особей, использующих кровопрыскание. Куколки кокцинелид также имеют защитную жидкость (рис. 3.81).

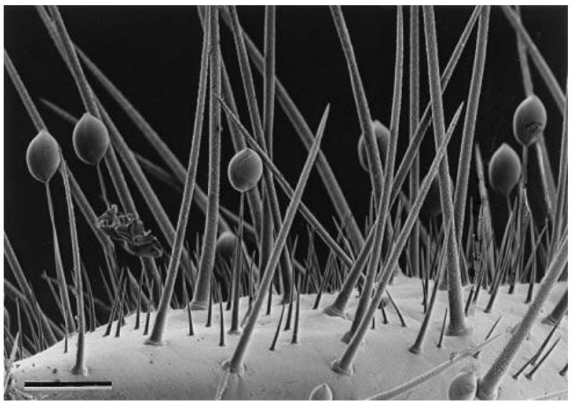


Рис. 3.81. Железистые волоски дорзальных желез куколки *Subcoccinella vigintiquatorpunctata* с капельками защитной жидкости, содержащей макроциклические полиамины. Масштаб 100 мкм (Patel, 2012)

Водные растворы гемолимфы божьих коровок при инъекциях токсичны для позвоночных и беспозвоночных животных. Однако токсичность гемолимфы при контактном способе зависит от состояния кожи. При втирании в кожу человека гомогената из *Epilachna chrysomelina* (бахчевая коровка) установлено, 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. Имеются сообщения о развитии аллергических (риноконъюнктивит) реакций у человека.

Гемолимфа кокцинеллид содержит химические вещества, защищающие их от хищников. Первые алкалоиды, выделенные из *Coccinella septempunctata*, были названы кокцинеллин и прекокцинеллин. Затем из североамериканского вида *Hippodamia convergens* были выделены гипподиамин, конвергин и миррин (рис. 3.82).

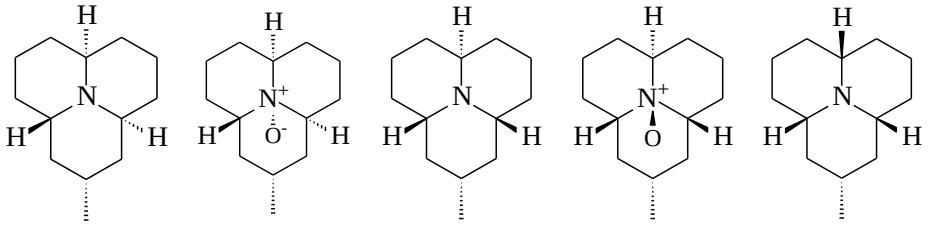


Рис. 3.82. Трициклические четвертичные амины (алкалоиды), выделенные из *H. convergens* (1 и 2), *C. septempunctata* (3 и 4) и *Myrrha octodecimguttata* (5) (Patel, 2012)

Все выделенные алкалоиды имели сходную структуру и были трициклическими четвертичными аминами. Защитная жидкость, выделяемая мексиканской бобовой зерновкой *Epilachna varivestis*, содержит 5 компонентов, основной из которых – азамакролид, названный эпилахненом (рис. 3.83).

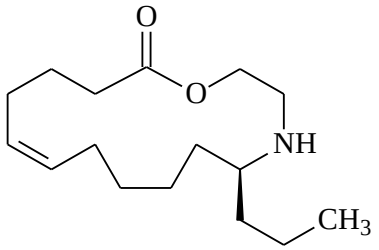


Рис. 3.83. Эпилахнен из гемолимфы *Epilachna varivestis*

В последнее время был проведен детальный анализ химического состава и фармакологического действия биологически активных веществ гемолимфы *Harmonia axyridis* – божьих коровок родом из Азии. Они были интродуцированы в Северную Америку и Европу для биологической борьбы с тлями и червецами. В гемолимфе *H. axyridis* представлены алкалоиды и пиразины[94] (рис. 3.83). Алкалоиды *H. axyridis* действуют на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChRs) насекомых, что открывает возможность поиска новых специфических пестицидов. В опытах на свободноживущих нематодах *Caenorhabditis elegans* показано, что экстракт алкалоидов *H. axyridis* блокирует нервно-мышечные передачи в глотке (IC_{50} = 0.406 мг/мл через 24 час) и теле нематоды (IC_{50} = 0.58 мг/мл через 6 час). Таким образом, алкалоиды *H. axyridis* могут рассматриваться как перспективные антигельминтные средства.

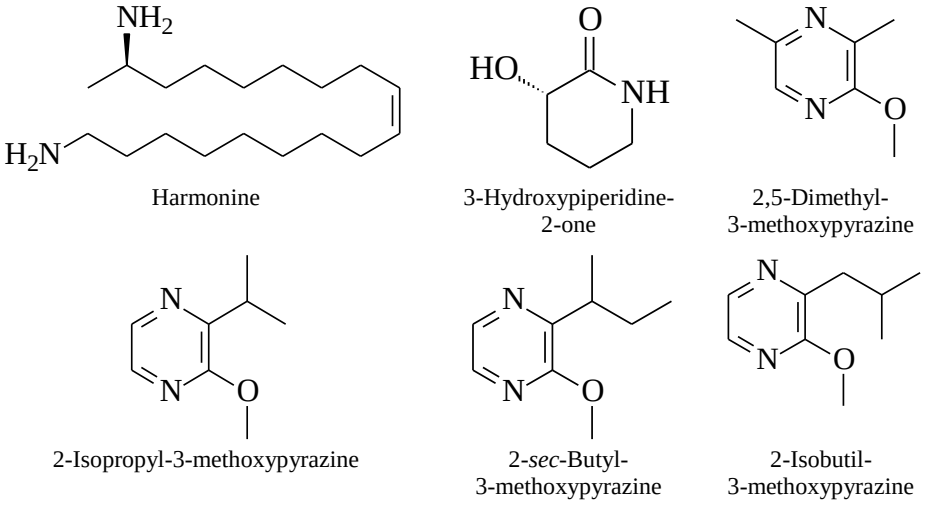


Рис. 3.84. Алкалоиды и пиразины, продуцируемые *Harmonia axyridis* (Patel, 2012)

Неприятный запах выделяемой гемолимфы также может играть защитную (репеллентную) роль и сигнальную функцию; их, возможно, выполняют пиразины.

[94] Пиразин – ароматическое шестичленное гетероциклическое органическое соединение с двумя атомами азота.

В то же время запах может служить аттрактантом для привлечения особей своего вида. Горькие (для человека) алкалоиды *адален* и *кокцинеллин*, содержащиеся в гемолимфе, также могут играть роль репеллентов.

Исследования с помощью радиоизотопов показывают, что алкалоиды божьих коровок синтезируются *de novo* с использованием в качестве прекурсоров жирные кислоты.

3.5.3. Семейство Листоеды (Chrysomelidae)

Листоеды (Chrysomelidae) – одно из крупнейших семейств жесткокрылых насекомых, насчитывающее до 35000 видов, описанных в 2500 родах. Потенциальное количество видов может быть значительно больше – до 50 или 60 тысяч. Листоеды встречаются везде, кроме Антарктики и большей части арктической зоны. На территории бывшего СССР насчитываются более 1500 видов, в одной лишь Сибири – свыше 400. Населяют почти все зоогеографические области Земли, от водоемов до высокогорий, от пустынь до полярных островов. Большая часть видов специализируются в выборе кормовых растений и являются или олигофагами, или же монофагами. Среди жуков-листоедов встречаются и экономически важные виды, которые используются в биологической борьбе для контроля сорных растений в различных областях Земли. Например, интродуцированный из Канады и Соединенных Штатов на территорию бывшего Советского Союза вид амброзиевый полосатый листоед (*Zygogramma suturalis*) играет роль биологического агента по контролю за сорняком амброзией. Напротив, листоед зверобойный (*Chrysolina quadrigemina, Chrysolina geminata*) был специально интродуцирован в Северную Америку, Австралию и Новую Зеландию, где зверобой наносит серьезный ущерб сельскому хозяйству. Или же самый известный вредитель картофеля – колорадский жук (*Leptinotarsa decemlineata*), наносящий огромный ущерб картофелю в периоды бутонизации и цветения (рис. 3.85).



Рис. 3.85. Колорадский жук *Leptinotarsa decemlineata* (Wikimedia Commons)

Колорадский жук. В 1965 г. энтомологи Иллинойского университета (США), изучая гормональную активность гемолимфы различных насекомых, обнаружили,

что гемолимфа колорадского жука *Leptinotarsa decemlineata* обладает токсическими свойствами (достаточно 1 мкл, 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 нимфы *Carausius morosus* (Orthoptera), личинки *Danaus plexippus* (Lepidoptera), имаго *Tetraopes tetrophthalmus* (Coleoptera), менее токсична и вызывает гибель мух только через 12–24 ч. Представляет интерес толерантность различных насекомых к гемолимфе колорадского жука (табл. 3.21).

Таблица 3.21

Токсичность гемолимфы колорадского жука для насекомых (Hsiao, Fraenkel, 1969)

Виды	Стадия	Число особей	Число погибших	
			через 1 час	через 4 часа
Acheta domesticus	Имаго	10	0	10
Periplaneta americana	Нимфа	15	0	12
Oncopeltus fasciatus	Имаго	15	12	15
Galleria mellonella	Личинка	10	8	10
Ostrinia nubialis	»	10	0	6
Tenebrio molitor	»	10	0	4
Musca domestica	Имаго	20	20	–
Phormia regina	Личинка	10	10	–

Гемолимфа колорадского жука оказалась высокотоксичной и для млекопитающих. Внутрибрюшинное введение мышам 5 мкл гемолимфы вызывают 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 50000, 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

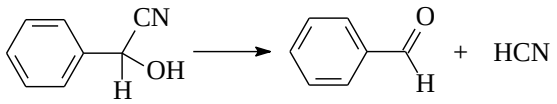
присутствие у жука детоксицирующей системы, которой, по-видимому, нет у других насекомых.

На нервно-мышечном препарате млекопитающих, амфибий и электрическом органе ската показано, что лептинотарзин вызывает высвобождение нейромедиатора из пресинаптических терминалей, которое связывают с активацией кальциевых каналов (McClure et al., 1980). Лептинотарзин не токсичен для насекомых и млекопитающих при приеме внутрь (Гелашвили и др., 1980) 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. Белок гемолимфы колорадского жука, аналогичный лептинотарзину, был токсичен для симбиотических бактерий энтомопатогенных нематод *Heterorhabditis marelatus*. Таким образом, по крайней мере один патогенный микроорганизм не может развиваться в колорадском жуке. Но этого не достаточно, чтобы связать наличие апосематической окраски с присутствием в гемолимфе лептинотарзина, не токсичного для естественных врагов колорадского жука при парентеральном приеме. Возможно апосематическая окраска больше коррелирует с содержанием гликоалкалоидов, поступающих в организм жука по трофическим цепям.

Аналог лептинотарзина под названием ß-*лептинотарзин-h* был выделен из гемолимфы *Leptinotarsa haldemani*. ß-Лептинотарзин-h (в концентрации 1 нМ) вызывает интенсивный вход Ca^{2+} в нервные терминали млекопитающих, высвобождение из них нейротрансмиттера, а также поглощение Ca^{2+} синаптосомами мозга крысы. Полагают, что ß-лептинотарзин-h может представлять интерес как инструмент для изучения Ca^{2+}-каналов (Crosland et al., 2005).

3.5.4. Другие жуки

Известно 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. Так известно, что жуки-скакуны (подсемейство Cicindelinae, сем. Carabidae – жужелицы) отличаются способностью к быстрому бегу. По соотношению скорости, иногда превышающей 2 м/с, и размеров тела (обычно 1–2 см) эти насекомые оказываются самыми быстрыми наземными животными. Их русское название «скакуны» и английское «tiger beetle» (жуки-тигры, или тигровые жуки) отражают грациозность, проворность и отличное зрение жуков. Однако, кроме скоростных качеств, они (например *Megacephala virginica и M. carolina*) способны секретировать из пигидиальных желез манделонитрил, распадающийся на бензальдегид и синильную кислоту, обеспечивающие защиту жуков от агрессора (рис. 3.86).



1 2

Рис. 3.86. Образование бензальдегида (2) и синильной кислоты из манделонитрила (1)

В качестве защитных агентов используют бензальдегид и синильную кислоту и другие жуки, например австралийские *Paropsis atomaria*, питающиеся на эвкалипте, а также *Chrysophtharta variicolik* и *C. amoena*. Предполагается, что эти со-

единения защищают жуков от позвоночных, в то время как сами жуки к действию синильной кислоты достаточно устойчивы.

Заметим, что секреция синильной кислоты как защитного агента довольно широко распространена у насекомых и встречается не только у жуков, но и у многоножек, бабочек и полужесткокрылых.

Оригинальный механизм защиты от хищников был обнаружен у жуков-плавунцов Dytiscus, Cybister. Млечная жидкость, выделяемая из отверстий проторакальных желез этих жуков, содержит высокую концентрацию (до 10%) 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.

Состав защитного секрета жуков подсемейств Colymbetinae, Agabinae, Copelatinae соответствует их земноводному образу жизни. Например, *Ilybius fenestratus* производит в проторакальных железах желтый алкалоид метил-8-гидроксихинолинкарбоксилат, токсичный для мелких млекопитающих, а также стероиды, защищающие от рыб. Присутствие алкалоидов в секрете многих Colymbetinae и Agabinae может вызывать спазмы у мелких млекопитающих (например у землероек), поедающих жуков во время их наземной зимовки.

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. Перейдя к жизни в воде, плавунцы сохранили связь с воздушной средой обитания. Они сохранили дыхание атмосферным воздухом, что очень эффективно, к примеру, в бедных кислородом водоемах. Но такой способ дыхания предполагает наличие водоотталкивающих свойств у покровов, соприкасающихся с атмосферой и участвующих в газообмене. Это условие необходимо для разрыва пленки поверхностного натяжения воды и для того, чтобы вода не проникала в субэлитральную полость, куда открываются отверстия дыхалец. Поселяющиеся на этих покровах микроорганизмы, водоросли и грибы сделали бы насекомое гидрофильным и неизбежно привели бы к потоплению. Для своей «гигиены» плавунцы производят в специальных железах антисептические секреты, содержащие различные ароматические соединения (бензойную кислоту, бензальдегид, гидрохинон и различные их структурные производные). Эти соединения используются насекомым в процессе груминга и угнетают микроорганизмы. Периодически пропитываемая этими выделениями гликопротеиновая сеть (с высоким содержанием цистеина, обеспечивающего пространственную структуру) вместе с влипшими в нее погибшими микроорганизмами спадает с жука, освобождая место для формирования новой.



Рис. 3.87. Жук-бомбардир (Wikimedia Commons)

Некоторые жуки обладают железами с ядовитыми и пахучими секретами. Самым ярким примером использования принципа ферментативного катализа для целей химической защиты являются жуки-бомбардиры (*Brachinus*). Они обладают железами, выделяющими смесь химических веществ, которые, вступая во взаимодействие друг с другом в специальной камере брюшка, вызывают экзотермическую реакцию и разогрев смеси до 100°С.

Образующаяся смесь веществ выбрасывается наружу через отверстия на кончике брюшка. При возникновении опасности жук-бомбардир ловко подворачивает брюшко и из пары отверстий, расположенных на его кончике, выпускает едкую струю, сопровождающуюся звуком резкого хлопка (рис. 3.87). Брюшко весьма подвижно, и жук может провести серию следующих друг за другом «взрывов». 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 сфинктром, 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:

$$\text{Гидрохиноны} \xrightarrow{\text{Пероксидаза}} \text{Хиноны} + H_2$$

$$H_2O_2 \xrightarrow{\text{Каталаза}} H_2O + 1/2\ O_2$$

$$H_2 + 1/2\ O_2 \longrightarrow H_2O.$$

Под давлением образующихся газов смесь выстреливается в виде аэрозоля при температуре ~ 100°С. Этот весьма эффективный способ защиты не является уни-

кальным, он наблюдается каждый раз, когда используется ферментативный катализ для получения токсического соединения.

Представители подсемейства пауссин (Paussinae) обладают менее подвижным брюшком, и при необходимости атаковать врага, находящегося спереди, они выпускают горячую жидкость на специальные выступы надкрылий, направляющие ее вперед. Лучше всего эти выступы видны у жуков трибы Ozaenini. *Goniotropis nicaraguensis* выбрасывает непульсирующую струю со скоростью 2.4 м/с. Более примитивный механизм защиты описан у представителей трибы Metriini – они не формируют струи, как остальные бомбардиры, а выделяют пузырящуюся и брызгающуюся в разные стороны жидкость.

3.6. ОТРЯД ЧЕШУЕКРЫЛЫЕ, ИЛИ БАБОЧКИ (Lepidoptera)

Чешуекрылые, или бабочки, мотыльки, моли (Lepidóptera Linnaeus, 1758, от др.-греч. λεπίς, род. п. λεπίδος – чешуя и πτερόν – крыло) – отряд насекомых с полным превращением, наиболее характерная особенность представителей которого – наличие густого покрова хитиновых чешуек (уплощенных волосков) на передних и задних крыльях (при этом чешуйки расположены как на жилках, так и на крыловой пластинке между ними). Для большинства видов характерен специализированный сосущий ротовой аппарат с хоботком, образованным удлиненными лопастями нижней челюсти. Форма и размах крыльев весьма разнообразны: от 2 мм до 28 см.

Отряд чешуекрылых по видовому разнообразию несомненно выделяется среди таксонов подобного ранга. Чешуекрылые являются одной из крупнейших групп насекомых, включающей в себя 158570 видов, в том числе 147 вымерших видов, по состоянию на август 2013 года. Предполагается, что до 100000 видов остаются все еще не известными науке, и, таким образом, общее число существующих на планете видов чешуекрылых может быть оценено приблизительно в 200000–225000 видов. На территории России встречаются 2166 родов и 8879 видов.

Чешуекрылые используют токсические вещества в качестве средств химической защиты от хищников. Ядовитыми могут быть взрослые насекомые, а также их личинки (гусеницы). Окраска и внешний вид многих бабочек и их преимагинальных стадий развития тем или иным способом связаны с защитой от врагов. Методы защиты от хищников очень разнообразны. Ряд видов обладают скверным запахом и неприятным вкусом, либо ядовиты, все это делает их несъедобными. Так, например, геликониды в стадии гусеницы поглощают в составе листьев кормовых растений гликозиды с цианистой группой, из которых в процессе метаболизма образуются цианиды, передающиеся и имаго бабочки. Другие виды также несут в себе токсичные соединения: алкалоиды, гликозиды, производные фенолов. А бабочкам рода Ornithoptera, гусеницы которых питаются на лианах рода кирказон, передается также аристолохиевая кислота[95]. Ядовитые и несъедобные виды часто обладают предостерегающей яркой окраской. Бабочки, лишенные таких средств защиты, часто мимикрируют под несъедобные виды, «подражая» не только окраске, но и форме крыльев. Данный вид мимикрии наиболее развит

[95] Аристолохиевая кислота представляет сильный капиллярный яд; она обусловливает нарушение кровообращения, поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, почек, печени (дегенерацию печени), центральной нервной системы. При ее назначении внутрь наступают рвота, сильный понос, паралич сердца и дыхания.

именно у чешуекрылых и называется «бейтсовской»[96]. Так, южноамериканские парусники *Papilio bachus, Papilio zagreus*, белянка *Dismorphia astynome* окраской и формой крыльев подражают несъедобным видам геликонид. Парусник *Papilio agestor* подражает несъедобной данаиде сита (*Paratica sita*). При «мюллеровской» мимикрии[97] подражающие друг другу виды в одинаковой мере несъедобны. Сходная окраска и внешний вид повышают эффективность отпугивания. Одним из таких примеров является дневной парусник *Papilio laglaizei* (Новая Гвинея), подражающий окраской и формой крыльев ночной урании *Alcides agathyrsus*. Оба вида несъедобны.

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 примыкает к специальному волоску. Такие волоски всегда полые и заполнены ядовитым секретом. Заостренный кончик волоска очень тонок и легко обламывается, в результате чего ядовитый секрет изливается наружу (рис. 3.88). Изучение ультраструктуры ядовитых волосков гусениц слизневидки *Parasa consocia* с помощью сканирующей электронной микроскопии показало, что на острие волоска отверстия нет (Kawamoto, 1978).

Однако у некоторых гусениц, например *Megalopyge opercularis* (рис. 3.89), канал ядовитого волоска имеет отверстие на верхушке, закрытое пробочкой. Все ее тело покрыто длинными густыми волосками, которые сами по себе не представляют какой-либо опасности. Но под собой они скрывают ядовитые волоски, одного прикосновения к которым достаточно, чтобы получить сильное жжение, сыпь и сильнейшую боль.

У златогузки (*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. (Kawamoto et al., 1978).

---

[96] Мимикрия Бейтса, или бейтсовская мимикрия – форма мимикрии, при которой съедобный вид имитирует несъедобный или ядовитый. Описана в 1852 году Генри Бейтсом.

[97] Мюллеровская мимикрия, мимикрия Мюллера – форма мимикрии, при которой наблюдается сходная предупреждающая окраска у нескольких различных ядовитых или несъедобных видов живых организмов (два или более видов, подражая друг другу, образуют «кольцо мимикрии»). Явление названо в честь немецкого зоолога Фрица Мюллера (1822–1897), впервые предложившего данную концепцию в 1878 году. Согласно мнению некоторых исследователей, мюллеровская мимикрия – разновидность апосематической (предупреждающей) окраски, которая в данном случае не является мимикрией в полном смысле, то есть введением в заблуждение воспринимающего сигнал организма, поскольку и модель, и имитатор оказываются одинаково несъедобными для хищника; в связи с этим мнением были предложены замещающие термины: мюллеровское сходство, мюллеровская конвергенция.

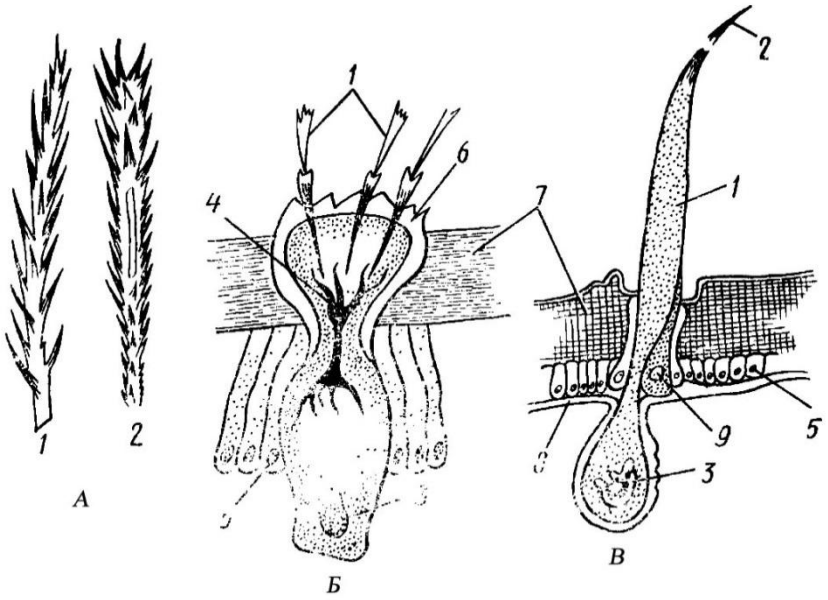


Рис. 3.88. Ядовитые волоски чешуекрылых (Шванвич, 1949). А – волоски златогузки *Nygmia chrysorrhoea*: 1 – защитный, 2 – ядовитый; Б – ядовитые волоски и железы *Nygmia phaeorrhoea*; В – схема строения ядовитого волоска: 1 – ядовитый волосок, 2 – обламывающийся кончик, 3 – ядообразующая клетка, 4 – внутриклеточные ядовитые каналы, 5 – гиподерма, 6 – сосочек, 7 – эндокутикула, 8 – базальная мембрана, 9 – трихогенная клетка



Рис. 3.89. Гусеница *Megalopyge opercularis* (Wikimedia Commons)

У гусениц некоторых бабочек имеются ядовитые кожные железы, выделяющие свой секрет наружу. Эти железы могут быть расположены на брюшной стороне переднегруди. 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.

Картина отравления. Клиническая картина отравления зависит от токсичности данного вида гусениц, а также от интенсивности поражения, связанного с количеством внедрившихся волосков, и, наконец, от локализации их проникновения. Как правило, поражаются открытые части тела: лицо, шея, руки[98]. 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, судорогах и рвоте. В США в штатах Техас, Луизиана и Флорида в период с июля по ноябрь регистрируются многочисленные случаи поражения *Megalopyge operculari.* Симптомы отравления включают сильную местную боль, жжение, зуд, отеки, тошноту, расстройства кишечника и головную боль.

После завоза златогузки *Euproctis chrysorrhoea* в начале прошлого века в США там были описаны дерматиты и конъюнктивиты, вызванные гусеницами этого вида. При массовых поражениях приходилось закрывать школы. В наше время (2007 г.) из-за теплых зим наблюдается нашествие златогузки в Великобритании.

Гусеницы рода Thaumetopoea странствуют группами, в виде длинных колон или процессий, отчего они и получили название процессионных, или походных шелкопрядов[99]. Представителями рода Thaumetopoea являются дубовый походный шелкопряд *Thaumetopoea processionea*, южный походный шелкопряд *Thaumetopoea pityocampa,* сосновый походный шелкопряд *Thaumetopoea pinivora* (Хрусталева, 2008). В конце XIX в. в Германии на некоторое время запрещали проход и проезд в лесах, зараженных походным шелкопрядом. Для облегчения зуда кожи предлагали натирать зудящие места маслом, сметаной, разными мазями, а для смягчения зуда в глотке – пить молоко или сливки. Тонкие, легко ломающиеся и зазубренные волоски гусениц походного шелкопряда содержат муравьиную кислоту в такой концентрации, что, попадая на кожу человека, она вызывает ожог. Если же волоски будут проглочены пасущимся скотом, то могут стать причиной тяжелого воспаления и даже смерти. Эфирный экстракт испражнений гусениц походного шелкопряда обладает таким же действием, как и сами волоски – то есть гемолимфа гусениц и жидкость, которую бабочка выпускает при выходе из

[98] В сумме поверхность этих частей тела составляет у человека 5%, что может быть критичным.

[99] На территории России обитают 2 вида: шелкопряд походный дубовый (*Thaumetopoea processionea*), его гусеницы питаются листьями дуба, и шелкопряд походный сосновый (*T. pinivora*) – хвоей сосны.

куколки, одинаково ядовиты. Но при обработке эфиром волоски теряют свою токсичность.

У коконопряда сибирского – *Dendrolimus sibiricus* – ядовитые волоски гусениц длиной до 1.7 мм очень опасны, особенно в период массового размножения бабочек. Волоски образуют темно-синие поперечные полосы по заднему краю первого и второго сегментов тела гусеницы. В спокойном состоянии щетки погружены в складки между сегментами. Побеспокоенная гусеница выгибает тело, направляя ядовитые щетки навстречу источнику раздражения. Внутри волоска – капиллярная полость, заполненная секретом ядовитой железы. При попадании в глаз или на кожу кончик волосков обламывается, и яд вытекает в ранку. У людей, находящихся в лесу в очагах массового размножения сибирского шелкопряда, возникают воспаления слизистой оболочки глаз, дерматиты различной тяжести, вплоть до изъязвлений кожи. При попадании в кожу большого числа ядовитых волосков этих гусениц может развиваться воспаление суставных сумок пальцев и лучезапястного сустава. Причина недуга состоит в том, что при сокращении мышц, проникшие в них зазубренные волоски постепенно продвигаются вглубь и накапливаются в более плотной ткани суставных сумок. Воспаление может длиться до четырех месяцев.

Непарный шелкопряд *Lymantria dispar* распространен в европейской части России (кроме севера), в Крыму, на Кавказе, в горах Средней Азии и на Дальнем Востоке. Название вида связано со значительными различиями внешнего вида самцов и самок: самка значительно больше самца, 55–90 мм в размахе крыльев, тогда как у самца – 35–55 мм. После первой линьки у гусениц появляются защитные ядовитые волоски. Во время массового размножения бабочек воздух в лесу бывает наполнен ядовитыми волосками, которые могут вызвать появление дерматита в виде крапивницы.

Лечение отравлений чешуекрылыми 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.

Общая характеристика яда чешуекрылых. 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, секретируемые 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.

Для зоотоксинологии особый интерес представляют 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 *Euprocts subflava*. Эффективность противогистаминных препаратов при поражении ядовитыми волосками гусеницы соснового походного шелкопряда *Thaumetopoea pityocampa,* обычной для Средиземноморья, также ука-

зывает 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 для мышей экстрактов из тела пестрянок.

При сравнительном анализе химического состава секрета ядовитых волосков *Euproctis subflava* (Япония) и *E. chrysorrhoea* (Нидерланды) были обнаружены белки с молекулярной массой от 32000 до 96000 Да, обладающие протеолитической и эстеролитической активностью (De Jong et al., 1982). Интересно, что в яде *E. chrysorrhoea* преобладала трипсиноподобная активность, тогда как для яда *E. subflava* было характерно химотрипсиноподобное действие. В обоих ядах обнаружена 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 алгогенной, протеазной и гемолитической активностью. Чувствительность эритроцитов разных видов животных к яду *M. urens*, падает в ряду человек > собака > крыса. В яде *Megalopyge opercularis* (США) обнаружен белок с калликреиновой активностью.

Наиболее изученным представителем ядовитых чешуекрылых, представленных в фауне России и сопредельных стран, является бабочка медведица-кайя (*Arctia caja*).

3.6.1. Семейство Медведицы (Arctiidae)

Типичный представитель – ночная бабочка медведица-кайя (*Arctia caja*). Размах крыльев 50–80 мм. Длина переднего крыла 25–33 мм. Окраска верхней стороны крыльев коричнево-белая с неправильным извилистым рисунком, отличающимся большой вариабельностью. Верхняя сторона задних крыльев светло-красная с пятью большими округлыми пятнами, цвет которых варьирует от черного до голубоватого. Голова и грудь темные, красно-бурые, брюшко красное, с черными поперечными полосками (рис. 3.90). Бабочки отличаются полиморфизмом. У каждой особи индивидуальный рисунок верхней стороны крыльев. Верхняя сторона задних крыльев может быть красного или желтого цвета, с множеством пятен или вообще без них, или однотонной черной. У особей, развивающихся в одинаковых условиях, порой наблюдается вариабельность окраски, причем иногда эти различия настолько велики, что бабочек можно принять за представителей различных видов.

Медведица-кайя широко распространена на территории всей Европы, а также Сибири, Дальнего Востока, Средней и Малой Азии, Китая, Кореи и Японии, Северной Америки. В горах поднимается на высоту до 3000 м над уровнем моря. Предпочитает влажные участки, речные низменности, сады, парки. Часто встречается в культурных ландшафтах. Время лета – июль-август. Бабочки активны ночью, часто летят на свет. В июле оплодотворенные самки откладывают яйца



Рис. 3.90. Бабочка медведица-кайя *Arctia caja* (Wikimedia Commons)

большими голубовато-белыми группами на нижнюю сторону листьев. Стадия гусеницы – с сентября по май. Зимует гусеница, длина которой около 60 мм. Окраска гусеницы черная, она покрыта длинными волосками с белыми кончиками. При опасности гусеница падает с кормового растения на землю, сворачивается и притворяется мертвой. Гусеницы являются полифагами, питаясь листьями, различными видами травянистых и кустарниковых пород растений. Основные кормовые растения: малина, ежевика, калина, жимолость, вереск, борщевик, дрок. Питаются также листьями таких пород как яблоня, земляника, груша, слива. Окукливание происходит в мае. Гусеница окукливается в паутинном коконе бурого цвета.

Из брюшка самок *Arctia caja* выделен полипептид с молекулярной массой 1000 Да, названный *кайин* (Rontschild et al., 1979a). Кайин в концентрации 1 мг/мл вызывает необратимую контрактуру нервно-мышечных препаратов саранчи (рис. 3.91А), таракана и бабочки-капустницы, сопровождающуюся деполяризацией мышечной мембраны (рис. 3.91Б) и угнетением ПКП (рис. 3.91В). 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, но только при парентеральном введении и не оказывал влияния при введении *per os*. 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 развитию тахикардии, апноэ и двухфазному изменению АД. Существенной характеристикой токсина является отсутствие его действия на нервно-мышечный препарат амфибий, синаптическая передача кото-

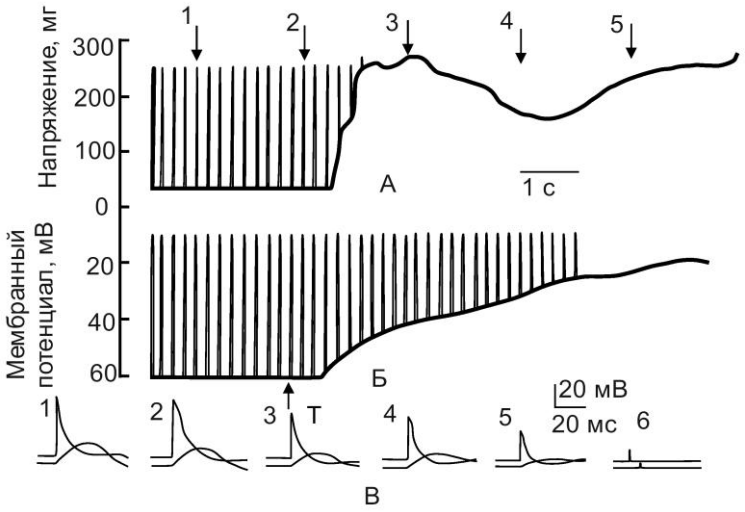


Рис. 3.91. Влияние активного гомогената (1 мг/мл) из бабочки – медведицы-кайи *Arctia caja* – на нервно-мышечный препарат саранчи (Rothschild et al., 1979): на А стрелками отмечены моменты регистрации, соответствующие записям ПКП 1–5 на В, Т – момент введения токсина

рых имеет отличия от членистоногих по чувствительности к экстраклеточному Ca^{2+}, а также по химизму 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; второй – действие, аналогичное медиаторам беспозвоночных.

Остается дискуссионным вопрос о биологической целесообразности наличия у медведицы-кайи токсина (кайина), действующего на потенциальных хищников (позвоночных), только минуя пищеварительный тракт. Напомним, что аналогичная ситуация имеет место в отношении лептинотарзина – действующего начала колорадского жука. Имеет смысл привести данные сравнительного анализа кайина и лептинотарзина (табл. 3.22).

Таблица 3.22

Сравнение характеристик лептинотарзина из колорадского жука (Leptinotarsa decemlineata) и кайина из бабочки медведицы-кайи (Arctia caja) (Rothschild et al., 1979)

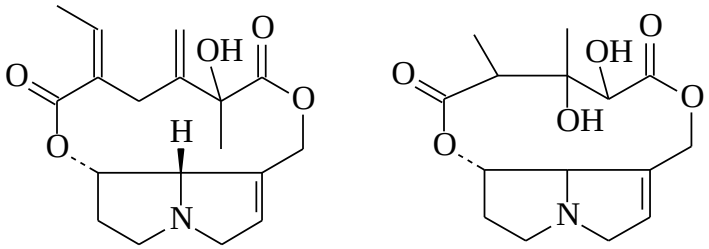
Лептинотарзин	Кайин
Присутствует в гемолимфе и яйцах, отсутствует во внутренних органах. Обнаружен в личинках на поздней стадии развития	Возможно отсутствует в гемолимфе или присутствует в следовых количествах. Присутствует в брюшке самок, половых железах и яйцах. Не обнаружен в куколках на поздней стадии
Кислый, термолабильный недиализируемый белок, M_r 50000 Да	Небольшой термолабильный полипептид, M_r 1000 Да, обладает сильным положительным зарядом
Летален для позвоночных и насекомых при парентеральном введении	Летален для позвоночных и насекомых при парентеральном введении

Окончание табл. 3.22

Не активен при пероральном введении	Не активен при пероральном введении
Не влияет на ЦНС таракана	Не влияет на нервную передачу в ганглиях таракана
Апосематический вид. Возможно неприятен на вкус	Апосематический вид. Умеренно неприятен на вкус
Возможно имеется только один токсический компонент	Возможно имеется более одного токсического компонента
Возможно оказывает обратимый токсический эффект на нервно-мышечную передачу у лягушки	Не влияет на мышцы лягушки, но необратимо блокирует мышцы саранчи

Возможное объяснение заключается в том, что лептинотарзин и кайин, в норме присутствующие в гемолимфе колорадского жука и бабочки медведицы-кайи являются естественными метаболитами, а их токсичность – вторична. Контраргумент сводится к вопросу: зачем тогда колорадскому жуку и бабочке медведице-кайе апосематическая окраска?

Следует отметить, что бабочка-медведица, способная *de novo* синтезировать кайин, использует в своей токсинологической стратегии и кайромоны. Так, из нескольких видов бабочек сем. Arctiidae, питающихся на крестовнике (Senecio) и кроталарии (Crotalaria), были выделены пирролизидиновые алкалоиды[100], характерные для этих растений. Алкалоиды крестовника были представлены сенецинином, сенецифиллином, интегерримином, якобином, якозином, яколином, яконином. Из кроталарии были выделены монокроталин, триходесмин и криспатин (рис. 3.92).



Сенецифиллин Монокроталин

Рис. 3.92. Пирролизидиновые алкалоиды крестовника (сенецифиллин) и кроталарии (монокроталин), обнаруженные в бабочках сем. Arctiidae (Rothschild et al., 1979b)

Красная морфа медведицы *Tyria jacobaeae* (var. conyij) содержала значительно меньше метаболита, чем бабочки нормальной морфы (Markin, Littlefield, 2008). Самки желтой медведицы *Spilosoma lutea*, питающейся на тех же растениях крестовника, что и *S. jhcobaea*, содержали заметно больше якобина и яколина, чем самцы. Известно, что пирролизидиновые алкалоиды более токсичны для растительноядных млекопитающих, чем для насекомых-фитофагов. Многие виды кре-

[100] Пирролизидиновые алкалоиды – группа азотсодержащих алкалоидов преимущественно растительного происхождения. Обнаружены у представителей 14 семейств растений, а также в организмах животных. Наиболее богаты этими алкалоидами растения родов Бузульник (Ligularia), Крестовник (Senecio) из семейства Астровые и др.

стовника вырабатывают алкалоиды, включая пирролизидиновые: нередко их содержание достаточно высоко, а потому может вызвать отравление у людей и животных. Но именно высокое содержание алкалоидов является причиной использования некоторых видов крестовника в качестве лекарственных растений, а также как сырье для производства медицинских препаратов. По-видимому пирролизидиновые алкалоиды, как и многие вторичные метаболиты растений, сдерживают агрессию растительноядных млекопитающих, но одновременно защищают бабочку-медведицу от хищников. Таким образом, бабочка-медведица получает селективные преимущества при питании на крестовнике и кроталарии (Weller et al., 1999).

* * *

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 токсинологическое изучение чешуекрылых принесет новые открытия.

3.7. ОТРЯД ДВУКРЫЛЫЕ (Diptera)

Ядовитые насекомые, лишенные жалящего аппарата, вводят ядовитый секрет в тело своих жертв 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 наивысшей специализации у змей.

Предметом нашего рассмотрения явятся некоторые представители отрядов Diptera, Hemiptera и Neuroptera, о токсических свойствах слюнных желез которых в настоящее время имеются сведения.

Двукрылые (др.-греч. δίπτερα: δι- – два, πτερόν – крыло, лат – Diptera) – отряд насекомых с полным превращением. Отличительным признаком отряда, хорошо отграничивающим его от прочих групп насекомых, является наличие только одной, передней пары крыльев. Задняя пара у них преобразована в булавовидные органы равновесия – жужжальца – и не несет локомоторной функции. В настоящее время описан 160591 вид, включая 3817 ископаемых видов (по другим данным более 154000 видов двукрылых). Наиболее характерные представители двукрылых – настоящие комары, мошки, слепни, настоящие мухи. Встречаются повсеместно, включая Антарктиду (например комар *Belgica antarctica*). Самый мел-

кий вид (мирмекофильная муха-горбатка *Euryplatea nanaknihali*, Phoridae) имеет длину 0.4 мм. Многие кровососущие двукрылые являются переносчиками инфекционных заболеваний (малярии, желтой лихорадки и др.). Однако в то же время они имеют большое значение для сельского хозяйства, поскольку являются опылителями различных растений, в том числе культурных.

У двукрылых ядовитость секрета слюнных желез наиболее развита на личиночной стадии развития. Личинки грибных комаров (сем. Mycetophilidae), относящиеся к родам *Platyura, Ceroplatus, Macrocera,* способны быстро парализовать 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 pH 1.8, которая токсична для многих насекомых, в то время как сами *Platyura* к ней устойчивы. Паралитический токсин обнаружен у личинки третьего возраста круглошовных мух *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 слизни. 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.

3.7.1. Семейство Ктыри (Asilidae)

Ктыри (Asilidae) – семейство хищных двукрылых насекомых подотряда короткоусых (Brachycera). Распространены на всех континентах, кроме Антарктиды, преобладают в субтропиках. В Норвегии 20 видов, в Италии около 140 видов, в Калифорнии – около 500 видов, в России – не менее 200 видов. Они являются особенно многочисленными в саванне, степи и аридных областях (пустынях). Значительно меньше ктырей найдено в лесах, где они обнаруживаются на полянах и на речных берегах. Редкие виды встречаются во влажных болотистых участках. По речным системам ктыри рода Lasiopogon проникают в зону тундры, тогда как Cyrtopogon замечены в горах на высоте 4500 м выше уровня моря. Активные хищники, имеющие большие глаза и стройное, часто удлиненное и обычно в коротком густом опушении тело (рис. 3.93). Ктыри охотятся на различных насекомых; иногда добычей ктыря может стать другой ктырь. Агрессивность ктырей настолько велика, что они вступают в схватку с такими хорошо вооруженными насекомыми, как пчелы, осы, жуки-скакуны. Хотя в хоботке имаго и отсутствуют мандибулы, другие части ротового аппарата – максиллы, подглоточник и нижняя губа – образуют весьма совершенный колющий орган. Личинки ктырей ведут хищнический образ жизни, охотясь в почве или разлагающейся древесине на личинок различных жуков (долгоносиков, чернотелок, хрущей и др.).



Рис. 3.93. Ктырь *Efferia albibarbis* (Wikimedia Commons)

Слюна ктырей содержит сильный яд, от которого пойманное им насекомое мгновенно умирает. Пойманный рукой ктырь иногда кусает и человека. Слюнные железы ктырей содержат яд, токсичный для саранчи, мышей и парамеций. Токсичность яда разных видов ктырей различается: яд, содержащийся в железах 1–2 ктырей, способен убить мышь массой 20 г. У мышей яд вызывает симптомы отравления, схожие с вызываемыми ядом колюбрид. Так, например, 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*, и для получения обратимого паралича достаточно ввести саранче всего 0.08–0.25 содержимого железы. В целом, от 1/126 до 1/2 содержимого железы достаточно, чтобы, в зависимости от вида ктырей, убить саранчу *Locusta migratoria* средней массой 1 г. Протеолитическая активность обнаружена в слюне (pH 4–9.4) и желудочном соке (pH 2.4–9.0), которые ответственны за внекишечное переваривание. Однако в губных железах протеолитическая активность не обнаружена. Укус ктыря схож по болевым ощущениям с пчелиным.

3.7.2. Семейство Слепни (Tabanidae)

Слепни (Tabanidae) – семейство двукрылых из подотряда короткоусых. Взрослые самки многих представителей этого семейства – компонент гнуса. Многочисленны в лесной зоне, степях и пустынях, но обычно держатся по берегам рек и озер, где развиваются личинки многих видов. В мировой фауне описаны около 4400 видов, которые объединяют примерно в 200 родов; на территории стран СНГ около 200 видов. Ископаемые слепни известны со времени олигоцена. Слепни населяют все континенты, за исключением Антарктиды. Кроме того, они отсутствуют в Исландии, Гренландии и на некоторых океанических островах. Наибольшее количество слепней как по численности, так и по количеству видов (до 20 в каждой местности) встречается на заболоченных участках, на границах разных экотопов, в местах выпаса скота. От соседства человека их количество только увеличивается.

Слепни – крупные мухи (рис. 3.94) с мясистым хоботком, внутри которого заключены твердые и острые колющие и режущие стилеты; щупики ясные, со вздутым концевым члеником, нависающим впереди хоботка; усики четырехчлениковые, торчащие вперед, перед жужжальцами – вполне развитые чешуйки крыла; глаза огромные, в полосах и пятнах радужных цветов. У слепней наблюдается половой диморфизм – по внешнему виду можно отличить самку от самца. У самок – крепкий колюще-режущий ротовой аппарат. В состоянии покоя все 6 частей, его составляющие, собраны в хоботок. Верхние челюсти саблеподобные или ножеподобные, слепень не прокалывает кожу, а разрезает ее. Растительные соки и капли воды слепни слизывают нижней губой. Самцы питаются исключительно соками растений, а самки и кровью, и растительными соками. У самок глаза разделяются лобной полоской, у самцов расстояния между глазами почти не заметно (рис. 3.95А,Б) и брюшко заострено на конце.

Яйца у слепней удлиненные, серые, бурые или черные. Личинки чаще всего светлые, веретеновидные, лишенные конечностей (рис. 3.95В). Личинки почти всех видов слепней умеют плавать, время от времени они высовывают над поверхностью воды задний конец брюшка с дыхательной трубкой, чтобы дышать. Голова личинки длинная, с двумя простыми глазками, крючкообразной верхней губой, парой изогнутых тонких верхних челюстей, двумя мягкими нижними челюстями, длинными нижнечелюстными щупальцами и короткими усиками. Личинки так же больно кусаются, как и взрослые, и их укусы так же токсичны. Слюна личинки разрежает ткани жертвы, и личинка потом высасывает ее содержимое.



Рис. 3.94. Полуденный слепень *Hybomitra bimaculata* (Wikimedia Commons)



А



Б



В



Г

Рис. 3.95. Слепни: А – самец, Б – самка, В – личинка, Г – куколка (Wikimedia Commons)

Обычно перед окуклением личинки переползают из мокрых мест в более сухие и превращаются в куколку в поверхностной части почвы, мохового покрова и т.д. Фаза куколки (рис. 3.95Г) длится, в зависимости от окружающей температуры, от 6 дней до 3 недель. Перед самым вылетом куколка поднимается к поверхности почвы, высовывается из нее наполовину, после чего на спинной стороне продольно лопается куколочная оболочка, и взрослый слепень вылезает наружу.

Слепни являются механическими[101] переносчиками ряда болезней: протозойных (анаплазмоз крупного рогатого скота, трипаносомоз верблюдов, су-ауру лошадей), вирусных (инфекционная анемия лошадей) и бактериальных (туляремия, сибирская язва, эмфизематозный карбункул, геморрагическая септицемия буйволов).

Кроме того, укусы слепней сами по себе довольно болезненны. В место укола выделяется слюна с антикоагулянтами и токсинами. Антикоагулянты препятствуют свертыванию крови, вызывают длительное кровотечение из ранок, которые долго не заживают. Это привлекает других кровососущих насекомых. Токсические вещества, находящиеся в слюне, приводят к покраснению и болезненному отеку кожи. Индивидуальная аллергическая реакция на укус слепня может быть достаточно сильной, вплоть до общего недомогания в течение нескольких суток. Животные расчесывают места укусов до образования ран, что приводит к развитию дерматитов; в плохую погоду болезненное состояние кожи еще больше усиливается, потому что начинаются омертвение особо пострадавших мест, флегмоны и абсцессы. Укусы личинок слепней (Tabanidae) могут вызывать боль, сравнимую с ужалением пчелой. В некоторых районах Японии укусы Tabanus и Chrysopus людей на рисовых плантациях имеют эпидемиологическое значение по своей массовости. Боль в месте укуса удерживается от 10 мин до 2 дней. На коже возникает эритема (до 75 мм в диаметре), близлежащие лимфатические узлы опухают, ощущается сильный зуд. У беспозвоночных яд Tabanidae вызывает быстрый паралич.

Из слюнных желез *Tabanus yao* (провинция Шанхай, Китай) с помощью иммуноблотинга были выделены и охарактеризованы два белковых аллергена, связывающихся с иммуноглобулином Е (IgE). Для этого пришлось обработать свыше 10 кг слепней (около 60000 экземпляров при средней массе насекомого 0.17 г). Аллергены были обозначены как «Tab a1» и «Tab a2». «Tab a1» имел M_r 26 кДа и был родственен антигену 5 (Аг-5) из яда пчел и ос. «Tab a2» имел M_r 35 кДа и представлял собой гиалуронидазу. Таким образом, родственные аллергены присутствуют как у жалоносных, так и кровососущих насекомых, что поддерживает гипотезу так называемого «wasp-horsefly syndrome (WHS)» (Ma et al., 2011).

Антикоагуляционная активность слюны слепней имеет большое биологическое значение (Kazimiriva et al., 2002). Известно, что самки крупных видов в течение нескольких минут могут поглотить до 200 мг крови. Следовательно они должны обладать мощными механизмами, препятствующими свертыванию крови. Действительно, у *Tabanus bovinus* был обнаружен сильный ингибитор тромбина. В слюне *Chrysops* sp. содержится ингибитор агрегации тромбоцитов и сильный антагонист IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов фибриногена. Изучение антикоагуляционной активности экстракта слюнных желез 19 видов обитающих в Словакии слепней, относящихся к 6 родам (Atylotus, Chrysops, Haematopota, Heptatoma, Hybomitra и Tabanus), показало, что большинство видов (за исключением Chrysops) значачительно пролонгировали дозозависимым образом время свертывания плазы человека и обладали сильной и специфической антитромбиновой активностью. Таким образом, можно обозначить две антикоагуляционные стратегии, присущие слепням: Chrysops[102] тормозят агрега-

[101] Без какого-либо развития возбудителя в организме переносчика.

[102] Chrysops – златоглазики, или пестряки – широко распространенный род слепней.

цию тромбоцитов, тогда как большинство других родов (Atylotus, Haematopota, Heptatoma, Hybomitra и Tabanus) являются ингибиторами тромбина. Очень сильный антикоагулянт был обнаружен у крупного слепня *T. bovinus*, тогда как противосвертывающая активность слюны других слепней была меньше, что связывают, в том числе, с их размерами. Слюнные железы *T. bovinus* возможно секретируют антикоагулянтный пептид с M_r 7 кДа, названный табанином и сходный по своему действию с гирудином пиявок.

Из слюнных желез слепня *Tabanus pleskei* были выделены три иммунорегуляторных пептида, названные иммунорегулинами TR1–3. В частности, иммунорегулин TR1 ингибировал секрецию гамма-интерферона, моноцитарного хемотаксического *белка*-1 (MCP-1) и увеличивал секрецию интерлейкина-10, индуцированную липополисахаридом в спленоцитах мыши (Zhao et al., 2009).

По числу нападений слепней на первом месте стоят лошади, на втором – крупный рогатый скот. Так, за 15 минут на лошадь нападает до 700 слепней. По данным разных авторов, слепни могут нападать и на крыс, птиц и рептилий, а в теплых странах и на крокодилов, и на греющихся на солнышке морских черепах. Значительно реже слепни нападают на овец, свиней и коз, а на собак почему-то почти не реагируют.

Влажное тело привлекает слепней в 2.5 раза больше, чем сухое, поэтому на вспотевших или искупавшихся людей и животных слепни нападают заметно чаще. Нападая на животных, слепни истощают их, нарушают отдых и сон, иногда доводят до полного изнеможения и даже гибели. Выпас вследствие этого становится нерентабельным, скот плохо набирает вес, снижаются удои. При неминуемом вследствие постоянного беспокойства недоедании наблюдается истощение животных, снижение работоспособности. Экономические убытки от слепней очень значительны. В дни наибольшей активности слепней надои молока у коров падают на 15%, прирост веса – на 35%. За сутки потеря сил животными, которых беспокоят слепни, эквивалентна недоеданию 400 граммов овса на одну голову. В стаде из 700 коров недостача молока в день может достигать 1500 литров.

3.8. ОТРЯД ПОЛУЖЕСТКОКРЫЛЫЕ (Hemiptera)

Полужесткокрылые, или членистохоботные (Hemiptera) – отряд насекомых с неполным превращением. Это наземные или водные насекомые, тело которых чаще всего умеренно уплощенное. Главный признак этих насекомых – ротовые органы колюще-сосущего типа; хоботок почти во всех случаях прикреплен к передней части головы. Отряд насчитывает более 100000 видов: к августу 2013 года описаны 104165 видов, включая 1982 ископаемых вида. Образ жизни этих насекомых весьма разнообразен, они являются растительноядными (высасывают соки различных частей растения), паразитами млекопитающих и птиц, микофагами (питаются грибами), хищниками (охотятся на мелких беспозвоночных), живут в сетях пауков и эмбий, а также в воде и на ее поверхности; некоторые виды встречаются даже в открытом океане. Большинство питается растительной пищей и именно соками цветковых растений, которые они высасывают с помощью хоботка; иногда это вызывает уродливое разрастание ткани растений и ведет к образованию наростов или орешков (галлов); некоторые виды питаются соками грибов, папоротников. Есть формы, питающиеся и растительной, и животной пищей (Podisus, Stiretrus, Rhaphigaster). Многие хищники высасывают соки из других

животных, особенно личинок насекомых; некоторые высасывают также трупы насекомых. Наконец, некоторые полужесткокрылые представляют постоянных или временных (постельный клоп) паразитов. Укусы хищных и некоторых паразитических полужесткокрылых, при которых в ранку попадает едкая слюна, могут быть очень болезненны и даже вредны[103]. Полужесткокрылые распространены во всех частях света, но наибольшего развития эта группа достигает в Америке, особенно Южной; здесь же водятся и наиболее крупные представители отряда (длиной 7–9 см).

Более детально рассмотрим некоторых представителей подотряда Клопы (Heteroptera), ранее выделяемого в качестве самостоятельного отряда. Известны около 40 тыс. видов из более 50 семейств. На Дальнем Востоке России – около 800 видов (для бывшего СССР указывалось свыше 2000 видов). У большинства клопов имеются пахучие железы, отверстия которых располагаются у взрослых особей на нижней стороне груди между первой и второй парой ног. Выделения этих желез имеют характерный, неприятный для человека запах; предполагают, что они отпугивают врагов и, возможно, играют роль феромонов. Секрет состоит в основном из альдегидов, например близких к CH_3-$(CH_2)_2$-CH=CH-CHO.

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. Рассмотрим некоторых представителей водных и наземных полужесткокрылых, представляющих токсинологический интерес.

3.8.1. Семейство Гигантские водяные клопы (Belostomatidae)

Гигантские водяные клопы сем. Belostomatidae – хорошо известные хищники; некоторые, имеющие большие размеры (до 12 см), нападают даже на рыб. Обитают эти гиганты в тропических странах (Южной Америке, Восточной Азии, Юго-Восточной Азии), представители этого семейства встречаются и в Северной Америке (штат Флорида). На Дальнем Востоке обитает 2 вида белостомастид*: Lethocerus deyrolli* (рис. 3.96) *и Diplonychus major* (Определитель насекомых…, 1988).

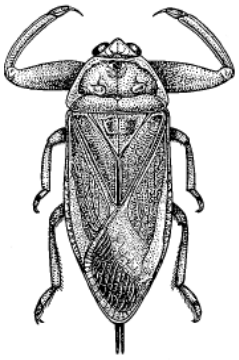


Рис. 3.96. *Lethocerus deyrolli* (Определитель насекомых…, 1988)

Передние ноги сильные, крупные и несколько короче по сравнению с другими (рис. 3.97А). На их концах расположены крючки, похожие на когти, предназначенные для захвата и удержания добычи (рис. 3.97Б). Как правило, с ними можно столкнуться в пресноводных водоемах и протоках. Весной на спинке клопов из сем. Belostomatidae можно увидеть множество больших бледно-серых или коричневых яиц, которые вынашивает самец (рис. 3.97В). При помощи хоботка (3.97Г) они вводят в тело жертвы слюну, обладающую парализующим действием и очень быстро разжижающую внутренности жертвы, которые через 10–15 мин клоп легко высасывает.

[103] Хемиптероз (лат. clinocorosis, cimicosis) – энтомоз, обусловленный укусами клопов, характеризующийся зудом, раздражением кожи, иногда аллергической реакцией.



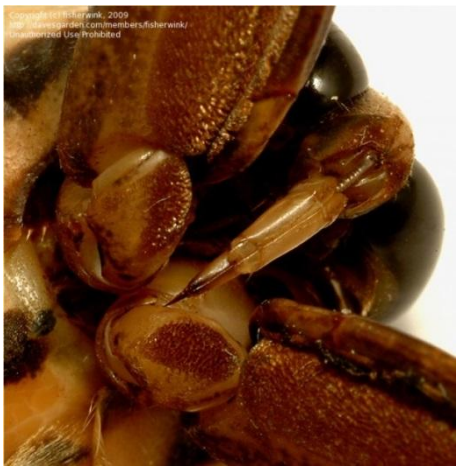
А



Б



В



Г

Рис. 3.97. Гигантский водяной клоп сем. Belostomatidae: А – внешний вид, хорошо видны передние мощные хватательные ноги; Б – водяной клоп с добычей; В – самец водяного клопа с потомством; Г – ротовое отверстие водяного клопа (Wikimedia Commons)

Подобный механизм действия слюны должен, очевидно, обеспечиваться наличием гидролитических ферментов. Действительно, была обнаружена протолитическая активность экстракта из слюнных желез *Lethocerus cordofanus*, причем скорость расщепления казеина протеазами слюны клопа не уступала по своей эффективности трипсину. Кроме протеолитической, секрет слюнных желез обладает гиалуронидазной, нуклеазной, фосфатазной и эстеразной активностью. Слюна другого вида *L. delpontei* (рис. 3.98А) быстро и обратимо парализовала лягушек и

вызывала нарушение координации у гуппи при добавлении секрета, содержащегося в одной железе, к 700 мл воды.

Людей же эти клопы чаще всего кусают за ноги или пальцы ног во время купания. Для человека этот укус не вреден, но будет достаточно болезненным. В течение нескольких часов потерпевший может испытывать интенсивную пульсирующую боль, развивается гиперемия, отечность (рис. 3.98Б), но неврологические симптомы отсутствуют.



А Б

Рис. 3.98. Гигантский водяной клоп *Lethocerus delpontei* (А) и клиническая картина места укуса (Б), вызванного этим экземпляром клопа (Haddad et al., 2010)

В странах Юго-Восточной Азии, особенно в Таиланде, этих жуков можно отведать в местных ресторанчиках или купить жареный деликатес прямо на улице.

3.8.2. Семейство Гладышевые (Notonectidae)

Гладыши (Notonecta) – род крупных пресноводных клопов семейства гладышевых (Notonectidae). Взрослые особи достигают длины 15 мм. Тело разделено на голову, грудь и брюшко. Надкрылья выпуклые, крышеобразной формы, брюшко плоское. Окрас может меняться в зависимости от цвета дна водоема, в котором обитают насекомые. Обычно это зеленовато-бурые оттенки, причем брюшко окрашено темнее, а надкрылья – светлее. На голове гладыша хорошо заметна пара больших красноватых глаз.

Обыкновенный гладыш (*Notonecta glauca*) (рис. 3.99) широко распространен в умеренных широтах Европы и России до Восточной Сибири. В России чаще других можно встретить гладыша Ройтера (*Notonecta reuteri*), у которого однотонная светлая спинка.

Насекомое с неполным превращением. Весной самки откладывают около 200 яиц в ткани водных растений. Личинки гладышей во всем похожи на взрослых насекомых, за исключением размеров и отсутствия крыльев, ведут сходный хищнический образ жизни. У взрослых самцов имеется музыкальный аппарат.

Обитает в стоячих водоемах. По поверхности земли насекомое передвигается неуклюже, цепляясь за ее неровности двумя передними парами ног.



Рис. 3.99. Клоп-гладыш (Wikimedia Commons)

Грудь несет три пары ног, причем последняя – гребные ноги – длиннее и мощнее остальных, густо опушена щетинками и служит для перемещения в толще воды. Брюшко состоит из 7 сегментов, составляет приблизительно ¾ длины тела животного, со спинной стороны прикрыто надкрыльями. Спинная сторона тела выпуклая, с килем, брюшная – уплощенная.

Дышит гладыш атмосферным воздухом. Благодаря ему же тело насекомого имеет положительную плавучесть. Трахейные стволы открываются тремя парами грудных и семью парами брюшных стигм (дыхалец). Грудные стигмы открываются в герметично закрытые камеры, сообщающиеся с пространством под надкрыльями и с двумя воздушными каналами на поверхности брюшка, которые образованы четырьмя рядами волосков. Главное дыхательное отверстие находится на седьмом сегменте брюшка и прикрыто тремя группам особых волосков, две из которых подвижны. Смыкаясь, эти волоски могут закрывать вход в дыхательное отверстие.

Бóльшую часть времени гладыш проводит у самой поверхности воды в характерной позе: вниз головой, широко расставив задние ноги – «приклеившись» ими к самой пленке поверхностного натяжения и выставив задний конец брюшка в воздух для дыхания. Уходя от преследования или охотясь, гладыш достаточно быстро способен уйти на глубину. При этом видно, что для погружения насекомому приходится затрачивать определенные усилия. Чтобы всплыть, клоп, напротив, не делает ни единого движения. Под водой гладыш может пробыть 7–8 мин.

Гладыши хорошо летают, преимущественно в ночное время. Таким образом, происходит их расселение. Гладыши зимуют вне водоемов – в лесной подстилке, под корой деревьев и т.п. Естественные враги гладыша – птицы и крупные рыбы. Так как гладыш передвигается в воде «спиной вниз», то этим определяется распределение его окраски: светлые надкрылья делают его менее заметным для рыб, на фоне неба, а темное брюшко – для птиц, на фоне дна водоема, обычно – илистого (гладыш предпочитает селиться в стоячих или медленно текущих бассейнах).

Ротовой аппарат – типичного для данного отряда колюще-сосущего типа: к брюшку гладыша прижат хоботок, который достаточно крепок и тверд, чтобы проколоть человеческую кожу. За болезненный укус гладыш получил прозвище «водяная оса». Острым хоботком, которым он впивается в жертву, гладыш может проколоть и кожу человека, поэтому лучше не брать его в руки. При необходимости можно держать его, сжимая с боков двумя пальцами. Кусается гладыш больно, выделяя токсичную слюну, от которой место укуса долго чешется. От его укусов в основном страдают самые любопытные, то есть дети, которые пытаются взять его в руки; сам же он крайне редко может нападать, если речь идет о человеке. Агрессивная реакция на укус насекомого проявляется только у аллергиков, для остальных людей он совершенно безопасен.

Гладыш – хищник. Выбрав жертву, клоп несколькими мощными взмахами гребных конечностей настигает ее, прокалывает хоботком покровы и впрыскивает внутрь пищеварительную жидкость. Через некоторое время хищник высасывает парализованную жертву. Питается различными водными насекомыми и даже иногда мальками рыб (чем может наносить определенный урон рыбному хозяйству). Известны случаи каннибализма: взрослые особи нападают на молодых, а также на представителей других, более мелких родственных видов, например на гребляков.

3.8.3. Семейство Хищнецы (Reduviidae)

Хищнецы (Reduviidae) – крупнейшее по числу видов семейство отряда полужесткокрылых, представители которого широко распространены по всему миру, преимущественно в Европе, Африке, Северной Америке. Известны около 7000 видов. На территории стран бывшего СССР – около 90 видов. Крупные, реже небольшие клопы. Окраска преимущественно черная, коричневая, бурая; ряд тропических видов обладает яркой окраской с наличием желтых, оранжевых, зеленых и красных цветов. Голова продолговатая, почти цилиндрическая, сзади суженная в шейку. Глаза сложные выпуклые, ряд видов – безглазые. Хоботок короткий, шиловидный, не вкладывается в желобок, состоит из 3, иногда 4 члеников. Усики нитевидные, длинные и тонкие, преимущественно четырехчлениковые. Переднеспинка с поперечной перетяжкой, разделена ею на более узкую переднюю и широкую заднюю части. Ноги преимущественно очень длинные, с короткими лапками, состоящими из 3 члеников и лишенными подушечек. Задние ноги, обыкновенно, значительно длиннее передних, однако передвигаются насекомые медленно. Большинство видов имеет нормально развитые крылья, но существуют также короткокрылые и бескрылые формы (рис. 3.100).

Обитают на деревьях и кустарниках, в траве, на земле, под камнями, в норах млекопитающих, гнездах птиц, в домах и других постройках человека. Вид *Empicoris culiciformis* находили в гнездах белок, сорок, сорокопутов и других птиц. В Средней Азии ряд видов днем прячутся в норах позвоночных животных и только ночью выходят на поверхность в поисках добычи. Так, например, редувий Федченко (*Reduvius fedtschenkianus*) обитает в норах песчанок и степной черепахи. Редувий Христофа (*R. christophi*) обитает в норах тонкопалого суслика. Ряд видов (хищнец домашний (*Ploearia domestica*), хищнец грязный (*Reduvius personatus*), среднеазиатский хищнец (*Stenolemus bogdanovi*)) являются синантропами и встречаются в домашних и хозяйственных постройках, где они охотятся за синантропными насекомыми. Преимущественно активны ночью. Днем прячутся в траве, на деревьях, в укрытиях. Активные хищники, питаются преимущественно



Рис. 3.100. Клоп-редувий *Platymeris rhadamantus* (Wikimedia Commons)

насекомыми, ряд тропических видов питаются и кровью теплокровных животных и человека (представляют переход от хищников к паразитам). Некоторые виды (*Ptilocnemus lemur*) охотятся на крупных и ядовитых черных муравьев-бульдогов (род *Myrmecia*). Клопы привлекают муравьев запахом трихом (железистые структуры с волосками на стернитах брюшка); когда муравьи цепляются за их мохнатые задние ноги, хищнецы убивают муравьев, прокалывая хоботком.

Однако между южноамериканскими муравьями *Allomerus decemarticulatus* (подсемейства мирмицины *Myrmicinae*), живущими на растении *Hirtella physophora*, и клопами *Zelus annulosus* существуют симбиотические взаимоотношения, которые позволяют им совместно охотиться на насекомых, питающихся на этом растении. Клопы и муравьи конкурентно сосуществуют, разделяя охотничьи угодья, причем особи *Z. annulosus* получают выгоду – свободное для охоты пространство, защищенное опушением (растительными трихомами[104]) от нападений *A. decemarticulatus*. Кроме того, *Z. annulosus* достаточно быстро передвигаются, избегая атак муравьев.

Токсины, содержащиеся в секрете слюнных желез, вызывают обездвиживание жертвы, что облегчает клопу ее поедание; кроме того, ферменты слюны обеспечивают частичное переваривание (Evangelin G. et al., 2014). Имеются сведения об антимикробной активности слюны. Клопы-редувии активно охотятся за различными насекомыми, в числе которых и вредители сельского хозяйства[105]. Токсичная слюна большого африканского клопа-редувия *Platymeris rhadamantus* быстро парализует неконспецифичных насекомых. Для таракана *Periplaneta americana*

[104] Трихомы (от греч. τρίχωμα *волос*), или волоски́ – клетки эпидермы или выросты, образующие опушение на поверхностных органах растений; могут присутствовать на всех наземных органах растения.

[105] Принимая во внимание высокую миграционную активность населения, характерную для нашего времени, приведем сведения о потенциально опасных «экзотических» ядовитых клопах.

токсичность слюны *Platymeris* составляет 10.25 мг/кг. Свежеполученный секрет слюнных желез имеет pH 6.6–6.8 и при электрофорезе дает 6–8 белковых полос. По крайней мере три из них обладают протеолитической активностью с оптимумом при pH 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 (Edwards et al., 1961).

Другим клопом-редувием, биохимические характеристики яда которого известны, является *Holotrichius innesi,* обитающий на Ближнем Востоке и в Израиле. Укуса одного клопа достаточно, чтобы убить мышь, при этом DL_{50} 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 не идентифицирован. Гемолитическое действие яда связано с термостабильным гемолизином, вызывающим «прямой» гемолиз отмытых эритроцитов, что говорит об отсутствии фосфолипазной активности.

Секрет слюнных желез клопа-редувия *Rhynocoris marginatus,* обитающего в джунглях и тропических дождевых лесах Индии, также ядовит (Kitherian et al., 2013). Этот клоп является полифагом и контролирует около 25 видов сельскохозяйственных вредителей. Обитает в полуаридных зонах, джунглях, дождевом тропическом лесе. В слюнном секрете обнаружены амилаза, инвертаза, протеаза, кислая и щелочная фосфатазы, фосфолипаза, липаза, трипсин, гиалуронидаза и липаза. Активность всех ферментов выше у самок, чем у самцов, что объясняет большую эффективность и меньшее время, затрачиваемое самками на охоту. Кроме того, из секрета слюнных желез выделены пептиды обозначенные как RmIT (*Rhynocoris marginatus* Insect Toxin): RmIT-1 (3.79 кДа), RmIT-2 (9.7 кДа) и RmIT-3 (10.94 кДа), свойства которых пока не установлены. Введение секрета слюнных желез *Rh. marginatus* личинкам азиатской хлопковой совки *Spodoptera litura* вызвало у жертвы дозозависимое уменьшение содержания гидролаз, углеводов и липидов, тогда как содержание белка возрастало на 50%. Ядовитый секрет угнетал агрегацию гемоцитов личинки, снижал темпы их роста, интенсивность метаболизма.

Rhynocoris fuscipes и *Rhynocoris marginatus* – хищники многих вредителей сельского хозяйства Индии. Микроинъекции секрета слюнных желез *Rh. fuscipes* азиатской хлопковой совке *Spodoptera litura* и хлопковой совке *Helicoverpa armigera* были более токсичны, чем пероральное введение. При 96-часовой экспозиции DL_{50} составили для *S. litura и H. armigera* 846.35 и 861.60 ppm/личинку соответственно. Полагают, что токсины слюнных желез клопов-редувиев могут оказаться прекурсорами перспективных инсектицидов (Sahayaraj, Muthukumar, 2011).

Другие клопы. Весьма болезненные уколы наносит водный скорпион *Nepa cinerea* – вид водных клопов из семейства водяных скорпионов (Nepidae). Обитает в заиленных пресных водоемах на территории Европы, Африки и Северной Азии. В Европе – единственный представитель рода Nepa. Питается кладоцерами, личинками насекомых, мальками рыб и головастиками амфибий. Нападает на добычу из засады, хватая ее передними конечностями и производя укол хоботком; затем из жертвы высасывается жидкость.

Болезненные укусы наносят также клопы *Triatoma* (подсемейство Triatominae – син. клопы-убийцы, поцелуйные клопы, конусоносые клопы), слюна которых

может приводить к аллергическим реакциям у человека, сопровождающимся сильным зудом, отеками и образованием болезненных папул, сгруппированных везикул с умеренным отеком и покраснением, отеком Квинке, системной анафилаксией и т.д. Возможна одышка, сыпь на теле, учащенный пульс и потеря сознания. Повторные укусы вызывают более сильную реакцию. В подсемействе описаны не менее 130 видов, многие из которых, кусая человека, являются переносчиками болезни Шагаса[106]. Эти клопы ведут ночной образ жизни. Кусают часто около глаз и в губы.

3.9. ОТРЯД СЕТЧАТОКРЫЛЫЕ (Neuroptera)

Сетчатокрылые (Neuroptera, синоним – Planipennia) – отряд свободноживущих новокрылых насекомых с полным превращением. Эта относительно небольшая группа, в настоящее время описаны 5937 видов, включая 469 ископаемых видов.

Новокрылые насекомые (Neoptera) – инфракласс крылатых насекомых. История выделения группы новокрылых насекомых восходит к началу XX века и связана с именем выдающегося русского палеонтолога А.В. Мартынова. Сложившаяся к тому времени система насекомых была крайне запутана и противоречива, сплошь и рядом были полифилетические таксоны. Требовался единый признак, который бы показал ход эволюции насекомых и послужил бы основой для создания более совершенной классификации. Мартынов выбрал в качестве такого признака способ складывания крыльев. Согласно его воззрениям, изначально насекомые были неспособны складывать крылья вообще, но держали их распростертыми в стороны. В дальнейшем появилась группа, которая благодаря модификации аксиллярного аппарата приобрела способность складывать крылья так, что дорсальная поверхность крыла оказывалась обращенной дорсально (при плоском складывании) или латерально (при кровлеобразном складывании). К новокрылым относится подавляющее большинство насекомых и, следовательно, животных вообще (по числу видов). Они сумели занять буквально все экологические ниши и приспособиться к существованию почти во всех, даже самых экстремальных для членистоногих биотопах.

Сетчатокрылые имеют вытянутое тело с мягкими покровами. Две пары крыльев этих насекомых покрыты густой сетью жилок. Окраска сетчатокрылых нежно-зеленая или бурая, зачастую с ярко-золотистыми глазами (рис. 3.101).

К отряду относятся такие представители как златоглазки, муравьиные львы, мантиспы. Сетчатокрылые – преимущественно хищные насекомые. Наибольшие отличия в морфологии и экологии представителей отряда наблюдаются на личиночной стадии. Пищеварение у личинок сетчатокрылых наружное. Пищеварительные соки, содержащие в некоторых случаях сильные паралитические токсины, впрыскиваются в тело жертвы по каналу, образованному желобком мандибул и прилегающей к нему внутренней жевательной лопастью нижних челюстей. По-

[106] Болезнь Шагаса, или американский трипаносомоз – протозойное инфекционное заболевание, вызываемое трипаносомами вида Trypanosoma cruzi[en] и протекающее с поражением паренхиматозных органов. Впервые описана бразильским исследователем Карлусом Шагасом в 1909 году. Встречается только в Латинской Америке, где причиняет больше смертей, чем любая другая паразитарная болезнь (в том числе – малярия). В начале XXI века число больных, инфицированных болезнью Шагаса, составляло от 11 до 18 млн человек.



А



Б

Рис. 3.101. Представители сетчатокрылых: А – муравьинй лев *Myrmeleon formicarius* (сем. Myrmeleontidae); Б – обыкновенная мантиспа (*Mantispa styriaca*) (сем. Mantispidae) (Wikimedia Commons)



А



Б

Рис. 3.102. Муравьиный лев: А – личинка, Б – ловчие воронки (Wikimedia Commons)

этому же каналу всасывается разжиженное пищеварительными соками внутреннее содержимое жертвы. 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.

Известным представителем сетчатокрылых являются муравьи́ные львы́ (сем. Myrmeleontidae). Название получили благодаря характерному облику и образу жизни личинок. Отличительные признаки семейства: голова поставлена вертикально, обыкновенно не имеет глазков, сяжки к концу булавообразно утолщенные или с головкой на конце; брюшко длинное, узкое. Личинки с большими, зазубренными на внутреннем краю челюстями, снабженными каналом (с помощью которых они высасывают добычу), и с коротким широким брюшком. Личинки ряда видов строят характерные конусовидные воронки в песчаных почвах, в которые ловят мелких напочвенных насекомых (рис. 3.102).

Вырыв воронку, которая у взрослых личинок может достигать 5 см в глубину и 7–8 см в диаметре, личинка зарывается в центре ее в песок, выставляя наружу лишь челюсти, и поджидает добычу; различные насекомые, чаще всего муравьи, а также пауки и др., ступив на край воронки, скатываются с песком внутрь ее и схватываются личинками. Личинка вонзает в добычу свои серповидные челюсти

и впрыскивает под ее покровы пищеварительные соки, после чего высасывает растворившееся содержимое тела и ударом головы выбрасывает из воронки пустой хитиновый экзоскелет. Достигнув полного развития, личинка делает в песке шаровидный кокон с помощью шелковистых нитей, превращается в нем в куколку и недели через четыре – во взрослое насекомое, оставляя кокон наполовину выдвинутым из песка. Муравьиный лев обыкновенен во всей Европе, кроме Великобритании и Пиренейского полуострова.

Личинки муравьиных львов, 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 аскалафов (Ascalaphidae), например *Ululodes mexicanus*, продуцируют яд, парализующий крупного таракана всего за 1 с.

3.10. НАДКЛАСС МНОГОНОЖКИ (Myriapoda)

3.10.1. Токсинологическая характеристика многоножек

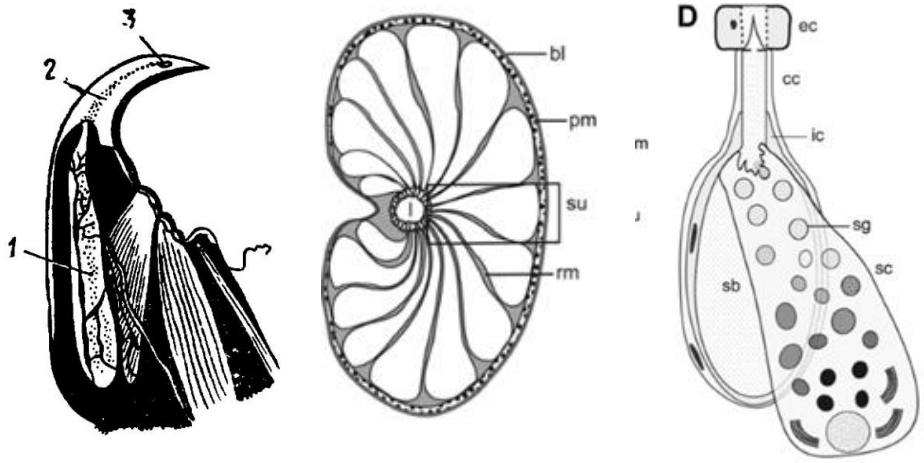
Многоножки (Myriapoda) – надкласс, объединяющий четыре класса наземных членистоногих: симфил (Symphyla), губоногих (Chilopoda), двупарноногих (Diplopoda) и пауропод (Pauropoda), последних обычно объединяют в одну группу. В настоящее время описаны более 12000 видов многоножек, включая 11 ископаемых видов. Большинство известных многоножек – около 8000 – Diplopoda. Из четырех классов многоножек лишь Chilopoda (Губоногие) и Diplopoda (Двупарноногие) представляют интерес для токсинологии.

Губоногих (Chilopoda) известно более 3000 видов. Встречаются повсеместно. Обитают в почвенной подстилке, под древесной корой или в щелях между камнями. Все представители группы – хищники. Захватывают и удерживают добычу с помощью первой пары туловищных конечностей (ногочелюстей), внутри которых расположены ядовитые железы. Яд некоторых представителей опасен для человека и может вызвать онемение и временный паралич. Наиболее известные представители: костянка (род Lithobius), мухоловка (*Scutigera coleoptrata*) и сколопендры (род Scolopendra). Ископаемые многоножки известны из позднего силура (430 млн лет). Древнейшее известное наземное животное *Pneumodesmus newmani* принадлежало к многоножкам. В Неотропике (включая Мексику, Центральную и Южную Америку) встречается 310 видов и 91 род губоногих многоножек из 11 семейств.

Двупарноногие многоножки, или диплоподы (Diplopoda) – класс многоножек, названный так потому, что на сложных по происхождению туловищных сегментах (диплосегментах или диплосомитах) его представителей имеются по две пары ног. В настоящее время описаны 7842 вида, включая 5 ископаемых видов. Большинство из них – сапрофаги, питающиеся в почве растительными остатками; гораздо меньше форм питается живыми растениями. Наиболее известные представители этой группы – кивсяки (Julida). При опасности они сворачиваются в кольцо или в спираль, закрывая уязвимую брюшную поверхность тела. Другое защитное приспособление этих организмов – пахучие железы, отверстия которых располагаются на каждом дипломосите. Некоторые виды диплопод имеют предупреждающую окраску с яркими полосами, а едкий запах имеет значение предостерегающего сигнала.

Все многоногие ведут скрытый образ жизни. Они, за редким исключением, очень чувствительны к влажности, 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, как уже говорилось, он представлен ногочелюстями. Каждая ногочелюсть губоногих состоит из шести члеников, последний из которых заострен и когтевидно изогнут внутрь (рис. 3.103А; 3.104).



А Б В

Рис. 3.103. Ядовитый аппарат сколопендры. А – схема строения ногочелюсти сколопендры (Физали, 1922): 1 – ядовитая железа, 2 – ядовитый проток (канал), 3 – отверстие протока. Б – поперечный срез ядовитой железы *Ethmostigmus rubripes*: I – эксцентричная перфорированная полость, pm–периферический мышечный слой, bl – базальная пластина, su – секреторная единица, rm – радиальные мышечные волокна. В – схематическое изображение секреторной единицы ядовитой железы *Lithobius forficatus*, состоящей из хитинизированной эпителиальной клетки (ec), клетки ядовитого протока (cc), промежуточной клетки (ic) и секреторной клетки (sc), содержащей секреторные гранулы (sg), высвобождаемые в секреторное тело (sb) экзоцитозом (Undheim, King, 2011)

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.

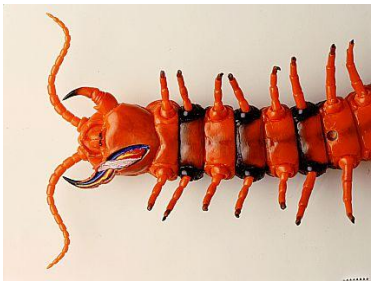
Ядовитая железа имеет вид беловатых мешочков, состоящих из железистых альвеол, располагающихся радиально и открывающихся в общий проток. Снаружи железа покрыта мышечной и соединительной тканью (рис. 3.103Б,В). Для получения яда применяют метод электростимуляции, либо экстрагируют яд из гомогената изолированных ногочелюстей.



А



Б



В

Рис. 3.104. *Scolopendra gigantea*: А – общий вид; Б – ногочелюсти; В – головная часть (Wikimedia Commons)

Двупарноногие многоножки не имеют ядовитых ногочелюстей. Диплоподы малоподвижны и, будучи потревожены, свертываются спиралью в брюшную сторону, что является у них средством защиты (рис. 3.105). 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.



Рис. 3.105. Кивсяк *Ommatoiulus rutilans* в защитной позе (Wikimedia Commons)

В каждом сегменте имеются 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.

3.10.2. Класс Губоногие (Chilopoda)

Итак, губоногие – это хищные многоножки, которые схватывают и умерщвляют свою добычу с помощью сильно развитых ногочелюстей.

Картина 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, иррадиирущую от места укуса по конечностям, и опухоль, возникающую через 30–60 мин и удерживающуюся в течение 5–7 дней. 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 сколопендры.

Химический состав и механизм действия яда. В яде сколопендр идентифицированы различные биологически активные вещества с широким спектром физиологического действия (табл. 3.23).

Найдены ацетилхолин и биологически активные амины – гистамин, серотонин. Имеются указания на присутствие в яде ряда ферментов, в том числе протеолитических. Так, в яде редкого вида *Scolopendra viridicornis*, встречаемого в дождевых лесах Южной Америки, обнаружен серотонин, а в яде *Scolopendra subspinipes*[107] – гистамин. Яд *S. morsitans*, обитающей во многих южных регионах земного шара, содержит оба биогенных амина: и гистамин, и серотонин. Этот яд обладает также протеазной активностью. Из яда сколопендр *S. subspinipes* и *S. moristans* выделен кардиотоксический белок. В ядах *S. angulata* и *S. viridicornis* содержатся CRISPs-белки (cysteine-rich secretory proteins – секреторные белки с высоким содержанием цистеина).

Показано, что яд некоторых сколопендр может быть токсичен для членистоногих, таких как пресноводные раки, личинки насекомых, кузнечики, но не токсичен для позвоночных (мышей). Экспериментальное изучение биологической активности яда сколопендр показало довольно существенные различия в их токсичности. Так, яд крымской сколопендры *Scolopendra cingulata* при внутрибрюшинном введении белым мышам имел DL_{50} 22.5 мг/кг, тогда как яд S. *aral caspian* 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 caspian* пролонгирует действие снотворных веществ у мышей и нарушает условно-рефлекторную деятельность крыс, что ука-

[107] Место происхождения вида неизвестно. В настоящее время естественным ареалом вида является Австралия и Индомалайская зона. Также вид обнаружен в странах у берегов Индийского океана, в тропических и субтропических регионах Азии (включая Россию), Южной и Центральной Америке, на островах Карибского бассейна. Однако доподлинно не известно, какие из перечисленных территорий являются естественных ареалом, а какие были заселены в результате интродукции человеком.

зывает на поражение функций ЦНС. В яде S. *aral caspian* обнаружена киназа, отщепляющая фенилаланин и аргинин от С-конца брадикинина, активность которой сопоставима с активностью киназы из яда тарантула *Lycosa singoriensis*, но в 1000 раз превосходила таковую из яда гюрзы *Vipera lebetina*.

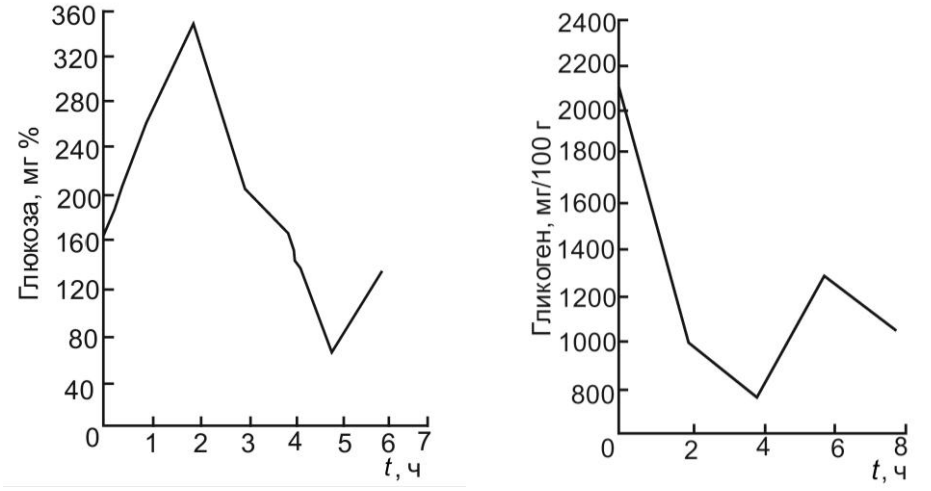
Таблица 3.23

Химический состав яда сколопендр по группам биологически активных веществ (БАВ) (Undheim, King, 2011)

Группа БАВ	БАВ	Вид
Ферменты	Кислая фосфатаза	*Scolopendra morsitans*
	Щелочная фосфатаза	*S. morsitans*
	Фосфолипаза A_2	*Otostigmus pradoi* *S. viridicornis* *S. viridis*
	Эстереза	*S. morsitans*
	Гиалуронидаза	*O. pradoi* *S. viridicornis*
	Металлопротеиназа	*S. morsitans* *Cryptops iheringi* *O. pradoi* *S. viridicornis*
	Неметаллопротеиназа	*C. iheringi* *O. pradoi*
Неэнзиматические белки	Кардиотоксины	*S. subspinipes*
	CRISPs (Cysteine-rich secretory proteins – секреторные белки с высоким содержанием цистеина)	*S. angulata* *S. viridicornis*
	Дезинтегрины	*S. viridicornis*
	Гемолизины	*O. pradoi* *S. subspinipes* *S. viridicornis*
	Миотоксины	*O. pradoi* *S. subspinipes* *S. viridicornis*
	Нейротоксины	*Scolopendra* sp. *(Brazil)* *Scolopendra* sp. *(Mexico)* *S. morsitans* *S. viridicornis*
Непептидные компоненты	Гистамин	*S. subspinipes*
	Серотонин	*S. morsitans* *S. viridicornis*

Беспозвоночные животные весьма чувствительны к яду сколопендр. При естественном укусе *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. morsitans* следует указать сильную гипергликемию. Повышение содержания в крови глюкозы, вызванное ядом, обусловлено усилением гликогенолиза в печени и мышцах (рис. 3.106). Гипергликемическое действие яда может быть связано с присутствующим в нем серотонином. 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.



А Б

Рис. 3.106. Влияние экстракта ядовитых желез сколопендры *Scolopendra morsitans* на уровень глюкозы в крови и гликогена в печени крысы (Mohamed et al., 1980)

Для понимания механизмов действия яда сколопендры представляют интерес эксперименты, проведенные на препаратах изолированных органов. Так, яд *S. cingulata* 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. morsitans*. 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 как результат аутофармакологических реакций. В пользу последнего предположения говорят и электрофизиологические данные о влиянии яда *S. cingulata* на синаптическую передачу в цервикальных ганглиях таракана

Periplaneta 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 ферментативного гидролиза ацетилхолина ацетилхолинэстеразой ганглия.

Из мексиканских сколопендр с помощью электрической стимуляции получен яд, из которого с помощью ионообменной хроматографии выделена фракция V (токсическая фракция, TF). Эта фракция при введении в третий дорзовентральный брюшной сегмент карликовым речным ракам *Cambarellus cambarellus* в дозе 20 мкг/животное вызывала паралич и смерть. Показано, что эта фракция содержит по крайней мере семь различных белков. Фракция вызывает увеличение высвобождения на 51% ГАМК и на 43% глутамата из вентрального брюшного ганглия *Cambarellus cambarellus*. Эта фракция модифицирует проницаемость, увеличивая высвобождение нейромедиаторов, весьма возможно с участием натриевых каналов (Gutierrez et al., 2003).

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.

3.10.3. Класс Двупарноногие (Diplopoda)

Двупарноногие многоножки относятся к невооруженным активно-ядовитым животным. Так как у большинства двупарноногих спинные щитки очень мощные и охватывают большую часть поверхности тела, эти многоножки в случае опасности свертываются кружком так, что голова и конечности оказываются под защитой спинного панциря. Однако кроме механической защиты они обладают и химической. У млекопитающих пахучие выделения способны раздражать слизистые глаз и носоглотки, зато диплопод охотно поедают рептилии и птицы. Так, в лесах Северного Кавказа за десятки метров даже человеческое обоняние позволяет обнаружить по неприятному специфическому запаху белого кивсяка (*Pachyiulus ietidissimus*) (Evsyukov, 2016). Иногда выделяемая едкая жидкость обладает и свойствами красителя. Так, обычный в лиственных лесах нашей средней полосы серый кивсяк (*Rossiulus kessleri*) выделяет жидкость, окрашивающую руки в фиолетово-красный цвет и долго не смывающуюся. Даже практически неядовитые многосвязы (Polydesmus) при больших скоплениях отчетливо пахнут миндалем – верный признак присутствия синильной кислоты.

Картина отравления. Ядовитые выделения многих крупных тропических многоножек вызывают сперва почернение, а затем слущивание кожи, а попадая в глаза, могут вызвать даже слепоту. Индейцы Центральной Мексики употребляют ядовитых диплопод для изготовления отравленых стрел. Обычно ядовитые выделения диплопод при прикосновении к их телу выступают в виде капелек из отверстий ядовитых желез, но, например у вида *Rhinocrinus salvo*, встречающегося на острове Гаити, ядовитая жидкость выбрасывается и распыляется как брызги душа, на расстояние до 75 см в каждую сторону. Несмотря на ядовитость, кивсяки довольно обычны в рационе скворцов.

Химический состав и механизм действия яда. Химические вещества, используемые диплоподами для защиты, весьма разнообразны. Многоножки родов

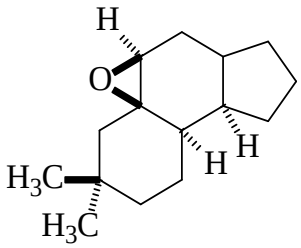


Рис. 3.107. Бузонамин из многоножки *Buzonium crassipes*

Julida (кивсяки), Spirobola и Spirostreptida выделяют различные *p*-бензохиноны. Полидесмиды (Polydesmida) продуцируют синильную кислоту и цианогенные соединения. Многоножки родов Glomerida и Polyzoniida защищаются алкалоидами. Из североамериканской (Калифорния) многоножки *Buzonium crassipes* выделены β-пинен, лимонен и алкалоид бузонамин (рис. 3.107).

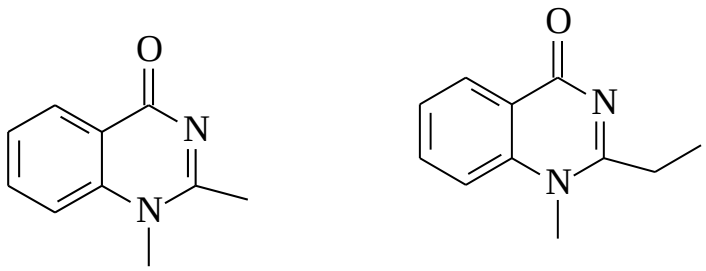
Бузонамин эффективно защищает личинок мучного хрущака *Tenebrio molitor* от нападения муравьев *Formica obscuripes*. Многоножка массой 150 мг может выделить до 4 мг бузонамина.

Некоторые многоножки 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 аминогруппами белков. Есть многоножки, вырабатывающие *n*-креозол, резкий запах которого действует отпугивающе на хищников (птиц, амфибий, пауков, муравьев), другие хранят в своих железах камфароподобные соединения, также характеризующиеся сильным запахом и раздражающим действием. Рассмотрим подробнее некоторых представителей.

Небольшие европейские многоножки *Glomeris maraginata* защищаются от пауков с помощью хиназолиновых алкалоидов, которые парализуют хищников. При раздражении многоножка свертывается клубком, выделяет капельки липкой ядовитой жидкости, активные начала которой были названы *гломерин* и *гомогломерин* (рис. 3.108). Аналогичные алкалоиды были обнаружены и у североамериканских многоножек *Onomeris sinuate.* Многоножка выделяет от одной до восьми капель этой жидкости. Оба компонента являются сильными репеллентами для лягушек, птиц и мышей, а также антифидантами[108] тарантулов.

У взрослой *Glomeris marginata*, содержащейся при 15ºС, можно получать защитную жидкость в течение 100 дней вплоть до полного истощения. Самки производят более липкий секрет, чем самцы, но оба пола секретируют защитную жидкость примерно с одной скоростью 12 мкг/особь/сутки. Однако самцы, достигающие 1/3 размера самки, продуцируют относительно больше секрета. Требуется не менее 4 месяцев для восполнения запасов полностью истощенной железы.

[108] Антифиданты (от греч. anti – приставка, означающая противодействие, и англ. feed – поедать) – вещества, предохраняющие растения и материалы от поедания животными. Наиболее изучены антифиданты насекомых. Эти антифиданты, как и репелленты (отпугивающие вещества), насекомых не убивают. В отличие от растений, обработанных репеллентами, на растение, обработанное антифидантами, насекомые садятся, но при этом не наносят ему вреда. Иногда после контакта с антифидантами питание насекомых на некоторое время вообще прекращается. Свойствами антифидантов обладают фунгициды.



Гломерин
(1,2-диметил-4(3H)-хиназолинон)

Гомогломерин
(1-этил-2-метил-4(3H)-хиназолинон)

Рис. 3.108. Активные начала защитного секрета *Glomeris maraginata*

Наиболее часто у многоножек в качестве защитных веществ встречаются бензальдегид и синильная кислота. Однако у многоножек *Orthomorpha coarctata* и *Euryurus leaehii* обнаружены фенол и гваякол. Кроме того, многоножки *Polydesmus c. collaris* и *P. vicinus* используют *p*-изопропилманделонитрил глюкозид, бензойную кислоту, бензоат манделонитрила.

Особый интерес представляют многоножки, использующие для защиты синильную кислоту. Распространенное мнение о том, что в железах хранится свободная синильная кислота, было опровергнуто специальными исследованиями химического состава и механизма выделения секрета диплоподы *Apheloria virginiensis corrugate,* имеющего резкий запах горького миндаля. Ее ядовитая железа, в отличие от большинства других диплопод, является двухкамерной (рис. 3.109).



А Б

Рис. 3.109. Диплопода *Apheloria virginiensis corrugate* (А) и ее двухкамерная ядовитая железа (Б) (Wikimedia Commons)

Большая из камер представляет собой тонкостенный мешок и содержит секрет. Меньшая – наполнена жидким веществом и находится между большой камерой и выпускным отверстием. Между камерами имеется мускульный сфинктр, препятствующий произвольному смешиванию содержимого большой и малой камер. При возбуждении одновременно происходит сжатие большой камеры и раскрытие

сфинктра. 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[109] (2-гидрокси-2-фенилацетонитрил) (рис. 3.110).

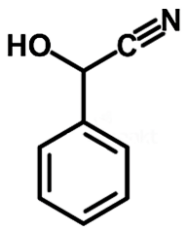


Рис. 3.110. Манделонитрил

Манделонитрил является продуктом гидролиза амигдалина. Манделонитрил, будучи циангидрином, находится в термодинамическом равновесии с продуктами своего негидролитического расщепления – бензальдегидом и цианистым водородом (водный раствор которого больше известен как синильная кислота): 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.

[109] См. раздел 3.5.4.

Часть II

ЯДОВИТЫЕ ПОЗВОНОЧНЫЕ



Группа скульптур, изображающих животных, Казахстан, Усть-Каменогорск.
Фото автора moritoris depositphotos 1867382-stock-photo-sculpture-snake

Глава 4

ЯДОВИТЫЕ РЫБЫ И КРУГЛОРОТЫЕ

Рассмотрение ядовитых позвоночных животных (Vertebrata) начнем с активно-ядовитых и пассивно-ядовитых рыб, а также круглоротых, постоянной средой обитания которых является вода. Рыбы вместе с амфибиями относятся к анамниям (Anamnia), или низшим позвоночным – парафилетической группе, включающей позвоночных животных, не имеющих зародышевых оболочек. В отличие от амниот, у анамний в процессе эмбрионального развития не возникает зародышевой оболочки – амниона – и особого зародышевого органа – аллантоиса. Анамнии связаны в своем существовании с водной средой, в которой они проводят либо всю жизнь, либо начальные стадии (яйцевые и личиночные). К анамниям относятся все позвоночные, за исключением амниот, то есть бесчелюстные и различные группы рыб, а также амфибии. Вначале дадим общую токсинологическую характеристику рыбам.

4.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЫБ

Рыбы[110] (Pisces) – надкласс (парафилетическая группа[111]) водных позвоночных животных. Это обширная группа челюстноротых, для которых характерно жаберное дыхание на всех этапах постэмбрионального развития организма.

Рыбы – наиболее разнородный и многочисленный надкласс позвоночных. В мире известны (на 5 августа 2013 г.) 32834 вида рыб. Каждый год описываются около 300–500 новых для науки видов. Рыбы распространены как в соленых, так и в пресных водах, от глубоких океанических впадин до горных ручьев. Рыбы играют важную роль в большинстве водных экосистем как составляющая пищевых цепей. Имеют большое экономическое значение для человека из-за употребления их в пищу. Размеры современных рыб варьируют от 7.9 мм (*Paedocypris progenetica*) до 20 м (китовая акула). В России обитают около 3000 видов, в том числе в пресных водах встречаются более 293 видов, относящихся к 13 отрядам, 33 семействам и 138 родам (Атлас пресноводных…, 2003).

[110] Рыба – один из ранних символов христианства. По-гречески «рыба» – Ἰχθύς, «ichthys», что является акронимом греческой фразы «Ἰησοῦς Χριστὸς Θεοῦ Υἱὸς Σωτήρ», что переводится на русский как «Иисус Христос Божий Сын Спаситель». Эта фраза встречается на каменных плитах – святых реликвиях в Иерусалиме. Изображение двух рыб по сторонам от вертикального якоря с верхушкой в виде креста использовалось как секретный «пропуск-пароль» во времена, когда первые христиане преследовались римлянами.

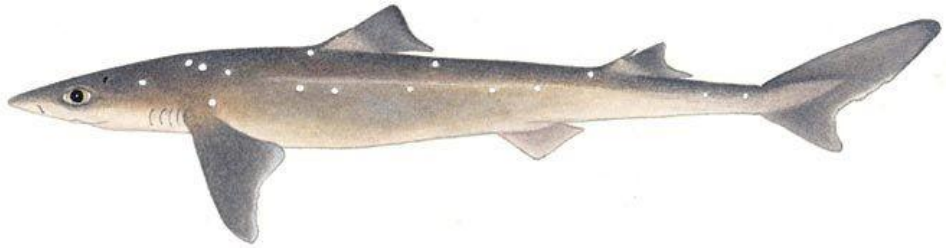
[111] С таксономической точки зрения рыбы – парафилетическая группа, так как в нее включают кистеперых рыб, ближайших общих предков наземных позвоночных – четвероногих (Tetrapoda), которые, очевидно, рыбами не считаются.

Рыбы населяют, за редким исключением, все водоемы земного шара, приспособились к самым разнообразным условиям водной среды от экватора до полюсов, от океанических пучин и подземных вод до высокогорных родников. Они распространены от высокогорных водоемов (более 6000 м над уровнем океана) до наибольших глубин Мирового океана (11034 м). Встречаются рыбы в полярных водах и тропических зонах. В настоящее время рыбы – господствующая группа животных в водных биоценозах. Наряду с китообразными, они завершают цепи питания. Рыбы приспособились к различным условиям водной среды. По местам обитания различают морских, пресноводных и проходных рыб. При достаточно большом разнообразии видов образа жизни всех рыб можно включить в состав нескольких экотипов: литоральные (планктон) – обитают в прибрежной зоне (бычки, морские собачки), пелагические рыбы (нектон) – держатся в толще воды; донные (нектобентос) – например скаты, камбалы, сомы.

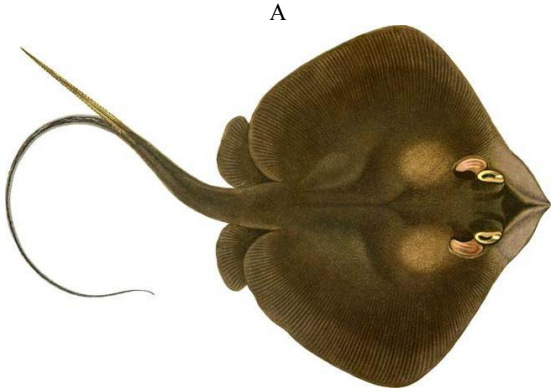
Число признанных видов продолжает меняться вследствие открытий новых видов, а также таксономических ревизий отдельных групп рыб. В результате взгляды исследователей на систематику рыб сильно расходятся, и единой установившейся классификации их не существует. Однако все исследователи сходятся в том, что современные рыбы распадаются на две резко обособленные группы: класс Хрящевые рыбы (Chondrichthyes) и грандкласс Костные рыбы (Osteichthyes).

4.1.1. Класс Хрящевые рыбы (Chondrichthyes)

Хрящевые рыбы лишены костей, и внутренний скелет их состоит сплошь из хряща. В основном представлены двумя неравными группами. Большинство видов относится к подклассу пластиножаберных, или акуловых рыб (Elasmobranchii), сохранивших примитивное строение скелета, но имеющих более совершенное строение органов размножения и нервной системы. К этому подклассу относят и скатов. Вторая группа – немногочисленные химеры, или подкласс цельноголовых (Holocephali), у которых верхняя челюсть, слившись с черепной коробкой, приобрела особенную прочность, необходимую при дроблении раковин моллюсков, служащих им основной пищей. Тело этих рыб покрыто кожей, несущей обычно плакоидную чешую, которая является одним из наиболее древних видов чешуйного покрова; реже кожа голая. У хрящевых рыб, в отличие от костных, нет плавательного пузыря. В связи с этим, чтобы не опуститься на дно, хрящевые рыбы должны находиться в движении. И у хрящевых, в отличие от костных рыб, жабры открываются наружу жаберными щелями; жаберных крышек нет. Хрящевые рыбы имеют плакоидную чешую, которая гомологична зубам всех позвоночных; перемещаясь в ходе эволюции на челюсти, плакоидные чешуи, собственно, и превращаются в зубы у акул и скатов. Плакоидная чешуя состоит из дентина, который формирует основу чешуй, а сверху покрыта эмалью. По химическому составу дентин и эмаль акул сходны с дентином и эмалью зубов человека. Утраченные плакоидные чешуи не возобновляются, но при росте рыбы их количество увеличивается. Плавниковые шипы некоторых хрящевых рыб (например черноморского катрана) тоже являются преобразованными плакоидными чешуями.



А



Б

Рис. 4.1. Колючая акула *Squalus acanthias* (А) и скат-хвостокол *Dasyatis aspera* (Б) (Wikimedia Commons)

Среди всех трех групп хрящевых рыб (акул, скатов и химер) имеются виды, опасные 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. 4.1). 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. Известно, 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)*[112], белой акулы (*Carcharodon carcharias)*, семижаберной акулы *(Heptranchias perlo)*, полярной акулы (*Somniosus microcephalus)*, гребнезубой акулы *(Hexanchus griseus)* и черноперой пилозубой акулы (*Carcharhinus limbatus).*

[112] Встречается в умеренно теплых и тропических водах всех океанов, в Мраморном море и Босфоре, откуда иногда заходит в прилегающие части Черного моря.

4.1.2. Грандкласс Костные рыбы (Osteichthyes)

С современной точки зрения таксономическая группа костных рыб является парафилетической, поскольку ближайший общий предок этой группы также является и предком современных сухопутных животных. Исходя из этого замечания, группа Osteichthyes рассматривается как грандкласс, состоящий из двух классов: лучеперые (Actinopterygii) и лопастеперые (Sarcopterygii). Наиболее совершенные из них – Костистые рыбы (Teleostei) – инфракласс лучеперых рыб, объединяющий 19.5 тыс. видов (около 96% всех видов), в то время как всех остальных рыб насчитывается всего около 500 видов. Филогения костистых рыб во многом остается спорной.

Костные рыбы имеют парные конечности (плавники). Рот этих рыб образован хватающими челюстями с зубами, жабры расположены на жаберных дугах с внутренней скелетной опорой, ноздри парные. Костные рыбы имеют более совершенный костный скелет как наружный (кожного происхождения), так, у большинства, и внутренний; дышат они жабрами при помощи жаберной крышки и имеют плавательный пузырь.

Среди многочисленных представителей костистых рыб 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. Костистые рыбы включают 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-ядовитые формы.

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.

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 крылатка *Pterois antennata,* скорпена *Scorpaena scrofa*. Хорошо известны также бородавчатки, или камень-рыбы (Synanceiinae); морские дракончики, или рыбы-змейки (Trachinidae), которые также имеют одного представителя в Черном море – большого морского дракона *Trachinus draco,* жабы-рыбы (Batrachoididae), звездочеты, или морские коровки (Uranoscopidae), и разнообразные рыбы коралловых рифов в тропических водах (рис. 4.2).

4.1.3. Ядовитый аппарат активно-ядовитых рыб

Известны около 200 видов рыб, вызывающих отравление с помощью ядовитых колючек или шипов, которые, как правило, снабжены ядовитой железой. Обычно

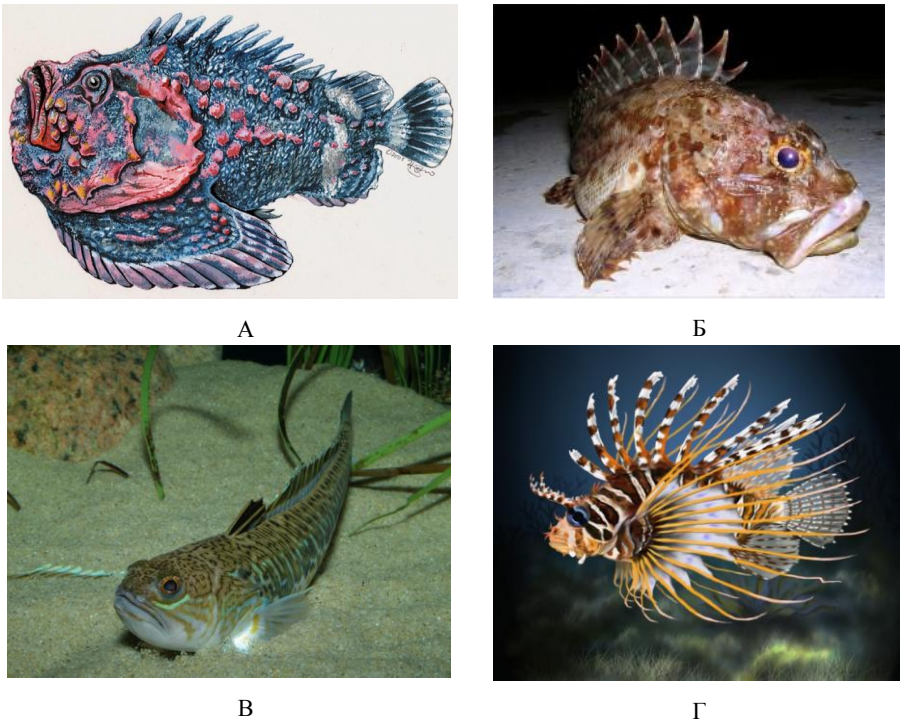


Рис. 4.2. Активно-ядовитые рыбы: А – бородавчатка *Synanceja verrucosa*; Б – скорпена *Scorpaena scrofa*; В – большой дракон *Trachinus draco*; Г – крылатка *Pterois antennata* (Wikimedia Commons)

активно-ядовитые рыбы ведут малоподвижный образ жизни, подкарауливая свою добычу. Ядовитые колючки являются их орудием защиты. 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 вентральной поверхности которых расположены ядовитые железы (рис. 4.3).

Шипы могут достигать значительных размеров – до 30 см и более у Dasyatiformes. 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 копьевидного наконечника шипа. Электронная микроскопия ядовитой железы *Dasyatis sabina* выявила в ядообразующих клетках систему микротрубочек, окруженных общей мембраной. На попе-

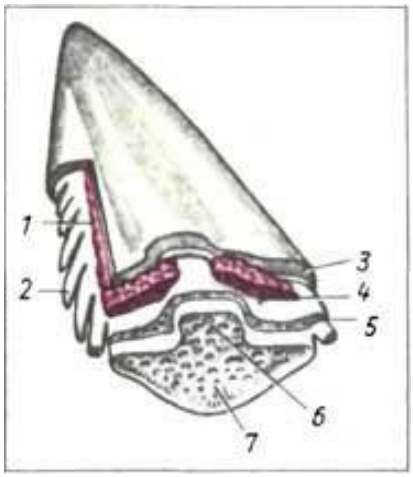


Рис. 4.3. Схема строения шипа скатахвостокола (Холстед, 1970): 1 – интегументарный чехол, 2 – зубцы; 3 – эпидермис, 4 – ядовитая железа, 5 – дерма, 6 – медеовентральный гребень, 7 – шип

речном 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[113].

Ранящий аппарат колючеперых костистых рыб (*Pterois, Scorpaena, Synanceia)* 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. 4.4). В этих бороздах лежат 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 жабуна *Thalassophryne* (Batrachoididae) ядовитый шип по своему строению напоминает ядовитые зубы змей. Шип представляет собой полую заостренную иглу (рис. 4.5), 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.

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. У морского окуня *Sebastes norvegicus* под давлением тканей жертвы некоторое количество железистых клеток целиком переходит в секрет (голокринная 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

[113] На человека в воде катран не нападает и не представляет опасности для отдыхающих, однако нужно соблюдать осторожность при его поимке и опасаться мощных острых спинных шипов, которыми катран может наносить глубокие раны (Болтачев, Карпова, 2017).

рану по борозде колючего луча плавника. Однако такой механизм выделения секрета принимается не всеми.

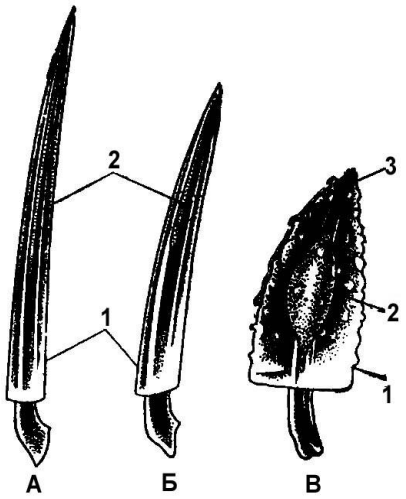


Рис. 4.4. Строение ядовитой железы активио-ядовитых рыб (Холстед, 1970): А – крылатки *Pterois*; Б – скорпены *Scorpaena*; В – бородавчатки *Synanceia*; 1 – интегументарный чехол, 2 – ядовитая железа, 3 – проток железы

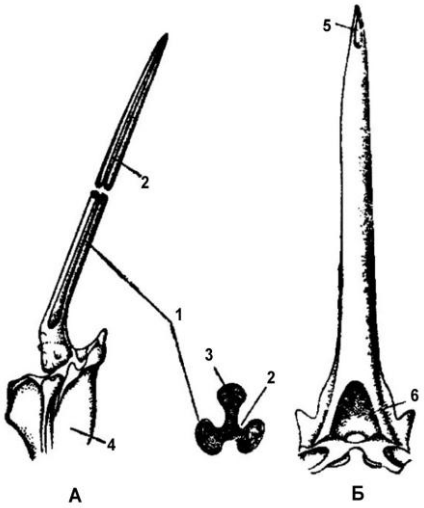


Рис. 4.5. Схема строения колючки спинного плавника некоторых активно-ядовитых рыб (Холстед, 1970): А – скорпены *Scorpaenaguttata*; Б – жабуна *Thalassophryne dowi*; 1 – постеролатеральный гребень, 2 – антеролатеральная железистая борозда, 3 – антереомедиальный гребень, 4 – интерневральный шип, 5 – дистальное отверстие, 6 – проксимальное отверстие

Если вопрос о наличии «ложных выводных протоков» у скорпеновых рыб является дискуссионным, то у бородавчатки *Synanceia* (Synanceidae) ядовитая железа снабжена настоящим выводным протоком, открывающимся отверстием на вершине луча. Сами железы – крупные бобовидной формы – лежат в средней трети борозды колючки (рис. 4.5).

Описанными примерами не исчерпывается все многообразие форм ядовитых ранящих аппаратов рыб – существует множество переходных форм. В настоящее время из активно-ядовитых рыб выделены, очищены и идентифицированы ряд индивидуальных токсинов (табл. 4.1).

Кроме этих токсинов, в яде рыб содержатся и другие биологически активные вещества. Так, например, в яде большого дракончика содержатся в высоких концентрациях гистамин и катехоламины, возможно присутствует холинэстеразная активность. Яд ската *Urobatix halleri* содержит серотонин, 5-нуклеотидазу фосфодиэстеразы. В яде трех видов бородавочников (*Synanceia trachynis, Synanceia horrida и S. verrucosa*) обнаружены катехоламины, а также различные ферменты. Кроме того, яд бородавочника *Synanceia horrida,* крылатки *Pterois volitans* и речного ската *Potamotrygon motoro* возможно содержит ацетилхолин или холиномиметик. Подробней химический состав яда активно-ядовитых рыб будет рассмотрен в соответствующих разделах главы.

Таблица 4.1

Токсины, выделенные из яда некоторых активно-ядовитых рыб (Church, Hodgson, 2002)

Вид	Тривиальное название	Токсин	Структурная характеристика
Urolophus halleri	Скат	–	100 кДа
Trachinus draco	Большой морской дракон	Дракотоксин	105 кДа
Trachinus vipera	Малый морской дракон	Трахинин	324 кДа, состоит из 4 идентичных субъединиц
Scorpena guttata	Калифорнийский бычок	–	50–800 кДа
Pterois volitans	Крылатка	–	Небелковый токсин, 327 кДа
Nothestes robusta	Австралийская скорпена, или большеротый нотест	Ноцитоксин	170 кДа
Thalassophryne nattereri	Жабун	Наттектин	47 кДа
Plotosus canius	Угрехвостый сом	Токсин-PC	15 кДа
Synanceia verrucosa	Бородавчатка	Веррукотоксин VTx	4 субъединицы: 2α (по 83 кДа) и 2β (по 78 кДа)
Synanceia horrida	Бородавчатка	Стонустоксин STNX	2 субъединицы: α – 79388 Да и β – 79290 Да
Synanceia trachynis	Бородавчатка	Трахинилизин TLY	158 кДа

4.2. ПРЕДСТАВИТЕЛИ АКТИВНО-ЯДОВИТЫХ РЫБ

4.2.1. Отряд Хвостоколообразные (Myliobatiformes)

Хвостоколообразные (Myliobatiformes, syn. Dasyatiformes) – один из пяти отрядов скатов, принадлежащих надотряду Скаты (Batoidea), который, в свою очередь, входит в подкласс Пластиножаберные (Elasmobranchii). Для скатов характерно весьма «расплющенное» тело и большие грудные плавники, сросшиеся с головой. Пасть, ноздри и пять пар жабр находятся на плоской и, как правило, светлой нижней стороне. Хвост бичеобразной формы. Верхняя сторона у скатов приспособлена по расцветке к тому или иному жизненному пространству и может варьировать от светло-песочной до черной. На верхней стороне расположены глаза и отверстия, в которые проникает вода для дыхания – брызгальца (первая пара жаберных щелей). Скаты обитают во всех морях и океанах и живут как в холодных водах Арктики и Антарктики, так и в тропиках, диапазон температур среды обитания у них колеблется от 1.5 до 30°С. Эти рыбы встречаются как на мелководье, так и на глубине до 2700 м. Большинство видов скатов ведет придонный образ жизни и питается моллюсками, раками и иглокожими. Пелагические виды питаются планктоном и мелкой рыбой. Размеры скатов колеблются от нескольких

сантиметров до 6–7 м в длину. Одним из наиболее известных видов скатов является манта (*Manta birostris*)[114]. Особым «оружием» наделен отряд электрических скатов, чьи представители с помощью специального органа из преобразованных мышц могут парализовать добычу электрическими разрядами от 60 до 230 вольт и свыше 30 ампер.

Токсинологическое значение имеют представители отряда хвостоколообразных надотряда скатов. Результаты морфологического и генетического анализов показали, что эта группа скатов является монофилетической. Хвостоколообразные обычны в тропических и субтропических морях, редки в умеренных широтах. Живут на мелководье, но есть и глубоководные формы. Заходят в устья рек. Несколько видов речных скатов (Potamotrygon) живут в бассейне Амазонки и в других реках Бразилии и Парагвая.

Многие представители этой группы имеют хвостовые иглы. Сами иглы уплощены с боков и покрыты по бокам грубыми зазубринами (рис. 4.6). По нижней поверхности иглы проходит бороздка, на которой расположены клетки, выделяющие ядовитый секрет. Сама игла неподвижна, но, изгибая хвост, скат способен наносить мощные удары. Сила удара такова, что игла легко пробивает кожаную обувь и глубоко входит в тело человека, который случайно потревожил ската на мелководье вблизи пляжа[115] (рис. 4.7, 4.8). Яд очень токсичен, вызывает резкие спазматические боли, мышечный паралич, сильное сердцебиение, рвоту.

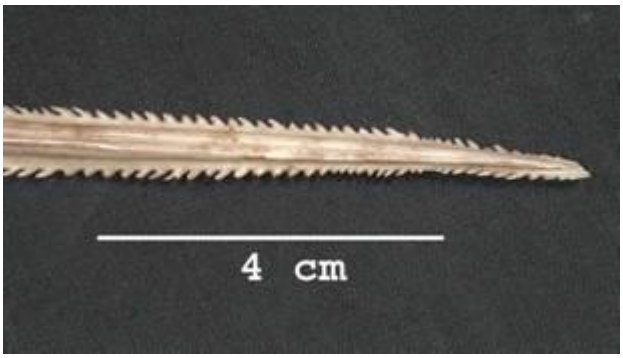
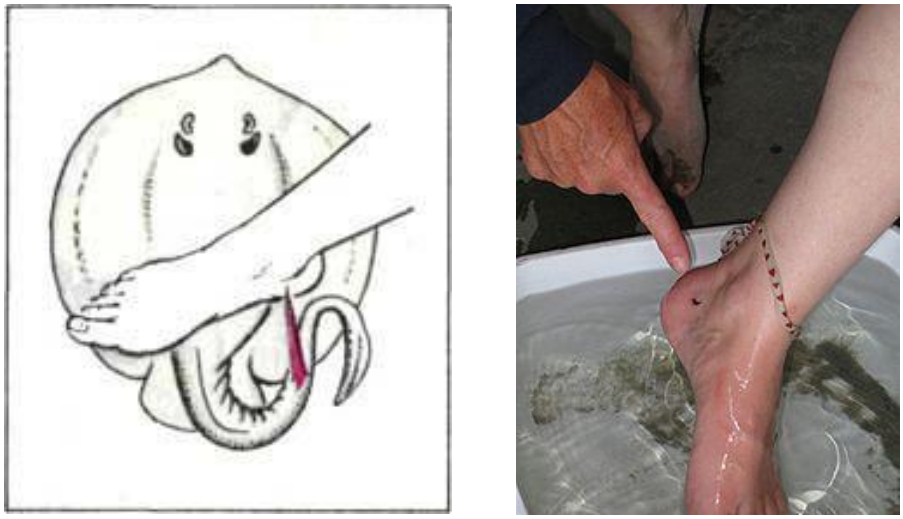


Рис. 4.6. Шип ската-хвостокола (Wikimedia Commons)

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 глазчатый хвостокол (*Potamotrygon motoro*), обитающий в Южной Америке в бассейне Амазонки, укол которого вызывает серьезное отравление, сопровождающееся интен-

[114] На 16-й конференции стран Конвенции ООН о международной торговле дикими видами фауны и флоры, находящимися под угрозой исчезновения (СИТЕС), прошедшей в Таиланде (2013 г.), принято решение о повышении охранного статуса гигантского морского дьявола (*Manta birostris*). https://ria.ru/resume/20130315/808959949.html.

[115] Плиний Старший в «Естественной истории» писал: «Нет ничего страшнее, чем шип хвостокола… Это грозное оружие может пронзить дерево, и дерево умрет; оно может также пронзить броню как железная стрела, а к силе железа в нем добавлена еще и сила яда».



А Б

Рис. 4.7. Укол ядовитым шипом ската-хвостокола (А) и его последствия (Б) (Wikimedia Commons)



Рис. 4.8. Хроническая язва, вызванная уколом пресноводного ската (Haddad et al., 2004)

сивной болью, отеками и геморрагиями. Зазубренный шип хвостокола использовали в качестве наконечника копий и стрел островитяне Тихого и Индийского океанов, малайцы, аборигены Австралии и индейцы. Чаще страдают от уколов скатов рыбаки, аквалангисты и просто купающиеся.

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 уколом, чрезвычайно сильная и может сохраняться до 48 часов. Первые 30–60 мин 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[116].

Приведем более подробную характеристику наиболее изученных в токсинологическом отношении представителей скатов, встречающихся в наших и сопредельных водах.

Морской кот, или Обыкновенный хвостокол (*Dasyatis pastinaca*) – скат из семейства хвостоколовых (сем. Dasyatidae), широко распространенный в теплых водах восточной части Атлантического океана. Опасность морского кота известна с древних времен. Согласно древнегреческой мифологии, Геракл потерял палец из-за укола шипом ската, а Цирцея вооружила копьем с наконечником из такого шипа своего сына Телегона, который случайно убил им своего отца Одиссея.

Морского кота можно встретить до 61° к северу, но в целом эта рыба тяготеет к теплым водам. Скат держится в основном вблизи берега, часто заходя в эстуарии рек и появляясь у прибрежных скал. Его ареал сосредоточен вдоль береговой линии всей Европы, начиная от западной части Балтийского моря на юг до Гибралтарского пролива и дальше – вдоль побережья Африки до Сенегала. Ареал морского кота включает все Средиземноморье (в западной части Средиземного моря он встречается чаще), он водится также в Мраморном, Черном и Азовском морях. В Атлантическом океане морские коты обычны у Канарских и Азорских островов. Это один из немногих скатов, встречающихся в российских водах, и единственный хвостокол украинских вод (Черное и Азовское море). Типичный биотоп морского кота – мелководье с песчаным или илистым дном. На дне они находят и пищу – моллюсков, крабов; поэтому рот у скатов смещен под плоскую голову, а глаза и брызгальца – жаберные щели – расположены сверху. Скат встречается в основном не глубже 60 м, хотя отмечалось его нахождение и на 200-метровой глубине. У морского кота ядовитая игла (шип) находится у середины хвоста; у крупных особей она может достигать длины 35 см. Скаты плавают, размахивая широкими плоскостями тела как крыльями, а хвостовой плавник у них исчезает, остается только его стебель – сам хвост, который они используют как оружие. Края шипа очень острые, да к тому же зазубренные; вдоль лезвия, с нижней стороны идет желобок. Если задеть лежащего на дне хвостокола, он ударит хвостом как бичом; при этом он оттопыривает свой шип и может нанести глубокую рубленую рану. В качестве первой помощи при уколе скатом-хвостоколом рекомендуют ванночку с горячей (45°С) водой, которая уменьшает боль за счет денатурации белковых компонентов яда[117]. Антибиотики показаны при попадании в рану вторичной инфекции. Местная анестезия и региональная блокада также способны снизить болевые ощущения. Обращение с пойманным скатом, как и со

[116] Известный австралийский телеведущий С. Ирвин погиб во время съемок фильма «Самые опасные обитатели океана» – скат-хвостокол ударил его шипом в область сердца.

[117] Однако следует иметь в виду, что горячая вода вызывает расширение кровеносных сосудов, способствующее распространению яда по организму.

всеми хвостоколами, требует высокой осторожности, поскольку укол его ядовитой хвостовой иглы чрезвычайно болезненный и может вызвать тяжелое недомогание. Морские коты представляют опасность и для купающихся людей, которые могут наступить на ската, почти невидимого на дне. По некоторым данным, от уколов морского кота страдает ежегодно до 3 тыс. человек.

К счастью, морские коты пугливы, боятся шума, стараются уплыть от купальщиков, и там, где купаются дети, их нет. А весной на песчаном мелководье нередко можно встретить скользящих над равниной дна, плавно взмахивающих крыльями хвостоколов. Покружив, скат соскальзывает на дно и, подняв облачко песка взмахом крыльев, присыпает им себя, становясь совсем незаметным.

Мясо морского кота невысокого качества, оно чрезмерно жирное, жесткое, обладает неприятным запахом ворвани и не отличается хорошим вкусом. Несмотря на это, ранее существовал (и существует местами в настоящее время) его промысловый лов. Во Франции ценится вкусная печень ската, содержащая до 63% жира, в ряде стран Европы в продаже можно встретить мясо морского кота в копченом или вяленом виде. В прошлом во время весенних миграций морских котов в Керченском проливе ловили до 10 тысяч голов этого вида за один заброс невода. Уэльские рыбаки используют жир их печени для лечения ожогов и прочих ран, а в бывшем СССР черноморских скатов использовали для приготовления костной муки или для подкормки животных и птиц на зверофермах.

Морская лисица, или колючий скат, шиповатый скат (*Raja clavata*) – наиболее распространенный европейский вид скатов (сем. Rajidae). Обитает у восточного побережья Атлантического океана от Исландии, Норвегии и Северного моря до Южной Африки. Присутствует в Средиземном, Черном морях, был обнаружен в Азовском море. Характерен ряд стройных иглообразных шипов на спине и верхней части хвоста. У зрелых особей имеются дополнительные шипы на верхней и нижней стороне крыльев. Самцы достигают 70 см, а величина самок доходит до 120 см. При осторожном обращении не опасен для человека.

Дальневосточный хвостокол, или **красный хвостокол, или гигантский хвостокол (*Dasyatis akajei*)** – вид рода хвостоколов из семейства хвостоколовых (сем. Dasyatidae). Максимальная зарегистрированная длина 2 м, а масса 10.7 кг. Грудные плавники этих скатов срастаются с головой, образуя ромбовидный диск. Хвост длиннее диска. Окраска вентральной поверхности диска яркого оранжево-красного цвета. Дальневосточные хвостоколы обитают в северо-западной и центрально-западной частях Тихого океана у побережья Китая, Кореи, Японии (от Хоккайдо до Окинавы) и Тайваня. Дальневосточные хвостоколы встречаются на мелководье и континентальном шельфе на глубине от 10 м, заходят в солоноватые воды эстуариев. Подобно большинству хвостоколов, они ведут донный образ жизни. Ядовитый шип на хвосте делает дальневосточных хвостоколов потенциально опасными для человека. Эти скаты попадаются в качестве прилова при коммерческом промысле с помощью донных тралов, жаберных сетей и ярусов. В Японии мясо дальневосточных хвостоколов высоко ценится, его едят в основном осенью и зимой. Употребляют в отварном виде и в качестве ингредиента для супа-мисо или камабоко. Айны[118]

[118] Айны (яп., букв.: «человек», «настоящий человек») – народ, древнейшее население Японских островов. Некогда айны жили также и на территории России в низовьях

традиционно использовали высушенный шип в качестве отравленного оружия. Ежегодный улов этих скатов японскими рыболовными судами снизился с 20000 тонн в 1950 году до 3959–5388 тонн в 1997–2004 годах. Подобное сокращение численности популяции объясняется переловом и низким уровнем воспроизводства. Международный союз охраны природы присвоил этому виду статус сохранности «Близкий к уязвимому положению».

4.2.2. Отряд Окунеообразные (Perciformes)

Окунеобразные – отряд рыб из класса лучеперых рыб (Actinopterygii). Насчитывают свыше 10000 видов, объединяемых в 160 семейств и 20 подотрядов. Характерные особенности: часть лучей плавников имеет вид нерасчлененных острых шипов, брюшные плавники обычно расположены под грудными, а иногда и впереди них; плавательный пузырь у некоторых особей отсутствует, не сообщается с кишечником. Как у всех костных рыб есть жаберные крышки.

Большой дракон (*Trachinus draco*). Типичный представитель – большой дракон, или морской скорпион, принадлежащий к семейству морских дракончиков (Trachinidae), входящему в отряд окунеобразных. Длина до 35–45 см. Тело удлиненное, чешуя мелкая. Рот направлен косо вверх, глаза на верхней стороне головы. Спинных плавников 2. На жаберной крышке длинный острый шип. На нем и на шипах 1-го спинного плавника продольные борозды, у основания которых – ядовитые железы. Один род, пять видов: 4 вида у берегов Европы и Западной Африки и 1 вид – у берегов Чили. В водах бывшего СССР обитает 1 вид – большой дракон, или морской скорпион, встречающийся в Черном море и Керченском проливе, изредка в Балтийском море. Большой дракон обитает на мелководье, на песчаном, илистом или каменистом грунте на глубине до 20 м, часто зарывается в песок, выставляя из него лишь глаза и ясно видный на большом расстоянии черный спинной плавник. Питается мелкими рыбами и беспозвоночными. Половая зрелость наступает на 3-м году, нерестится в Черном море с июня до середины октября, икра мелкая, пелагическая. Плодовитость – 9–75 тыс. икринок. Морские дракончики – самые ядовитые рыбы умеренных вод. Мясо морского дракончика съедобно[119].

Картина отравления. Большинство поражений колючками большого дракона происходит из-за неосторожного обращения с ними. Чаще всего оказываются жертвами рыбаки, вынимающие дракончика из сетей, или купающиеся, 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.

Амура, на юге полуострова Камчатка, Сахалине и Курильских островах. В настоящее время айны остались в основном только в Японии. Численность их в Японии составляет 25000, однако по неофициальной статистике она может доходить до 200000. В России, по итогам переписи 2010 года, были зафиксированы 109 айнов, из них 94 человека – в Камчатском крае.

[119] По свидетельству Болтачева и Карповой (2017), чайки, на лету хватающие мелкую или малоценную рыбу, брошенную им рыбаками, в случае морского дракончика сразу же «тормозят» широко расправленными крыльями и быстро улетают прочь.

Первая помощь. Рекомендуется промывание раны морской водой или физиологическим раствором, что способствует удалению яда из первичного депо. Важно удалить также оставшиеся в ране обломки колючих лучей, но делать это следует осторожно, чтобы не повредить ткани. Для уменьшения болевого синдрома необходимо опустить пораженную конечность в горячую воду, содержащую 3%-ный раствор сульфата магния. Следует опасаться заноса вторичной инфекции. В Югославии создана лечебная сыворотка. При ее отсутствии лечение проводят согласно проявляемым симптомам.

Химический состав и механизм действия яда. 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°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 и при t = –60°C. Стабилизирующим действием в отношении яда дракончика обладает и сульфат аммония.

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.

В яде содержится токсичный белок – дракотоксин, обладающий деполяризующим действием на мембраны и гемолитической активностью. Из 18 мг сырого яда морского дракончика было получено 300 мкг дракотоксина. Дракотоксин представляет собой одиночную полипептидную цепь с M_r 105 кДа. Дракотоксин вызывает гемолиз эритроцитов кролика с EC_{50} 3 нг/мл. Эритроциты кролика обладают участками связывания дракотоксина на поверхности своей мембраны. Преинкубация дракотоксина с тенями эритроцитов увеличивала EC_{50} до 25 нг/мл.

Инкубация дракотоксина с обогащенной гликофорином[120] фракцией эритроцитов кролика также приводила к увеличению EC_{50} до 70 нг/мл (рис. 4.9). Высокая гемолитическая активность дракотоксина в отношении эритроцитов кролика аналогична гемолитическому действию стафилококкового α-токсина.

[120] Гликофорины – это группа основных трансмембранных сиалогликопротеинов эритроцитов. Состоят на ~ 60% из углеводного компонента, на 40% – из белкового. Благодаря наличию большого количества остатков сиаловой кислоты, гликофорины ответственны примерно за 60% отрицательного заряда на поверхности эритроцитов. Эти молекулы играют важную роль во взаимодействии эритроцитов между собой, с другими клетками крови и с эндотелием.

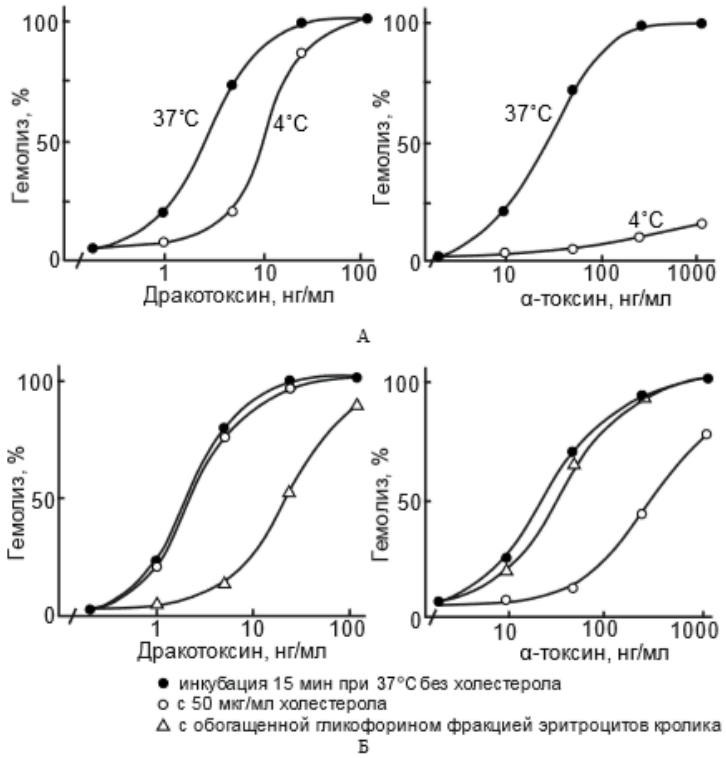


Рис. 4.9. Сравнение гемолитической активности дракотоксина и стафилококкового α-токсина: А – влияние температуры; Б – влияние холестерола и обогащенной гликофорином фракции эритроцитов (Chhatwal, Dreyer, 1992)

Однако, в отличие от α-токсина, дракотоксин вызывает гемолиз при 4°C; кроме того, холестерол (50 мкг/мл) в 10 раз увеличивал EC_{50} α-токсина, не влияя на гемолитическую активность дракотоксина (рис. 4.9).

4.2.3. Отряд Скорпенообразные (Scorpaeniformes)

Представители отряда Скорпенообразные плотоядны, главным образом питаются ракообразными и в меньшей степени рыбами. Большинство разновидностей живет на морском дне и на мелководье, однако есть и глубоководные виды, и даже около 60 пресноводных видов. Один из видов этого отряда – *Pseudoliparis amblystomopsis* – считается одной из самых глубоководных рыб в природе: группа этих рыб была заснята на глубине 7.7 км. Скорпенообразные, как правило, имеют колючие головы и округленные грудной и хвостовые плавники. Большинство видов имеют длину менее 30 см. Но в целом диапазон размеров в отряде простирается от 2 до 150 сантиметров.

Токсинологическое значение имеет сем. Скорпеновые (Scorpaenidae), которое включает не менее 56 родов и около 388 видов. Представители семейства распространены в тропических и умеренных морях, но большинство живет в Индо-Тихоокеанской области. Все скорпеновые плохо плавают, предпочитая держаться ближе к дну. Это хищные рыбы, поджидающие свою добычу в засаде. Общая длина тела от 4–5 см (*S. annobonae, S. ascensionis*) до 50 см (*S. elongata, S. scrofa*).

Живут они преимущественно возле прибрежных скал и рифов, и лишь немногие виды встречаются на глубинах несколько сот метров. Спинной плавник у скорпеновых обычно разделен выемкой на две части: передняя образована колючками, а задняя состоит из двух колючек и мягких, ветвящихся лучей; в мощные колючки превращены 1–3 передних луча анального плавника и наружный луч каждого брюшного. Вдоль каждой колючки тянутся две бороздки, по которым в нанесенную ранку стекает ядовитая слизь. На голове обычно имеются гребни и шипы. Более подробно будут рассмотрены некоторые наиболее изученные представители этого семейства.

Скорпены (род Scorpaena). В Черном море встречаются только два вида рода Scorpaena – малая скорпена (*Scorpaena notata*) и морской ерш, или скорпена (*Scorpaena porcus*). Малая скорпена обычно имеет в длину 15 см, тело красно-бурое, встречается среди камней близ берегов Турции, в Новороссийской бухте и у Геленджика. Иногда попадается на глубинах от 30 до 700 м. Хозяйственного значения не имеет, но уколы ее острых колючек очень болезненны.

Морской ерш имеет размеры обычно 7–13 см, темные пятна и полосы разбросаны по бурому фону, оттенок которого может сильно меняться. Голова большая с многочисленными острыми шипами и кожными выростами. Пятнами, полосами и темными точками усыпаны тело и все плавники. По прошествии 28 дней (в среднем) морской ерш регулярно линяет: верхний слой кожи сбрасывается и заменяется новым, а потускневшая окраска вновь становится яркой. Держится в прибрежной зоне моря до глубины 30–40 м и большую часть времени лежит на дне, ожидая добычи, но был обнаружен и в солоноватых лагунах Марокко, и в пресной воде (в устье р. Шапсухо на Кавказе). Встречается в Черном море на всем побережье, а также в Керченском проливе и Азовском море. Мясо очень вкусное, но уколы острых колючек причиняют сильную боль.

*Картина отравления***.** Причиной поражения скорпеной является несчастный случай или неосторожное обращение с рыбой. Укол вызывает острую боль, иррадиирующую по ходу лимфатических сосудов. Развивается лимфангоит, а по мере накопления яда в лимфатических железах – лимфаденит, который может быть выражен довольно резко и сохраняется в течение нескольких суток. В месте инокуляции яда развивается участок некроза. На первый план выступают мучительные боли в месте укола, развитие отеков (рис. 4.10). Общие симптомы отравления выражены не резко. Характерны также системные сердечно-сосудистые и нейрологические симптомы. Иногда отмечаются парезы мышц конечностей. Осложнения чаще всего связаны с внедрением вторичной инфекции. Имеется описание инфекционного перикардита, вызванного уколом скорпены S. *guttata.*

*Первая помощь***.** Лечение носит симптоматический характер (см. большой дракон). В Югославии была создана лечебная сыворотка[121].

Химический состав и механизм действия яда. Экспериментальное изучение яда тропического вида *Scorpaena plumieri* (Бермудские острова, север Мексиканского залива, южные воды Бразилии, Восточная Атлантика) показало, что в дозах 7.5–100 мкг/животное яд вызывает у мышей дозозависимое развитие

[121] По свидетельству Болтачева и Карповой (2017), черноморские рыбаки с началом лова в теплое время года специально наносят уколы шипами скорпены (морского ерша) для выработки иммунитета.

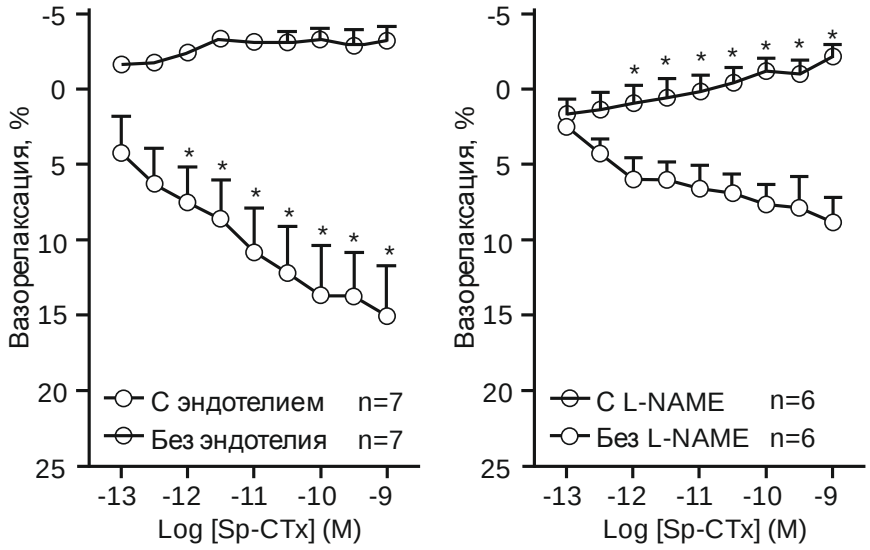


Рис. 4.10. Отеки, вызванные уколом скорпены (Wikimedia Commons)

отека и болевую реакцию. У крыс яд в дозе 300 мкг/кг при внутривенном введении вызывал увеличение АД и снижение частоты сердечных сокращений. Предварительная инкубация яда с сывороткой против яда *Synanceia trachynis*[122] (SFAV) устраняла воспалительную реакцию и заметно снижала влияние на сердечно-сосудистую систему. Эти данные свидетельствуют, что компоненты ядов *Synanceia* и *Scorpaena* обладают общими биохимическими и антигенными свойствами. Из яда *Scorpaena plumieri* выделен вазоактивный цитолитический токсин (Sp-CTx), который является гликопротеидом и состоит из двух субъединиц с M_r 65 кДа или 121 кДа для димерной формы. Токсин обладает сильным гемолитическим действием на отмытые эритроциты кролика (EC_{50} 0.46 нМ). Полагают, что гемолитическая активность может быть обусловлена порообразующим действием Sp-CTx, так как токсин лишен фосфолипазной A_2 активности. Гемолитический эффект предупреждался предварительной инкубацией с сывороткой против яда бородавчатки *Synanceia trachynis*. Подобно целому яду в концентрации 100 мкг/мл, Sp-CTx (1–50 нМ) вызвал двухфазный ответ на полосках аорты крысы, предварительно обработанных α-адреномиметиком фенилэфрином.

Ответная реакция характеризовалась дозозависимой релаксацией, следующей за контрактильной фазой. Вазорелаксация устранялась при наличии интактного сосудистого эндотелия, либо L-NAME, что свидетельствует о вовлечении оксида азота в сосудистую реакцию (рис. 4.11). Местная воспалительная реакция и отек, сопровождающие поражение *Scorpaena plumieri*, обусловлены высвобождением провоспалительных медиаторов: фактора некроза опухолей (TNF), интерлейкина (IL-6) и др. Кроме того, в формировании отека, вызванного ядом скорпены, играет большую роль калликреин-кининовая система.

[122] Бородавчатка, или рыба-камень (*Synanceia* sp.) – морская хищная рыба семейства бородавчатковых с ядовитыми шипами на спине, которая обитает на дне возле коралловых рифов и мимикрирует под камень. Считается самой ядовитой рыбой в мире.



А Б

Рис. 4.11. Зависимость вазорелаксации аорты крысы, вызванной цитолитическим токсином (Sp-CTx) *Scorpaena plumieri*, от наличия интактного эндотелия (А) и присутствия ингибитора синтеза оксида азота L-NAME (Б) (Andrich et al., 2010)

Морские окуни (род Sebastes). Род Sebastes сем. Скорпеновые (Scorpaenidae) насчитывает свыше 100 видов, широко распространенных в Мировом океане. Тихоокеанский клювач *S. alutus* (рис. 4.12А) имеет окраску тела красную, вдоль основания спинного плавника располагаются три темно-серых пятна. Распространен в северной части Тихого океана. У азиатского побережья встречается от Чукотки вдоль восточного побережья Камчатки и Курильских островов до острова Хонсю. Вдоль североамериканского побережья обитает от Алеутских островов и залива Аляска до Калифорнии. Морской окунь золотистый *Sebastes marinus* обладает однотонно-розовой или ярко-красной окраской и громадными глазами. И то и другое связано с жизнью в вечной полутьме, царящей на глубинах в несколько сотен метров.

В Норвежском море и Северном Ледовитом океане морской окунь собирается в большие косяки и совершает летние миграции. Половозрелый морской окунь имеет свой район нагула в Баренцевом море, где в августе-октябре происходит спаривание. Зимой начинается миграция на юг, к районам нереста, расположенным у островов Вестеролен (Норвегия).



А Б

Рис. 4.12. Морские окуни: А – тихоокеанский клювач *Sebastes alutus*;
Б – морской окунь золотистый *Sebastes marinus*

Все морские окуни – яйцеживородящие. Среди тихоокеанских видов немало обитателей прибрежных вод, атлантические виды – более глубоководные. Спинной плавник несет 13–15 жестких и острых луча-колючки, на жаберной крышке имеются шипы.

Строение ядовитого аппарата. Лучи спинного плавника имеют в поперечном разрезе Т-образную форму. В бороздах лучей заложены небольшие веретенообразные железы, покрытые чехлом. Верхушки колючек голые. Характерно обилие слизистых желез на спинном и других плавниках, а также у основания шипов жаберной крышки. При уколе яд и слизь смешиваются и вместе попадают в ранку.

*Картина отравления***.** Чаще всего поражаются рыбаки и рыбообработчики. При уколе колючими лучами морского окуня через несколько минут в месте поражения развивается сильная боль и воспалительная реакция. Яд дренируется лимфатической системой, развивается лимфаденит и лимфангоит. Отек, который локализуется вначале в месте укола, затем может распространиться на кисть руки и даже предплечье. Особую опасность представляет проникновение в ранку вторичной инфекции, которая приводит к развитию абсцессов и флегмон. Частые уколы могут вызвать тендовагинит.

Первая помощь. Лечение симптоматическое, но при осложнениях необходимо хирургическое вмешательство.

Химический состав и механизм действия яда. Действующее начало яда имеет *белковую природу.* Яд весьма нестоек, для его получения применяют быстрое экстрагирование из гомогената желез на холоду. Нагревание, органические растворители, кислоты, щелочи, УФ-облучение инактивируют яд. В сублетальных дозах яд вызывает местную болевую и воспалительную реакции. При увеличении дозы отмечают нарушения со стороны дыхания, сердечной деятельности, координации движений. Смерть наступает от остановки дыхания. На вскрытии – застойные явления во внутренних органах, левый желудочек заполнен жидкой кровью. В печени – острое жировое перерождение. Яд обладает гемолитическим действием. Имеются сведения, что яд морских окуней, обитающих в Баренцевом море, слабее, чем у тихоокеанских видов.

Практическое значение. Ценная промысловая рыба.

4.2.4. Другие активно-ядовитые рыбы

Кроме вышеперечисленных активно-ядовитых рыб, в наших и сопредельных водах обитают и другие опасные рыбы, краткие сведения о которых приведены ниже[123].

Керчаки (Myoxocephalus) – род морских лучеперых рыб семейства рогатковых, или керчаковых (Cottidae) отряда скорпенообразных (Scorpaeniformes). Обитают в бассейне северной части Атлантического океана, Северном Ледовитом океане, Охотском, Японском, Беринговом, Белом морях. Европейский керчак, или морской скорпион (*Myoxocephalus scorpius*) – один из крупнейших представителей семейства, который может достичь до 60 см в длину. Распространен у юго-восточных берегов Гренландии, у берегов Исландии, Британских островов, в Баренцевом, Карском и Балтийском морях, а также вдоль Мурманского побережья и

[123]Более подробно об активно- и пассивно-ядовитых рыбах можно узнать из книги Д.Б. Гелашвили и др. «Зоотоксинология. Биоэкологические и биомедицинские аспекты» (2015), по ссылке http://eco.365site.ru/data/files/Zootoxinology.pdf.

в Белом море. Обитает на каменистом, песчаном и мутном дне, на глубине от 2 до 60 метров. Длина до 60 см, но обычно от 15 до 30 см. Как и у всех остальных представителей керчаковых, у керчака европейского голова широкая и шипастая, мощное и бесчешуйное тело. Пекторальные (грудные) плавники большие; тазовые плавники с длинными лучами. Спереди жаберных крышек имеются два заметных шипа: верхний длиннее нижнего, но меньше диаметра глаза. Снизу и сверху боковой линии на теле имеются несколько маленьких шипов. Окраска очень изменчива внутри вида, она может быть маскировочной. Рыбы обычно крапчатые с оранжевым у самок или красным у самцов низом. Уколы шипов болезненны.

Ерш-носарь, донской ерш, носарь, бобырь или бирючок (*Gymnocephalus acerinus*) – вид рыб из семейства окуневых (Percidae) отряда окунеобразных (Perciformes). Является пресноводной рыбой, обитающей в бассейне северной части Черного и Азовского морей: в реках Днестр, Южный Буг, Днепр, Дон, Кубань. Тело удлиненное, невысокое, сжатое с боков, покрыто мелкой плотной чешуей. Спинной плавник состоит из двух соединенных между собой частей, причем передняя часть представлена колючими лучами, а задняя – мягкими ветвистыми. Хвостовой плавник с незначительной выемкой. Голова также удлиненная, клиновидная. Рыло удлиненное, его длина почти в два раза больше диаметра глаза. Рот небольшой, нижний, выдвижной. На челюстях большое количество мелких зубов, клыки отсутствуют. На заднем крае жаберных крышек слабые, заостренные шипы. Длина тела – 20 см, масса – до 200 г. Верхняя часть тела донского ерша светло-желтая, брюхо почти белое. На теле и на колючей части спинного плавника располагаются темные пятна. Уколы шипов болезненны.

Ауха или китайский ерш, окунь-áуха, или áуха, или китайский окунь, или лужа (*Siniperca chuatsi*) – вид пресноводных рыб из семейства перцихтовых (Percichthyidae) отряда окунеобразных (Perciformes). Спина желтого, зеленого или коричневого цвета с многочисленными неравномерными черными пятнами и крапинками. Большой рот и небольшие округлые чешуйки. По форме тела ауха – типичный окунь. Его единственный спинной плавник состоит из двух частей: передняя часть плавниковой складки поддерживается сильными колючками и заметно обособлена от задней, опирающейся на мягкие плавниковые лучи. Мощная колючка есть и в брюшных плавниках, расположенных под грудными или чуть позади них. Три сильные колючки располагаются в начале анального плавника. Завершают это вооружение шип на жаберной крышке, более мелкие шипы-зубцы предкрышечной кости и острые многорядные щетинковидные зубы на обеих челюстях большого рта с сильно выдающейся вперед нижней челюстью. *У* личинок аухи шипы жаберной крышки очень велики и служат основным органом защиты. По мере дальнейшего роста относительные размеры этих шипов сильно сокращаются, и основную защитную роль начинают играть колючки в плавниках. На Дальнем Востоке России вид распространен в бассейне Амура, озера Ханка и на северо-западе Сахалина. Уколы шипов болезненны.

Морская мышь-лира, рыба-лира, большая пескарка (*Gallionymus lyra*) – представитель сем. Gallionymidae – Лировые, Морские мыши, Пескарки отряда окунеобразных (Perciformes) – морские окунеобразные рыбы, у которых голова и тело голые, немного приплюснутые сверху вниз; глаза большие, рот маленький, выдвижной, с большими губами; жаберные щели очень узкие, открываются в верхней части головы; на предкрышке в верхнем углу имеется острый шип, уколы которого очень болезненны. У морской мыши-лиры колючка в углу предкрышеч-

ной кости большая, загнута на конце в виде крючка и несет на верхней стороне 3 зубчика, а у их основания – направленный вперед, сильный, скрытый в коже шип. Первый спинной плавник у самцов очень высокий, особенно его самый первый луч, превышающий длину головы иногда в 2.5 раза; в первом спинном плавнике 4 колючих луча. Морская мышь-лира держится у песчаного или илистого дна в прибрежной зоне до глубин 430 м, ведет ночной образ жизни, днем зарывается в песок. Вид распространен в Восточной Атлантике, в Черном море встречается в районе Батуми, Новороссийской бухты и у берегов Турции. Хозяйственное значение невелико, но в Средиземноморье употребляется в пищу. Уколы шипов очень болезненны.

Звездочет, морская корова (*Uranoscopus scaber*) – представитель сем. Uranoscopidae – Звездочетовые отряда окунеобразных (Perciformes). Тело удлиненное, массивное. Голова широкая, высокая, плоская сверху. В разных частях головы расположены несколько коротких шипов, самый большой шип позади жаберной крышки над грудным плавником, с ним связана ядовитая железа, яд которой стекает в ранку по специальным бороздкам. Размеры до 28–30, иногда 35 см (без хвостового плавника). В теплое время года рыба держится в прибрежной зоне, на песчаном или илистом дне, обычно почти полностью закапываясь в песок, оставляя снаружи только рот и глаза. Как только в поле зрения появляется потенциальная добыча, выбрасывает с током воды красную «приманку» – видоизмененную дыхательную перепонку, отходящую от нижней челюсти – и хватает жертву, почти не вылезая из песка. Вид распространен в Восточной Атлантике, обычен в Средиземном море, в Черном море встречается по всем берегам, но редок в северо-восточной части. Съедобен, хотя промыслового значения не имеет. В Средиземноморье известны случаи смертельного исхода после уколов этой рыбы.

4.3. ПРЕДСТАВИТЕЛИ 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. Пассивно-ядовитые рыбы, имеющие ядовитые внутренние органы, мышцы и кожу, весьма разнообразны. Здесь, прежде всего, необходимо заметить, что наряду с безусловно ядовитыми видами 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 в Средней Азии маринка *Schizothorax argentatus*, имеющая ядовитую икру и брюшину, и др. Среди спорадически ядовитых рыб можно назвать такие виды как 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 *Clupanodon thrissa* и многие другие.

Очень часто такие спорадические отравления объединяют общим названием сигуатера[124], среди наиболее опасных сигуатеровых рыб необходимо указать следующие: лутиан, мурена, рыба-хирург, барракуда, групер, каранкс, сериола, рыба-попугай, макрель.

В этой главе будут рассмотрены наиболее изученные представители пассивно-ядовитых рыб, вырабатываемые ими токсины и вызываемые отравления.

4.3.1. Семейство Иглобрюхие (Tetraodontidae)

Иглобрюхие – иглобрюховые, скалозубовые, рыбы-собаки, четырехзубовые, четырехзубые (Tetraodontidae) – семейство рыб отряда иглобрюхообразных (Tetraodontiformes), насчитывающее 29 родов и 200 видов в двух подсемействах. Иглобрюхие распространены в субтропических и тропических морях. Тело иглобрюхих рыб коротковатое и округлое. Кожа либо голая, либо снабжена шипиками, которые в состоянии покоя прилегают к телу. Брюшных плавников нет, грудные – хорошо развиты и позволяют двигаться как вперед, так и назад. Голова у рыб большая и толстая, рот маленький. Сросшиеся челюсти образуют пластинки, похожие на 4 зуба (отсюда название «четырехзубы»). От желудка иглобрюхих рыб отходят мешковидные выросты. При появлении опасности они наполняются водой или воздухом, из-за чего рыба становится похожей на раздувшийся шар с торчащими шипиками. Рыба может раздуваться, заглатывая воду, в случае атаки на нее. Шарообразное состояние делает рыб практически неуязвимыми. Если все же достаточно крупный хищник попытается проглотить такой шар, то он застревает в глотке у хищника, который впоследствии умирает. Сами рыбы плотоядны либо всеядны. Распространены в субтропических и тропических водах. Серебристый иглобрюх (*Lagocephalus sceleratus*) через Суэцкий канал проник в Средиземное море, где впервые был зарегистрирован в 2003 г. В настоящее время широко распространился у берегов Израиля, Турции, Греции, а также повсеместно в Эгейском море. В ноябре 2014 г. серебристого иглобрюха обнаружили и в акватории Севастополя (Болтачев, Карпова, 2017). Некоторые иглобрюхи обитают в пресных водах. Прежде всего это представители рода иглобрюхи (Tetraodon): фахак (*T. fahaka*) – обитает в Ниле, Нигере, озере Чад; мбу (*T. mbu*) – в нижнем и среднем течении реки Конго; еще семь видов пресноводных иглобрюхов обитает в водах Вест-Индии н северо-восточной части Южной Америки, включая Амазонку. Многие пресноводные иглобрюхие стали излюбленным объектом аквариумистов. *Arothron stellatus*, обитающий в Индийском и Тихом океанах, считается наиболее крупной рыбой среди представителей семейства – его особи могут достигать 1.2 м в длину. Наиболее богаты видами следующие роды семейства: иглобрюхи (Tetraodon), рыбы-собаки, или рыбы-шары (Sphaeroides), зайцеголовые иглобрюхи (Lagocephalus). Рыба рода Takifugu (такифугу, или фугу) занимает видное место в японском искусстве и культуре.

[124] *Сигуатера* – 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 ввезенного на Кубу испанскими конкистадорами. Этим словом обозначали пищевые отравления брюхоногими моллюсками, сопровождающиеся желудочно-кишечными и неврологическими расстройствами. Позднее также стали называть отравления рыбами.

Историческая справка. Сведения о ядовитости иглобрюхов восходят к глубокой древности (~ 2500 лет до н.э.). Среди европейцев одно из первых описаний дал известный мореплаватель Дж. Кук, который вместе со своими 16 товарищами отравился иглобрюхом во время второго кругосветного путешествия[125] 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. С 2004 по 2007 г. 15 человек погибло, отравившись фугу, и около 115 человек были госпитализированы. В 2009 году семеро посетителей ресторана японского города Цуруоки (севернее Токио) отравились блюдом из фугу. На протяжении долгого периода в Японии запрещалось употреблять фугу в пищу, и даже существовал запрет на вылов рыбы фугу. Аналогичные запреты действуют сейчас в некоторых странах Юго-Восточной Азии, впрочем они не всегда эффективны. Так, несмотря на запрет рыбы фугу в Таиланде с 2002 года, ее до сих пор можно приобрести на местных рынках. 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. Токсичность яичников и печени некоторых видов фугу *(F. Ocellatus obscurum, F. niphobles, F. poecilonotum)* такова, что достаточно 2 г ткани, чтобы вызвать смертельное отравление. Чаще всего для приготовления фугу используется рыба вида бурый скалозуб (*Takifugu rubripes*). В любом случае рыба, из которой готовится блюдо, содержит смертельную дозу тетродотоксина, концентрация которого должна быть уменьшена до допустимой в процессе приготовления. Фугу считается деликатесом, ее употребляют с целью «пощекотать себе нервы». Прием в пищу неправильно приготовленного фугу может быть опасен для жизни. Поэтому для приготовления фугу (рис. 4.13) в специальных ресторанах японским поварам, начиная с 1958 года, приходится пройти специальное обучение и получить лицензию.

В прошлом в Японии существовала традиция, согласно которой в случае отравления фугу повар, приготовивший блюдо, должен был его также съесть (либо совершить ритуальное самоубийство). В настоящее время существует возможность массово выращивать рыбу фугу, не содержащую яда. Исследования показали, что рыба фугу не способна продуцировать нейротоксин, а лишь аккумулирует тетродотоксин, вырабатываемый, вероятно, морскими бактериями. Стоит отметить, что, в отличие от пресноводных ядовитых представителей иглобрюхов, у которых максимальная концентрация нейротоксина наблюдается в коже, у фугу тетродотоксин накапливается преимущественно в яичниках и печени. При искусственном разведении можно избежать накопления яда просто за счет смены ре-

[125] В Новой Каледонии Кука и двух натуралистов в составе его экспедиции накормили скалозубовой рыбой. Вот как он описывал последствия этого: «на стол подали только печень и молоки, к которым оба Форстера и я едва притронулись. Около трех или четырех часов утра мы почувствовали небывалую слабость во всех членах, сопровождаемую таким ощущением, будто окоченевшие на морозе руки и ноги сразу попали в огонь. Я уже почти ничего не чувствовал и даже утратил способность соизмерять тяжесть тел: кружка воды емкостью в одну кварту и перо казались в моей руке одинаково тяжелыми». В настоящее время установлено, что рыба относилась к виду *Pleuranacanthus (Lagocephalus) seleratus* семейства скалозубовых.



Рис. 4.13. Сашими из фугу (Wikimedia Commons)

жима кормления. Впрочем против этого существуют коммерческие соображения (повара-асы не хотят терять высокооплачиваемую работу), возражения ревнителей традиций (которым не хотелось бы, чтобы рыба потеряла романтический ореол риска) и даже возражения самих потребителей, которые любят ощущение опасности.

В 2010 г. в Приморье был зарегистрирован первый в истории нашего Дальнего Востока случай гибели людей (5 человек), отравившихся рыбой фугу, пойманой в акватории острова Путятин (в заливе Петра Великого Японского моря, в 50 км к юго-востоку от Владивостока). В последнее время, в результате завихрения теплового течения в Японском море, фугу все чаще приносит к нашим дальневосточным берегам, в частности рыба встречается во многих местах – от залива Петра Великого до острова Монерон в Татарском проливе.

Картина 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 со-

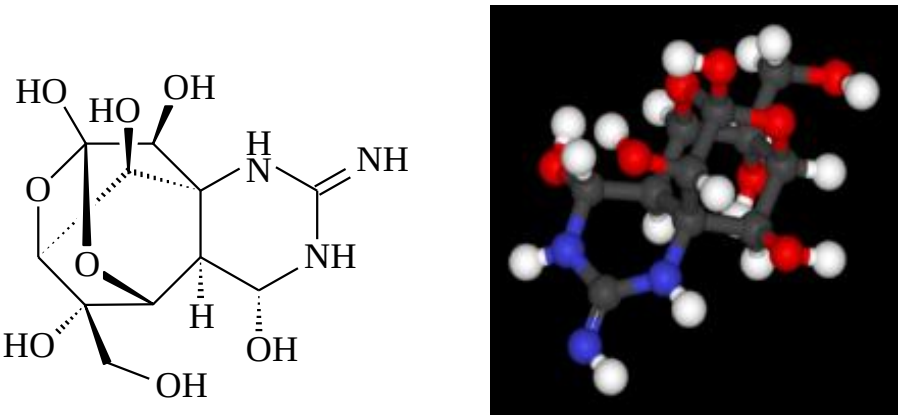
жалению, эффективных мер помощи, кроме искусственного дыхания, до настоящего времени нет.

Химическая структура и механизм действия яда. В 1909 г. из рыбы фугу было выделено активное начало, названное *тетродотоксином.* Однако только спустя 40 лет удалось получить тетродотоксин (ТТХ) в кристаллическом виде и уже в 60-е годы установить его химическую структуру. Для получения 10 г ТТХ пришлось переработать 1 т яичников фугу. У самцов *Takifugu niphobles* высокое содержание ТТХ отмечено в коже печени, у самок – в коже и яичниках. При этом содержание ТТХ в печени было выше у самцов.

ТТХ представляет собой соединение аминопергидрохиназолина с гуанидиновой группой. В 1972 г. был осуществлен синтез ТТХ, подтвердивший правильность его структуры (рис. 4.14).

ТТХ обладает чрезвычайно высокой биологической активностью, его DL_{50} для мышей при внутрибрюшинном 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 состоит в том, что он действует только с наружной стороны мембраны аксона (рис. 4.15).



А Б

Рис. 4.14. Тетродотоксин: А – структурная формула, Б – трехмерная модель

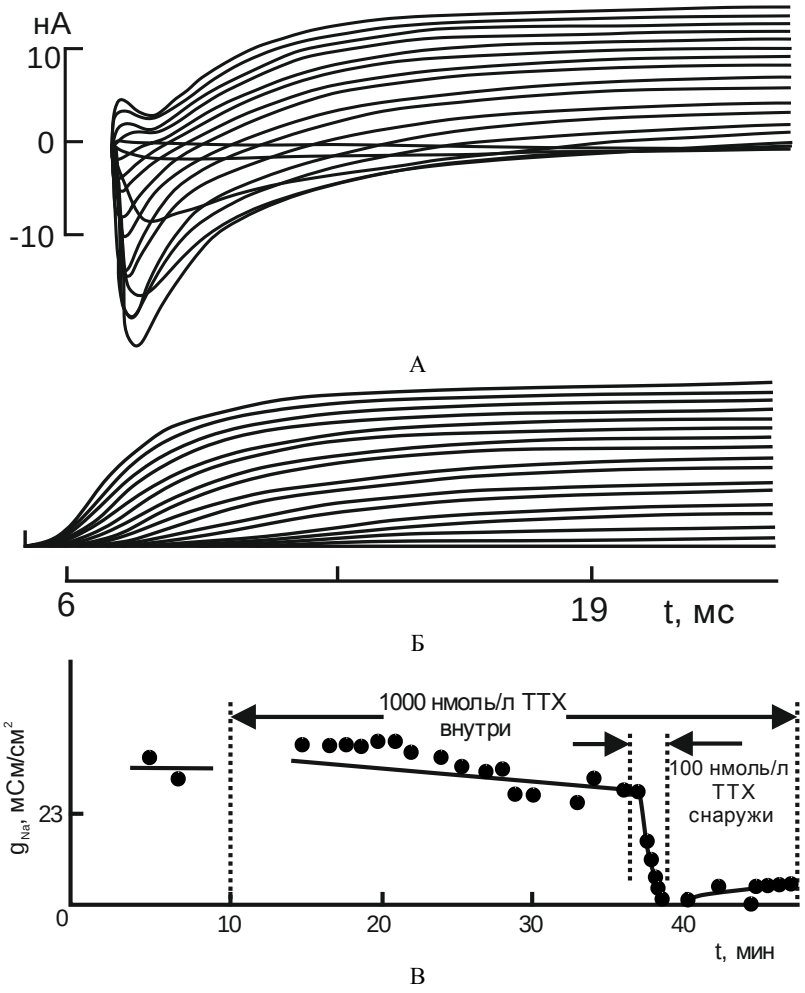


Рис. 4.15. Влияние тетродотоксина на мембрану нервного волокна: А – ионные токи перехвата Ранвье в растворе Рингера; Б – при добавлении в омывающий раствор тетродотоксина до концентрации $3 \cdot 10^{-7}$ моль/л; В – натриевая проводимость мембраны гигантского аксона при введении тетродотоксина в перфузирующую жидкость, а затем при добавлении в омывающий раствор (Hille, 1970)

На основании этих данных была высказана гипотеза, 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 сакситоксина. 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 дальнейшем было показано, что ТТХ содержится не только у тритонов рода Taricha (западное побережье Северной Америки), а также у восточноамериканского тритона *Notoph-*

thalmus viridescens (восточная часть Северной Америки), причем не только в коже, но и во всех органах. При содержании в неволе количество ТТХ в яйцах *Taricha granulosa* снижалось в течение первого года, оставаясь в последующие несколько лет на постоянном уровне.

В 70-е годы ТТХ обнаружили у рыб рода Gobiodon, а затем в коже центральноамериканских лягушек рода Atelopus. Имеются сведения, что макулотоксин, выделенный из слюнных желез осьминога *Hapalochlaena maculosa*, по своим фармакологическим и химическим свойствам близок к ТТХ. В последнее время ТТХ был обнаружен также в моллюсках *Charonia saulinae, Babylonia japonica, Gibbula umbilicalis, Pleurobranchaea maculata и Monodonta lineata.* Присутствие ТТХ у представителей разных таксонов согласуется с гипотезой о его продуцировании симбиотическими микроорганизмами.

Замечательно, что виды, содержащие ТТХ, как правило чрезвычайно к нему устойчивы. Так, например, устойчивость брахиального нерва фугу к ТТХ в 1000 раз, а седалищного нерва тритона *(T. torosa)* в 30000 раз больше, чем седалищного нерва лягушки. Как уже отмечалось, по механизму своего действия ТТХ весьма близок с другим небелковым нейротоксином – сакситоксином (STX), продуцируемым токсическими динофлагеллатами. Однако существуют и некоторые 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°С 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. Кроме того, натриевые ионные млекопитающие обладают разной чувствительностью к ТТХ и дифференцируются на ТТХ-чувствительные и ТТХ-резистентные.

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[126].

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 мышах. В последнее время применяются более точные количественные методы, например газовая хроматография. Чувствительность метода 0.4 мкг ТТХ/проба, что позволяет определить 83.7% токсина в содержимом желудка.

[126] Однако анальгетик под названием «Tectin®», проходивший клинические испытания при лечении онкобольных, в дальнейшем был снят с испытаний.

4.3.2. Семейство Карповые (Cyprinidae)

По предложению профессора Б. Холстеда – видного американского зоолога и токсиколога, одного из крупнейших специалистов по ядовитым и другим опасным гидробионтам, в особую группу выделяют отравления, вызываемые зрелыми половыми продуктами (*ихтиотоксинами*), тогда как другие части тела рыб вполне съедобны. Симптомы отравления ихтиотоксинами: расстройство желудочно-кишечного тракта, рвота, боли в животе, диарея. Подобные ихтиотоксины вырабатываются в икре и молоках свыше 50 видов рыб, принадлежащих к разным семействам.

Среди обитателей наших вод наиболее опасны некоторые представители семейства Карповые (Cyprinidae), половые продукты которых ядовиты в период нереста**,** в том числе: маринки (Schizothorax), османы (Diptychus), усачи (Barbus), храмули (Varicorhinus).

Маринки – Schizothorax – род рыб семейства карповых. Обитают в реках и озерах Центральной и Средней Азии, в Казахстане (распространены в реках, стекающих с Копетдага, верховьях бассейна Сырдарьи и Амударьи, Тарима, в бассейне озера Балхаш), а также на Украине, часто на реке Южный Буг. Тело у рыб этого рода вальковатое, покрыто мелкой чешуей. Основной цвет чешуи кремовый или серо-оливковый, спина и плавники серые, подхвостовой плавник и анальное отверстие окаймлены рядом увеличенных чешуй. В уголках рта у маринок – две пары коротких усов. В длину маринки достигают 1 м, весят до 12 кг. Брюшина черная и от этого, вероятно, происходит местное название «карабалык» или черная рыба. Нерест происходит весной в реках. Икра ядовитая, донная, липкая. К этому роду относят 65 видов, из которых у нас наиболее известны *Schizothorax intermedius* – обыкновенная маринка; *Schizothorax pseudaksaiensis* – илийская маринка; *Schizothorax esocinus* – щуковидная маринка; *Schizothorax argentatus* – балхашская маринка. Илийская и щуковидная маринки ведут хищный образ жизни, питаются другими рыбами; обыкновенная маринка питается в основном беспозвоночными (насекомыми), а балхашская – растениями. Считается, что эти рыбы обладают вкусным жирным мясом, но в пищу их употребляют только после удаления икры, молок и черной пленки брюшины, а также жабр, так как они содержат ядовитые вещества (особенно весной).

Обыкновенный усач, или марена – *Barbus barbus* – вид лучеперых рыб из семейства карповых. Обитает в водах Европы, за исключением Испании и Италии на юге, Англии, Дании и Скандинавии – на севере. Выделяют несколько подвидов. Длина тела до 85 см, масса 4–6 кг, в исключительных случаях до 12 кг. Спинной плавник высокий. Окраска тела ровная серебристая, редко с мелкими буроватыми пятнышками. Половозрелыми становятся в возрасте 3–5 лет при длине тела около 30–35 см. Предельный возраст этой рыбы – 15 лет. Нерест в мае–июне при температуре более 15°С. Плодовитость самок от 15 до 100 тысяч икринок. Питается усач в основном донными организмами: моллюсками, червями, личинками и ракообразными, а также кормами растительного происхождения. Отличительной чертой этой рыбы являются две пары усов по углам рта и головы, которые служат для поиска пищи на дне реки. В настоящее время его популяция значительно сократилась в результате интенсивного лова и загрязнений. Икра рыбы ядовитая, особенно в период размножения, вследствие чего в Италии, например, эту рыбу запрещено продавать с марта до мая. В Германии и Франции наблюдаются вспышки отравлений икрой усача, сопровождающиеся холеропо-

добными[127] симптомами: поносом, рвотой, коликами, стеснением в груди, чувством необъяснимого страха, головокружением, сухостью во рту, сильной жаждой, расширением зрачков, задержкой мочи, сильными судорогами в икрах, обмороками. Такие отравления отмечались еще в 1851 г. и получили название «Barbencholera[128]» – «барбусовая холера». При соответственном лечении (теплые компрессы, глотание маленьких кусочков льда, обезболивающие) тяжелых последствий удается избежать. Отмечают сходство симптомов «барбусовой холеры» с отравлением рыбами типа сигуатеры.

Османы (Diptychus) – род пресноводных рыб семейства карповых (Cyprinidae). Всего в природе имеется 3 вида османов, обитающих в горных и предгорных водоемах Средней и Центральной Азии. В СНГ обитает 2 вида – в первую очередь в озере Иссык-Куль, в бассейне реки Или и озера Балхаш. Пятнистый чешуйчатый осман (*Diptychus maculatus*) обитает в высокогорных речках. Длина взрослого османа до 50 см, весит до 1 кг. У взрослых чешуйчатых османов темная спина, оливково-зеленоватого или серо-шиферного цвета бока. На уровне грудных и брюшных плавников резко выделяются оранжевые обочины, окаймляющие светло-желтое брюхо. Питается растительностью и беспозвоночными животными. Нерестится весной-летом. Его карликовая форма – редкочешуйчатый осман (*Diptychus sewerzowi*) – не превышает в длину 25 см, весит до 200 г. Голый осман (*Diptychus dybowskii*) обитает в горных реках и озерах; имеет 2 формы: речную и озерную; длина до 60 см, весит до 3 кг. Голый осман имеет разнообразную окраску: в мутных реках спинка темная или синеватая, бока серебристые; в озерах османы буровато-золотистые. Наиболее многочислен был в озере Иссык-Куль, где служил объектом промысла. Сейчас усилиями государства и международных проектов восстанавливается популяция османа в озере Иссык-Куль. Как и у маринки, усача и храмули, икра и внутренности османа ядовиты. Следует учитывать, что османами, или алтайскими османами, иногда называют также рыб рода Oreoleuciscus.

Храмули (Varicorhinus) – род пресноводных рыб семейства карповых. Длина тела до 60 см, масса до 2 кг. Рот нижний (в виде поперечной щели) с приостренной нижней губой, приспособленной для соскабливания растительных обрастаний. Около 25 видов, обитают в пресных водоемах Южной Азии и Африки; в водах бывшего СССР 2–3 вида, в Закавказье и юго-западной части Средней Азии. Храмули растительноядны, питаются главным образом низшими водорослями. Икру откладывают на каменистый или песчаный грунт. Диаметр икринки до 4 мм. Храмули обыкновенная (V. capoeta) населяет реки и озера Восточного Закавказья (рыба храмули приобрела название по реке Храми[129], где она водится) и Западной Туркмении. Растет медленно. Самцы достигают половой зрелости на 4-м году жизни, самки – на 9-м. Плодовитость от 10 до 74 тыс. икринок. Храмули обыкновенная включает подвиды: куринская, севанская, закаспийская. Все Храмули – объекты местного промысла. В литературе упоминается о ядовитости ее икры.

Белый амур (*Ctenopharyngodon idella*). Токсическими свойствами обладает также желчь белого амура: DL_{50} для мышей 109 мг/кг. Экстракт из печени вызы-

[127] Холера – опасное для жизни острозаразное желудочно-кишечное заболевание, сопровождающееся рвотой, поносом, общим нарушением деятельности организма.

[128] От немец. Barbe – усач.

[129] Храми – река в восточной части Грузии и частично западной части Азербайджана, правый приток Куры.

вает у животных падение АД, брадикардию, уменьшение сердечного выброса. В сублетальных дозах (5–50 мг/кг) экстракт желчи вызывает увеличение диуреза и экскреции калия и натрия.

Картина отравления. Отравление вызывает икра, а у маринки и брюшина. В пределах 1–6 часов после употребления в пищу икры развивается тошнота, рвота, диарея, связанная с постоянной жаждой, головная боль и общая слабость, цианоз кожи лица и слизистых. Прогрессирующая адинамия заставляет пострадавшего лечь. Дыхание затруднено, наблюдаются холодный пот, быстрый нерегулярный пульс, низкое кровяное давление и лихорадка. В тяжелых случаях могут развиться мышечные судороги с последующим параличом нижних конечностей и диафрагмы, сопровождаемом судорогой. Смерть наступает от остановки дыхания. На вскрытии – застойные явления во внутренних органах. Клиническая картина отравления ципринидином напоминает по симптоматике интоксикацию тетродотоксином, содержащимся в печени и половых продуктах рыбы фугу (сем. Tetraodontidae).

Первая помощь. В основном помощь сводится к удалению остатков пищи из желудка. После того как у больного последуют рвота и стул, полезно дать внутрь теплый раствор марганцевокислого калия (1:100). В тяжелых случаях необходима квалифицированная медицинская помощь. Лечение является симптоматическим и включает в себя систематическую регидратацию[130].

Химический состав и механизм действия яда. Ядовитое начало – *ципринидин* – имеет, по-видимому, небелковую природу. Ципринидин экстрагируется из икры метанолом, осаждается ацетоном. Хорошо растворим в воде. Химическая структура не установлена. Температурная обработка лишь частично инактивирует ципринидин. У экспериментальных животных, отравленных ципринидином, наблюдаются гипотензия, адинамия, гипотермия, затруднение дыхания. В летальных дозах ципринидин вызывает паралич скелетной и дыхательной мускулатуры. На вскрытии – переполнение кровью внутренних органов.

Практические рекомендации. Потенциальную опасность представляют ценные в пищевом отношении рыбы. Употребление в пищу маринок, османов, усачей, храмуль возможно только после тщательного удаления внутренностей, особенно половых продуктов и пленки, выстилающей брюшко. Брюшную полость рыбы необходимо промыть крепким солевым раствором.

4.3.3. Семейство Стихеевые (Stichaeidae)

Стихей Григорьева. Токсическими свойствами обладает *Stichaeusgri gorjewi* (стихей Григорьева). Это придонная рыба, достигающая длины 60 см. Обитает на глубинах от 10 до 150 м на каменистых, песчаных и илисто-песчаных грунтах. Для нереста подходит к прибрежной зоне, где на каменистых грунтах в мае-июне откладывает клейкую икру в виде больших комков. Морской вид, обычный в уловах вдоль всего побережья Приморья. Широко распространен в Японском и Охотском морях и у тихоокеанских берегов Японии. Имеет ограниченное промысловое значение. Часто отмечается в качестве прилова при промысле минтая и камбал. Мясо съедобно, используется в пищу, однако икра ядовита. Отравление сопровождается диареей, тошнотой и рвотой, болью в животе, учащенным и нерегулярным пульсом, цианозом, лихорадкой и головокружением. Лечение симптоматиче-

[130] *Регидратация* – восполнение жидкости в организме.

ское: очищение желудка, активированный уголь. Из икры *Stichaeus grigorjewi* выделен токсический липопротеин, названный *диногунеллином* (рис. 4.16). Его DL_{50} для мышей составляет 25 мг/кг.

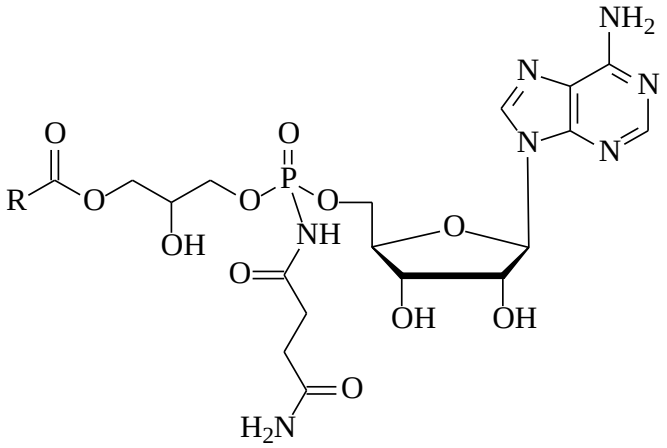


Рис. 4.16. Диногунеллин из *Stichaeus grigorjewi*

4.3.4. Отряд Угреобразные (Anguilliformes)

Угорь (речной и морской). 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*, пресноводный угорь *Anguilla anguilla.* Симптомы отравления: диарея (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 экстракцией этанолом. Белковая природа ихтиохемотоксинов доказывается их чувствительностью к протеазам. Угря при кулинарной обработке следует тщательно промыть и подвергнуть основательной тепловой обработке.

4.3.5. Гаффская болезнь

Историческая справка. Полное географическое название этого заболевания – «Гаффско-Юксовская Сартланская болезнь». Первое описание заболевания относится к 1924 г., когда в окрестностях Кенигсберга (с 1946 г. – Калининград) болезнь поразила людей, живших на берегу залива. Болезнь получила название гаффской (от нем. *Haff* – залив). В том же районе она повторялась трижды: в 1927–1928, 1932–1933 и 1939–1940 гг. Из 1100 случаев 18 оказались смертельными. Были зарегистрированы сходные случаи заболевания людей, птиц и кошек, обычно в летнее и осеннее время, и связанные с употреблением в пищу рыбы. В последующие годы сообщения стали поступать реже, в основном из Советского Союза и Германии. В СССР первая вспышка заболевания зарегистрирована в 1934 г. в окрестностях Юксовского озера (отсюда еще одно название «Юксовская бо-

лезнь») в Ленинградской области, этот недуг поразил 400 жителей, 8 из которых погибли. Наиболее крупные вспышки наблюдались в 1947 г. в селах Ушкозеро и Пески (Карельская АССР), в 1946–1948 гг. и вновь в 1998 г. – на оз. Сартлан (Новосибирская область), в 1960 г. – в Золочевском районе Харьковской области, в 1970 г. – на озере Иткуль Курганской области, в 1975–1976 гг. – на озере Островное Алтайского края, в 1984–1986 гг. – на оз. Убинское (Новосибирская область), в последнюю заболели 115 человек, из них 6 погибли. В 2000–2001 гг. болезнь зарегистрирована в Тюменской области среди населения деревень, расположенных на берегах водоемов Тарманской системы озер (д. Нариманово, пос. Новотарманский и Салаирка) (рис. 4.17). В 2008 г., когда в поселениях Гремячинск и Турка Прибайкальского района Бурятии от этой редкой болезни пострадали 16 местных жителей, а 1 человек скончался, водоем Котокель – озеро-спутник Байкала – впервые был закрыт для посещения. Тогда же была отмечена массовая гибель рыбы. Запрет на использование озера в рекреационных, питьевых и хозяйственно-бытовых целях в 2014 г. был продлен в шестой раз. Добавим, что в 1997 г. шесть случаев заболевания зарегистрированы в США.

Медицинское название – алиментарно-токсическая пароксизмальная миоглобинурия (АТПМ) введено после вспышки 1984–1986 гг. на оз. Убинское Новосибирской области. Болеют 5 видов рыб, человек, большинство домашних животных (в том числе жвачные), особенно тяжело кошки, что предопределило их использование в качестве биотеста. В тяжелой форме заболевание проявляется симптомами поражения скелетной мускулатуры, нервной системы и почек, вызывает необратимые разрушения мышечной ткани всех жизненно важных органов.

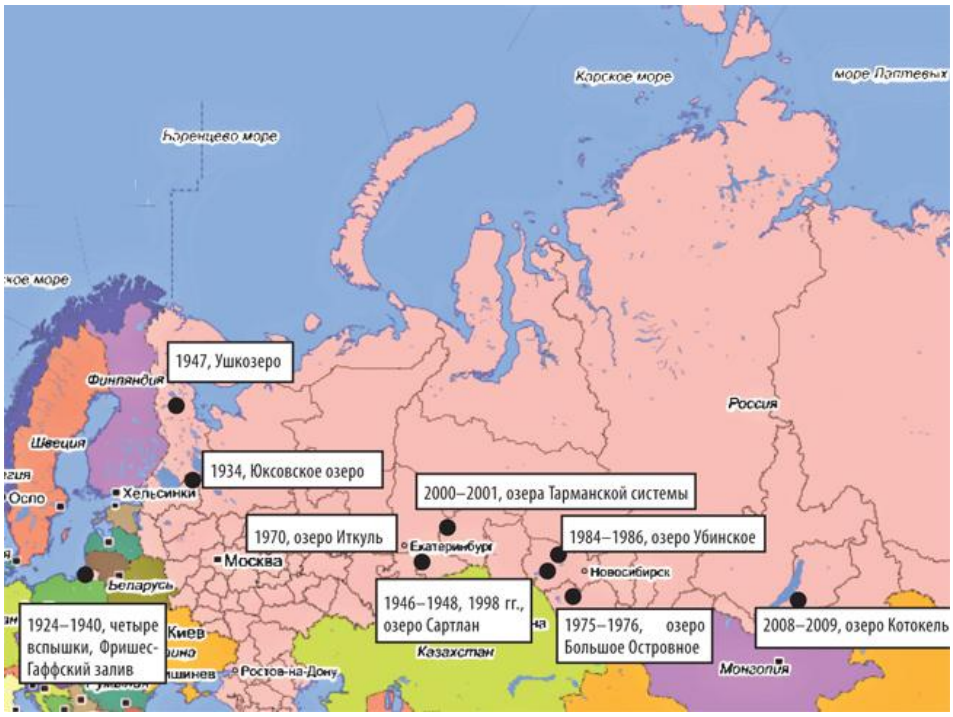


Рис. 4.17. Вспышки гаффской болезни в СССР

Этиология. Источник возникновения токсичности рыбы до сих пор остается неизвестным. Одна из гипотез о природе токсина связывала его появление с цветением сине-зеленых водорослей (цианобактерий). Предполагают, что рыба приобретает токсические свойства, питаясь планктоном, зараженным вымываемыми из грунта ядовитыми веществами. Высказывалось предположение, что причиной болезни могут быть некоторые вещества спорыньи, семян жабрея (пикульника) и других растений – токсины перечисленных растений имеют много общего с токсином, выделенным из организма больных рыб (неэтерифицированные жирные кислоты, в частности арахидоновая кислота). Но при детальном сравнении клинических картин Гаффской болезни и картины отравления ядами водорослей и растений у рыбы, кошек и белых мышей получены противоречивые результаты: введение различных токсинов животным вызывало у них заболевания, различные по симптоматике. Так, введение токсинов рыбе повышает у нее активность тиаминазы – фермента, разрушающего витамин B_1. Хотя экспериментальные заболевания и АТПМ животных сопровождались B_1-гиповитаминозом, ни одно этиологическое начало из предполагаемых не присутствовало облигатно при всех вспышках АТПМ. Надежно установлено лишь то, что источником заболевания млекопитающих является рыба, прежде всего пелядь, окунь, щука, сазан, карась, плотва и др. Все вспышки на всех водоемах начинались в годы подъема уровня воды, обычно после предшествующего периода маловодья, либо после зарегулирования стока. Появлению болезни предшествует ухудшение гидробиологических условий в водоемах. Предположения об инфекционно-бактериальной, вирусной и паразитарной этиологии Юксовско-Сартланской болезни не подтвердились.

Наиболее ядовитыми тканями оказались жир и внутренние органы рыб, а выделенная из них токсичная фракция обладает значительной термоустойчивостью: никакая кулинарная обработка, автоклавирование при 120–150°С в течение 1 часа, хранение при минусовых температурах более 6 месяцев не обезвреживают токсин. Разрушается токсин лишь после обезжиривания. Кроме человека болеют также животные, питающиеся рыбой (кошки, гагары, крохали).

Патогенез. В связи с тем, что патогенное начало не определено, патогенез Гаффской болезни изучен недостаточно. Известно, что токсин попадает в организм человека и животных через пищеварительный тракт, после всасывания вызывает деструктивные изменения, прежде всего в мышечной ткани. Считают, что термостабильное токсичное вещество, содержащееся главным образом в жировой ткани рыбы, попадая в организм человека, избирательно нарушает обмен веществ в скелетных мышцах, что проявляется утратой ими гликогена и накоплением молочной кислоты. В результате высвобождается миоглобин, который при выделении почками (миоглобинурия) оседает на стенках почечных канальцев, повреждая канальцевый эпителий. При этом снижается проницаемость почечных канальцев, что ведет к поражению почек. В тяжелых случаях развивается почечная недостаточность и уремия. Поражение мышцы сердца, выявляемое в основном с помощью ЭКГ, связано, вероятно, с почечной недостаточностью, но не исключено и прямое повреждение миокарда экзогенным токсином. У кошек патогенез этого заболевания несколько отличен: развитие болезни происходит с преобладанием поражения мышц и нервной системы (параличи, отек мозга).

Картина отравления. Болезнь возникает обычно в весенне-летний период. Начинается через 10–68 ч после употребления в пищу рыбы. Внезапно возникают резкие боли и слабость в мышцах ног («ноги отнимаются»), рук, поясницы, грудной клетки. Боли усиливаются при малейшем движении, в тяжелых случаях они в

короткое время распространяются почти на все скелетные мышцы, кроме мышц лица и головы. Отмечается затруднение дыхания из-за резкой болезненности дыхательных мышц. Наблюдаются цианоз кожи, сухость во рту, гипергидроз, иногда рвота. Сознание сохранено, но в первые часы болезни отмечаются вялость, подавленность. Глубокая чувствительность не страдает. При пальпации мышцы и нервные стволы болезненны. Температура тела нормальная или повышается до 38°. В первые дни болезни АД умеренно повышено (до 150/105 мм рт. ст.), границы сердца несколько расширены влево, выслушивается систолический шум на верхушке сердца, иногда возникает экстрасистолия. При повторном возникновении описанных симптомов возможно увеличение печени. В начале болезни наблюдается кратковременная полиурия, затем наступает олигурия. Моча красно-коричневого цвета, в тяжелых случаях почти черная; содержит белок (0.5–12 г/л), зернистые и гиалиновые цилиндры, единичные лейкоциты, эритроциты, миоглобин в большом количестве, креатинин. В крови уже в начале болезни выявляется умеренный нейтрофильный лейкоцитоз (до $(9–20)\cdot10^9$ кл./л), иногда анэозинофилия, СОЭ в пределах нормы или несколько увеличена. При уремии резко возрастает концентрация в крови креатинина.

Болевой приступ Юксовско-Сартланской болезни длится от 3 ч до 4 сут., затем боли постепенно стихают, моча принимает нормальную окраску, но протеинурия остается в течение 1–3 недель. После приступа больные некоторое время ощущают слабость, разбитость. В тяжелых случаях на 2–3-й день болезни развивается острая анурия, и на 5–11 день больные погибают от уремии. В первые часы заболевания возможна смерть от асфиксии в результате поражения дыхательной мускулатуры. Наблюдается до 18 повторных приступов Юксовско-Сартланской болезни. В организме человека токсические вещества вызывают дистрофические изменения в ганглиозных клетках коры головного мозга и боковых рогов спинного мозга, поперечнополосатых мышечных волокнах и эпителии извитых канальцев почек. В (1–2)% случаев заболевание оканчивается смертью от асфиксии или уремии, в большинстве же случаев через несколько дней наступает выздоровление. Перенесенное заболевание иммунитета не оставляет.

Диагноз труден, особенно при наличии первых случаев заболевания. В качестве характерного диагностического признака следует учитывать изменение цвета мочи. Дифференциальный диагноз проводят с острым гломерулонефритом, мочекаменной болезнью, острой порфирией, острым передним полиомиелитом. Применяют биотестирование на кошках[131] и мышах.

Лечение и профилактика. При появлении признаков заболевания проводят симптоматическое лечение при обязательном исключении из рациона рыбы и введении кормов, богатых тиамином. Больного необходимо госпитализировать. Показаны постельный режим, тепло, обильное питье, витаминотерапия. Применяют гликокол (в связи с поражением мускулатуры), в тяжелых случаях – форсированный диурез при развитии острой почечной недостаточности. В условиях стационара проводят гемодиализ и обменное переливание крови (кровопускание и кровезамещение), внутривенно вводят изотонический раствор хлорида натрия и 5%-ный раствор глюкозы. Профилактика АТПМ включает ряд организационных

[131] Клиническое течение сартланской болезни у кошек: животное, вначале активное, после поедания отравленной рыбы вдруг делается вялой, забивается в темные углы. Шерсть взъерошивается. Изменяется походка, ноги выгибаются вперед, слабость прогрессирует, постепенно наступает паралич задней части туловища. Затем слабеют передние конечности и наступает смерть животного.

и специальных мероприятий (противоэпидемических и противоэпизоотических). Уже при появлении первых больных и подозрении на Гаффскую болезнь необходимо провести оповещение населения через СМИ о наличии заболевания и мерах его предупреждения. Экстренная мера – запрещение вылова рыбы из неблагополучного водоема, ее продажи и потребления, в том числе для животных. Основанием для введения этих запрещающих санкций является появление первых больных.

4.4. ГРУППА КРУГЛОРОТЫЕ (Cyclostomata)

Круглоротые (Cyclostomata) – полифилетическая группа позвоночных животных, наряду с вымершими Ostracodermi ранее считалась одним из классов бесчелюстных («низшие позвоночные»). В эволюционном отношении они являются предшественниками рыб. Круглоротые включают две группы: миноги и миксины, которые раньше считались отрядами одного класса, а сейчас относятся в разные классы, а иногда даже подтипы типа хордовые. К настоящему времени описаны около 45 видов. Существует ряд признаков, отличающих круглоротых от рыб и произошедших от них четвероногих:

- нет чешуи,
- нет парных конечностей,
- вместо позвоночника имеется хорда (спинная струна),
- овальный или круглый рот, снабженный всасывающими структурами и эпидермальными зубами.

Их спинная струна из-за образования хрящей обрела бóльшую твердость, чем хорда у ланцетников, а также имеет зачатки позвонков, но настоящий позвоночник еще не развит. Небольшой мозг, сравнимый по объему с мозгом рыб, защищен хрящево-кожной черепной коробкой. Органом обоняния являются семь отверстий, расположенных между обоими глазами. Несмотря на узкие плавники, круглоротые умеют быстро передвигаться в воде. Их особенностью является умение «присасываться» к рыбам и с их помощью передвигаться. Питаются червями, насекомыми и икрой рыб. Некоторые круглоротые – полупаразиты.

Круглоротые имеют змеевидно удлиненное голое тело, достигающее 40 см в длину. В теле различают 3 отдела: голову, туловище и хвост, причем эти отделы переходят друг в друга постепенно. Парные конечности отсутствуют. На спинной стороне хорошо заметны 2 кожистых непарных плавника, последний из которых переходит непосредственно в хвостовой плавник (рис. 4.18).

Голова небольшая, ротовое отверстие находится на дне присасывательной воронки, окаймленной кожными лепестками. На внутренней стенке присасывательной воронки сидят «роговые зубы». На кончике языка, который обычно отчетливо виден в ротовом отверстии, также сидят роговые пластинки, несущие мелкие «роговые зубы» (рис. 4.19). Язык мощный, буравящий, снабжен скелетом. Жаберный скелет имеет вид ажурной решетки или корзинки, не расчлененной на отделенные друг от друга жаберные дуги. Скелет круглоротых образован хрящом и соединительной тканью, костной ткани в скелете нет. Орган обоняния, в противоположность аналогичным органам всех прочих представителей позвоночных, непарный.



Рис. 4.18. Минога *Petromyzon marinus* (Wikimedia Commons)

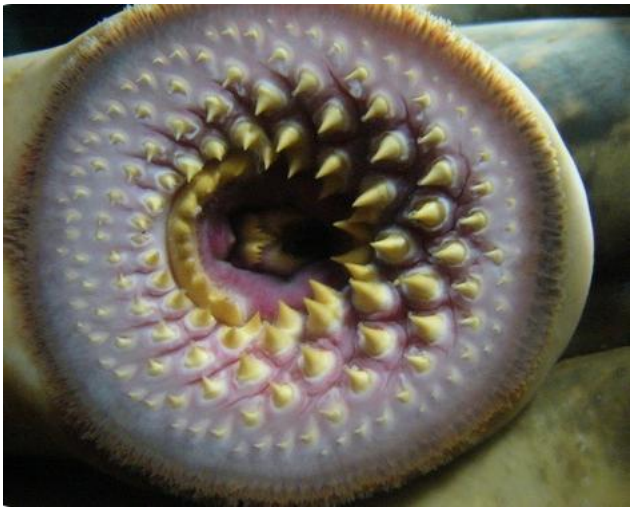


Рис. 4.19. Овальный рот морской миноги: содержит концентрические кольца острых зубов и костистый язык (Wikimedia Commons)

Он открывается на переднем конце рыла одной ноздрей, ведущей в обонятельный мешок, от дна которого отходит своеобразный гипофизарный вырост, расположенный между передней частью мозга и небом. 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, выделяющих слизь, имеющую защитное значение.

4.4.1. Класс Миксины (Myxini)

Особенно сильно развиты кожные железы у миксин, у которых имеются, кроме того, специальные многоклеточные слизеотделительные железы, расположенные снизу по бокам всего тела (рис. 4.20).

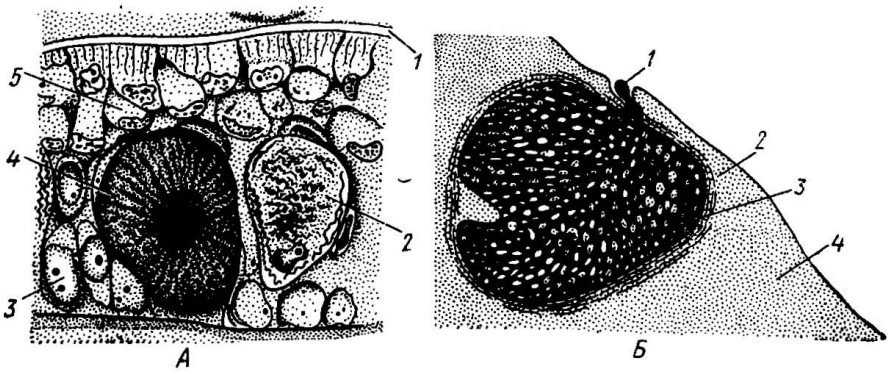


Рис. 4.20. Слизистые железы миксины *Myxineglutinosa* (Холстед, 1970). А – продольный срез эпидермиса: 1 – слизистый слой, 2 – трихогенные клетки, 3 – неидентифицированные клетки, 4 – большие слизистые клетки, 5 – малые слизистые клетки; Б – срез через слизистую железу, расположенную в каудальной части миксины: 1 – экскреторный проток, 2 – соединительная ткань, 3 – слизистые клетки (темные) и трихогенные (светлые), 4 – эпидермис

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 (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 миокарде в условиях экспериментальной ишемии, предотвращая развитие шокового состояния. Все это дает основание считать данное 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.

4.4.2. Класс Миноги (Petromyzontida)

Миноги 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. Личиночная стадия у миноги продолжается 4–5 лет, а у мелких форм миноги стадия пескоройки длится всего

2–3 года. Процесс метаморфоза европейской речной миноги в бассейне Финского и Рижского заливов начинается летом и заканчивается весной. После метаморфоза минога выносится течением в море, где паразитирует на рыбах, нападая на салаку, корюшку, треску, лососей и других рыб. 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. Распространена в бассейнах рек Северного и Балтийского морей от Франции и Англии до Швеции, Финляндии и Карелии. Отдельные популяции вне основного ареала имеются в Италии. В России входит на нерест в реки Калининградской области и Финского залива (Нева, Нарва, Луга), известна из бассейнов Ладожского и Онежского озер. Возможно в Ладожском и Онежском озерах имеется жилая форма миноги, которая живет на глубинах 50–100 м. В июле 2012 г. была замечена в реке Воронеж в больших количествах; минога в реке Воронеж в районе г. Липецк обитала уже в большом количестве в 90-е года XX века.

В литературе описаны случаи отравления миногами, что связывают с токсическим действием секрета кожных желез. Слизь, обильно покрывающая тело миног, бывает иногда ядовитой, поэтому в продажу всегда поступают миноги, только тщательно обработанные и исключительно в жареном виде. Еще в начале XX века отмечалось, что речная минога в свежем и даже в вареном виде нередко вызывает очень сильные кровавые поносы. Такие заболевания были зарегистрированы в Ямбургском уезде[132]. Но после надлежащей посыпки миног солью и удаления выделяющейся при этом в обильном количестве слизи (секрета желез кожи) миноги становятся совершенно безвредными.

Кроме того, их кровь обладает ядовитыми свойствами. В эксперименте введение свежей сыворотки крови миноги мышам (0.3–0.4 мл) вызывало у них отравление. Наблюдались 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.

[132] Территория бывшего Ямбургского уезда входит в состав Кингисеппского, Волосовского и Сланцевского районов Ленинградской области.

* * *

Подведем некоторые итоги рассмотрения ядовитых рыб и круглоротых. 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.

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 человеку уникальные биологически активные вещества, содержащиеся в ядовитых рыбах. 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, подвижный хвост которых вооружен ядовитым шипом. Однако особенности 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 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 ощутимом дефиците источников пищевого белка. Поэтому методы профилактики сигуатеры, а также отравлений тунцами, сельдевыми, осетровыми, лососевыми и другими видами съедобных рыб приобретают особую значимость. В решении этих вопросов большую роль играют исследования биологии и экологии потенциально ядовитых рыб, токсичность которых часто носит вторичный характер в результате инфицирования динофлагеллатами (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 5

ЯДОВИТЫЕ АМФИБИИ

5.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АМФИБИЙ

Земноводные, или Amphibia[133] – класс позвоночных четвероногих животных, в числе прочих включающий тритонов, саламандр, лягушек и червяг. Термин *амфибии* первоначально использовался как общее определение для животных, которые могут жить на суше и в воде, в том числе тюленей и выдр. Пережив эпоху своего расцвета в каменноугольном и пермском периодах, амфибии представлены в современной фауне более 6700 (по другим данным – около 5000) современными видами, что делает этот класс сравнительно немногочисленным. На территории СНГ обитают 48 видов земноводных, относящихся к 2 отрядам, 8 семействам и 16 родам (Кузьмин, 2012), в том числе в России отмечены около 30 видов. Традиционно класс амфибий включает в себя всех четвероногих позвоночных, которые не являются амниотами. Амфибии в самом широком смысле (*sensu lato*) были разделены на три подкласса, два из которых являются вымершими. К земноводным относят всех четвероногих с личиночной стадией развития, а группу, которая включает в себя общих предков всех живых земноводных и всех их потомков, принято называть беспанцирными. Таким образом, все современные амфибии находятся в составе подкласса Беспанцирные (Lissamphibia) и включают следующие отряды:

- отряд Бесхвостые (Anura – лягушки и жабы): с юрского периода по настоящее время – 5602 текущих вида в 48 семействах;
- отряд Хвостатые (Caudata, или Urodela – саламандры, тритоны): с юрского периода по настоящее время – 571 текущий вид в 10 семействах;
- отряд Безногие (Gymnophiona, или Apoda – червяги): с юрского периода по настоящее время – 190 текущих видов в 10 семействах.

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. Размножение и развитие у большинства видов происходит в водной среде, а взрослые особи обитают на суше.

Все земноводные имеют гладкую тонкую кожу, сравнительно легко проницаемую для жидкостей и газов. Строение кожи характерно для позвоночных животных: выделяется многослойный эпидермис и собственно кожа (кориум). Кожа богата кожными железами, выделяющими слизь. У некоторых слизь может быть ядовитой или облегчающей газообмен. Кожа является дополнительным органом газообмена, снабжена густой сетью капилляров, через нее же частично выделяют-

[133] Слово «амфибия» происходит от древнегреческого ἀμφίβιος (amphíbios), что означает «оба вида жизни», ἀμφί значит «обоих видов» и βιος значит «жизнь».

ся продукты обмена. Голая кожа амфибий всегда увлажнена из-за выделения секрета многочисленными кожными железами и испарения через нее воды. Это имеет значение и для дыхания земноводных, так как кожа у них является дополнительным органом дыхания[134].

В жизненном цикле земноводных четко выделяются четыре стадии развития: яйцо, личинка (головастик), период метаморфоза, взрослая особь.

Большинство земноводных проводит жизнь во влажных местах, чередуя пребывание на суше и в воде, однако есть некоторые чисто водные виды, а также виды, проводящие жизнь исключительно на деревьях. Недостаточная приспособленность земноводных к обитанию в наземной среде обусловливает резкие изменения их образа жизни в связи с сезонными изменениями условий существования. Земноводные способны впадать в длительную спячку при неблагоприятных условиях (холод, засуха и т.п.). У некоторых видов активность может меняться с ночной на дневную при понижении температуры ночью. Земноводные активны только в теплых условиях. При температуре (7–8)°С большинство видов впадают в оцепенение, а при −1°С – погибают. Но некоторые земноводные способны переносить длительное замораживание, пересыхание, а также регенерировать значительные утраченные части тела.

Яды амфибии[135] широко распространены в природе и часто служат различным организмам для химической защиты. Эти яды либо продуцируются *de novo*, либо поступают в организм по пищевым цепям. Среди позвоночных амфибии отличаются наличием гранулированных кожных желез, в которых содержатся яды. Эти соединения включают амины, пептиды, белки, стероиды, водо- и жирорастворимые алкалоиды. За исключением алкалоидов, большинство ядов, по-видимому, продуцируются амфибиями *de novo*.

Кожные железы амфибий содержат большое количество структурных классов алкалоидов, ранее в природе не известных. К ним относятся батрахотоксины, которые в последнее время обнаружены и у птиц, гистрионикотоксины, гефиротоксины, декагидрохинозолины, пумилиотоксины, гомопумилиотоксины, эпибатидины, самандарины. Некоторые алкалоиды амфибий имеют трофическое происхождение и продуцируются мелкими членистоногими. К ним относятся индоли-

---

[134] Заболевание хитридиомикоз, вызываемое *Batrachochytrium dendrobatidis*, обладает высокой контагиозностью и низкой специфичностью: поражает более 500 видов земноводных из отрядов Anura и Caudata. Грибок развивается в кожных покровах хозяина, питаясь кератином. При этом нарушается электролитический транспорт через эпидермис земноводного, концентрации натрия и калия в клеточной плазме снижаются, гибель животного наступает через несколько дней после заражения из-за остановки сердечных сокращений. К настоящему времени *B. dendrobatidis* распространен на всех континентах за исключением Антарктиды. Проник практически во все страны Северной и Южной Америк, в Африке обнаружен, главным образом, в южной части континента, встречается в Азии, Австралии, Новой Зеландии. В Европе известен во многих странах. Первая достоверно подтвержденная при помощи молекулярных методов находка *B. dendrobatidis* в России была сделана в Московской области при изучении причин массовой гибели головастиков и матаморфизирующих особей серой жабы *Bufo bufo*.

[135] Индейцы Южной Америки (народность эмбера) смазывают ядом, полученным из дендробатид, охотничьи стрелы (дротики) для духовых трубок. Для изготовления отравленных дротиков амфибию протыкают деревянной палочкой и нагревают над огнем до появления на ее коже белой пены, содержащей яд. Затем наконечник дротика окунают в эту пену и высушивают. Отравленные дротики сохраняют свою ядовитость до 1 года.

зидиновые и пирролизидиновые алкалоиды, продуцируемые муравьями, трициклические коккцинеллины из жуков, и пирролизидиновые оксимы, возможно из многоножек. Источники других алкалоидов кожи амфибий, включая батрахотоксины, декагидрохинозолины, гистрионикотоксины, пумилиотоксины и эпибатидины, неизвестны, но есть предположение, что источником могут быть орибатидные клещи. Не исключено, что их продуцентами являются симбиотические микроорганизмы, либо другие неизвестные пока источники. Некоторые исследователи полагают, что многие биологические вещества амфибий следует характеризовать скорее как «вредные» (noxius), чем «ядовитые» (poisonous), хотя в высоких дозировках они, несомненно, являются ядами. 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. Химизм биологически активных веществ у земноводных характеризуется видоспецифичностью. Так, индолалкиламины обычно встречаются в больших количествах у жаб, фенольные амины – у лептодактилид, вазоактивные пептиды в большом количестве характерны для квакш, особенно рода Phylomedusa. Индолалкиламины и буфодиенолиды обычны в паротидах жаб и их кожных железах, а также в коже родственных видов ателопов и, возможно, у Dendrophryniscus и Melanophryniscus. Водорастворимый алкалоид тетродотоксин встречается у тритонов, жаб родов Brachycephalus и Atelopus. Липофильные алкалоиды найдены у саламандр, дендробатид и др. Однако более 70 родов амфибий, относящихся к 11 семействам не имеют алкалоидов в своей коже.

На цветной вклейке (с. 332–353) приведены карты ареалов и места встреч некоторых представителей ядовитых амфибий и рептилий в пределах бывшего СССР, выполненные на основе материалов, приведенных в известном определителе земноводных и пресмыкающихся фауны СССР под редакцией А.Г. Банникова (Банников и др., 1977).

5.2. ОТРЯД БЕСХВОСТЫЕ (Anura)

Из представителей отряда бесхвостых нашей фауны наиболее изучен яд некоторых жаб (сем. Bufonidae), жерлянок (сем. Bombinatoridae**)** и чесночниц (сем. Pelobatidae).

5.2.1. Семейство Настоящие жабы (Bufonidae)

Жабы[136], или Настоящие жабы (Bufonidae) – семейство бесхвостых земноводных, входящее в отряд Anura, единственное, в котором все представители называются «жабами», хотя некоторые виды можно назвать лягушками (например ателопов). На более высоком таксономическом уровне применение термина «жаба» не ограничивается только данным семейством, а также используется для видов из

[136] Жаба – восходит к православному gēbā.

других семейств (например: жаба-повитуха, седлоносная жаба, лягушковидная жаба, носатая жаба).

Распространены повсеместно, за исключением Арктики, Антарктики, Гренландии, Мадагаскара, Новой Зеландии и многих островов Тихого океана. В Австралии и Гвинее обитает ввезенная из Америки жаба-ага.

На территории России распространены лишь представители рода *Bufo*, всего 6 видов: обыкновенная, кавказская, дальневосточная, зеленая, камышовая и монгольская жабы.

Bufo bufo – обыкновенная, или серая жаба (рис. 5.1А). *Bufo bufo* – центральный член комплекса *B. bufo*. Серых жаб фауны СССР раньше относили к трем подвидам: *B. bufo bufo, B. bufo verrucosissimus* и *B. bufo gargarizans*. В настоящее время они чаще рассматриваются как отдельные виды, в отдельный вид *B. eichwaldi* выделены серые жабы из юго-восточного Азербайджана. *Bufo gargarizans* рассматривается как центральный член отдельного видового комплекса.

Bufo bufo встречается в северо-западной Африке и на значительной территории Евразии, вплоть до 65° с.ш., а на восток – до Кореи и Японии, от Западной Европы до Восточной Сибири. Основная часть северной границы ареала примерно соответствует 63–64° с.ш. Южная граница с запада на восток проходит по правобережью Днепра, затем в Ульяновскую и на север Саратовской области, далее на северо-восток в Омскую область, затем на юго-восток до Восточно-Казахстанской области. Отсутствует во внутренних частях Алтайско-Саянской горной системы. Широко распространена на островах в озерах (Оравансари, Кижи и т.д.), Балтийском (Вормси, Сааремаа, Хийумаа) и Белом (Великий) морях. Диапазон населяемых высот 0–1500 м над уровнем моря. В пределах бывшего СССР встречается в средней полосе, в Крыму, на Кавказе, в Сибири, на Дальнем Востоке. 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). Статус в Красном списке МСОП – LC. Широко распространенный и нередкий вид на значительной части ареала, редкий в основном на периферии. Внесен в Красные книги некоторых регионов России: Белгородской, Иркутской, Курганской, Курской, Липецкой, Мурманской, Омской, Тамбовской областей, республик Марий Эл, Мордовия и Татарстан, Ямало-Ненецкого АО, г. Москва. Обитает в ряде ООПТ России, Беларуси, Латвии, Литвы, Эстонии, Украины, Молдовы и, возможно, Казахстана.

Bufo viridis – зеленая жаба (рис. 5.1В). Диплоидный вид, центральный член *группы B. viridis,* которая включает диплоидные и полиплоидные виды. Ареал вида охватывает северную Африку (включая северную часть пустыни Сахара), Европу к востоку от Франции и югу от Скандинавии (кроме самого юга Швеции), Переднюю Азию на юг до Аравийского полуострова и на восток до Пакистана. Встречается в европейской части бывшего СССР, Средней Азии, Казахстане, на востоке – до Алтая. Более южный чем серая жаба вид, на севере доходит только до Вологодской и Кировской областей. В горы поднимается до 4500 м над уровнем моря. Зеленая жаба – значительно более сухолюбивый и теплолюбивый вид, чем серая жаба. Она способна выносить большие потери воды, приспособлена к жизни в очень засушливых условиях пустынь, где может быть обнаружена далеко от воды. Верхняя часть тела светло-серая, иногда бежевая или зеленоватая, с крупными четко очерченными темно-зелеными пятнами различной формы, а также с красными точками (часто на вершине бугорков) или без них.

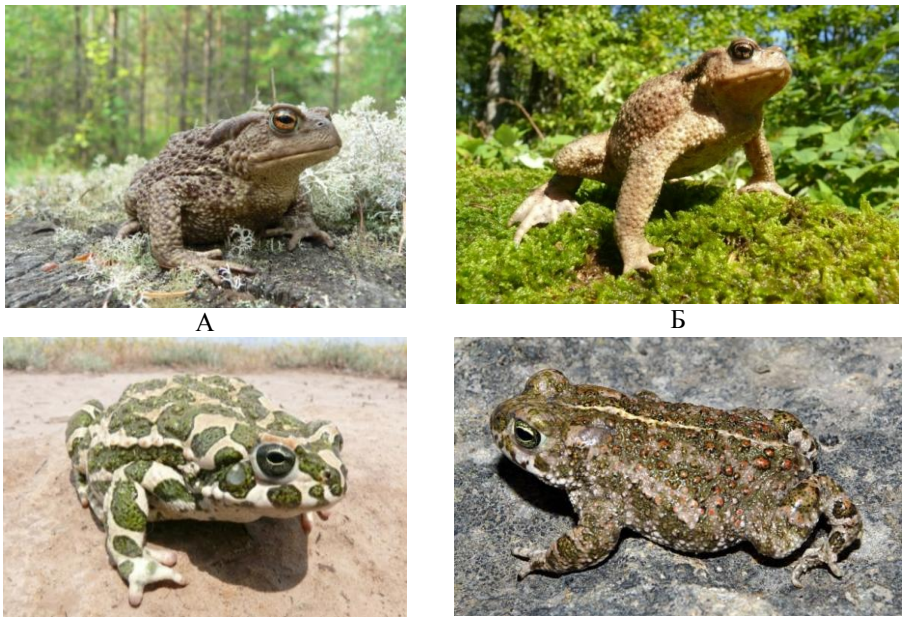


Рис. 5.1. Бесхвостые амфибии: А – жаба обыкновенная *Bufo bufo*; Б – кавказская жаба *Bufo verrucosissimus*; В – зеленая жаба *Bufo viridis*; Г – камышовая жаба *Bufo calamita*. (А–В – фото М.В. Пестова; Г – Wikimedia Commons)

Иногда вдоль спины проходит светлая полоска. Низ тела беловатый, с пятнами или без них. Менее крупная, чем обыкновенная жаба; ее длина достигает 14 см, а на Кавказе – 7.5 см.

Статус в Красном списке МСОП – LC. Широко распространенный, на большей части ареала обычный или многочисленный вид, редкий на периферии. Внесен в Красные книги Латвии и Эстонии, а также ряда регионов России: Брянской, Вологодской, Костромской, Московской, Орловской, Тверской и Ярославской областей, г. Москва, республик Алтай и Хакассия, Красноярского края. Обитает во многих ООПТ.

***Bufo calamita* –** камышовая жаба (рис. 5.1Г). Близка к жабам группы B. viridis, но не входит в нее. Камышовая жаба распространена на западе России. Встречается в Западной Европе, на север – до южной Швеции и Британии, на юг – до северной Италии, Австрии и Чехии. Восточная часть ареала в Калининградской области, Литве, Латвии, Эстонии, западной Украине и Белоруссии. Восточная граница ее ареала доходит до Минска и Бобруйска. Сокращающийся в численности вид на периферии ареала. Длина тела до 80 мм. Сверху оливкового, буроватого, иногда серо-песочного цвета, часто с пятнистым рисунком (пятна темного или зеленоватого цвета), иногда без него. Вдоль спины – тонкая желтоватая или светлая полоса (иногда отсутствует). Околоушные железы округло-треугольные. Кожа с крупными бугорками каштанового или слегка красноватого цвета. Снизу серо-белая. Кожа задней части брюха зернистая. Сочленовные бугорки на пальцах задних конечностей парные. Самец с непарным горловым резонатором. В России обнаружена только в Калининградской области, откуда достоверно известны 4 находки. Вид, однако, должен быть распространен здесь шире, так как обитает

во всех соседних с Калининградской областью республиках. Распространение имеет мозаичный характер, что связано с особенностями предпочитаемых биотопов. Как правило, везде занимает низинные территории. Обитает, в основном, на сухих, прогреваемых, открытых участках с легкими почвами, граничащими с влажными понижениями. Наиболее характерные биотопы – вересковые пустоши, дюны вдоль морского побережья или песчаные берега озер, рек и водохранилищ. Встречается на опушках сосновых лесов, на лугах и болотах, иногда в песчаных и гравийных карьерах, на огородах, в парках и сельскохозяйственных угодьях с рыхлыми почвами. Для размножения использует мелкие прогреваемые водоемы естественного и искусственного происхождения (пруды, карьеры и т.д.), заросшие тростником; заливные луга. Как правило, водоемы расположены на песчаных участках. Половозрелость наступает на 3–4-м году жизни. По данным, полученным вне России, размножение в апреле-июле. Самка откладывает в среднем 3–4 тыс. икринок в виде шнуров длиной до 3 м. Соотношение полов в популяциях колеблется, в норме преобладают самцы. Экология вида в России практически не изучена. Вид обычен на юго-западе ареала, к северу и востоку численность падает, здесь вид распространен спорадически. Локальные оценки плотности населения в разных странах – 1–10 особей/га; в республиках Прибалтики – 2–100 особей/га; в Белоруссии до 25–200. Во многих странах отмечается сокращение численности вида, главным образом под влиянием разрушения местообитаний человеком. Вместе с тем регулярно встречается в антропогенных ландшафтах, что можно использовать при создании локальных заказников. Имеется опыт разведения вида в неволе, в частности в Московском зоопарке. Необходимо создать локальные заказники в местах обитания наиболее крупных популяций камышовой жабы в Калининградской области.

Статус в Красном списке МСОП – LC. В целом на рассматриваемой территории это уязвимый узкоареальный вид, многие популяции которого сокращаются. Исследования в западной Эстонии показали, что в 30-х годах прошлого века. *B. calamita* населяла в основном окультуренные прибрежные луга, с 80-х годов, в связи с их утратой, возросла роль вторичных местообитаний, и в 2000-х годах сохранились лишь 8% исторических местообитаний (Rannap, 2009). Внесена в Красные книги России, Литвы, Латвии, Эстонии, Белоруссии и Украины. Обитает в ряде ООПТ этих государств.

Bufo verrucosissimus – кавказская жаба (рис. 5.1Б). Наиболее крупная жаба фауны России: длина тела 73.5–97 мм (самцы) и 91.5–124 мм (самки). Сверху серая или светло-коричневая с более темными пятнами. На каждой околоушной железе более или менее развитая продольная коричневая полоска. Брюхо серое или желтоватое. Кожа на спине с крупными округлыми бугорками, на брюхе – с мелкими бугорками. Кожные выделения ядовиты. Самец по размеру значительно мельче самки и имеет брачные мозоли на первом пальце передних конечностей. Выделяемые 3 подвида имеют некоторые особенности. От номинативного подвида Жаба Турова, *B. v. turowi*, отличается более мелкими размерами, острым рострумом, острыми бугорками на брюхе, отсутствием темной пигментации на спине или ее наличием только на спинных бугорках и нижней стороне голени и кисти, формой тела и языка. Черкесская жаба, *B. v. circassicus* – острым рылом, небольшим количеством мелких бугорков на передней части спины, более темной окраской головы и спинных бугорков; от жабы Турова черкесская отличается отсутствием киля на рострумe, гладкой кожей, особенностями окраски и формой языках.

Обитает на Западном Кавказе к северу и югу от Главного Кавказского хребта в России, Грузии и Турции; изолированные популяции известны в Азербайджане

(Закатальский р-н и Талыш) и прилежащих частях Ирана. Наиболее восточные находки в России указаны для Чечни (р. Армхи и г. Грозный). Они нуждаются в дополнительных исследованиях. В горах известна до 1400 м над уровнем моря. *B. v. verrucosissimus* (типовая территория Кавказ) обитает в основном в Грузии, в Россию проникает в р-не Колхидских Ворот; *B. v. turowi* (типовая территория кордон Чернореченский, Кавказский заповедник) населяет узкую предгорную территорию на северном макросклоне Главного Кавказского хребта в пределах Краснодарского края и Адыгеи; *B. v. circassicus* (типовая территория ст. Крепостная, Краснодарский край) распространена на небольшой площади юга Краснодарского края.

Обитает в горных хвойных, смешанных и лиственных лесах, в зарослях кустарников, на опушках и полянах. Предпочитает затененные и влажные биотопы. Зимует в почве, лесной подстилке и т.д. Размножается в феврале-мае, в горах до августа в прудах, озерцах, лужах и ручьях, в основном с проточной водой. В кладке 1121–10500 яиц. Эмбриональное и личиночное развитие до 2 месяцев.

В лесах Кавказского заповедника встречаются около 100 особей/га, в садах – 70, в огородах – 140, вблизи верхней границы зоны широколиственных лесов – 10. В разных биотопах Ставропольского края плотность населения составляет 0.1–1360 особей, в среднем 15.8 особей/га. В период размножения встречаемость достигает 80–86 особей/км берега. Несмотря на локально высокую плотность популяций, общая численность низка в связи с узостью ареала и ограниченностью подходящих местообитаний. Вид весьма чувствителен к антропогенным воздействиям, особенно формы *B. v. turowi* и *B. v. circassicus*. Факторы сокращения численности не изучены. Отрицательную роль играет сокращение площади лесов и снижение влажности местообитаний.

Охраняется в Кавказском заповеднике. Необходима организация локальных охраняемых территорий для *B. v. turowi* и *B. v. circassicus*. Следует разработать методы искусственного разведения, проводить разъяснительную работу среди местного населения, уточнить границы распространения вида и таксономический статус некоторых периферических популяций.

Статус в Красном списке МСОП – NT. По-видимому категория должна быть повышена. Узкоареальный вид с локально высокой плотностью населения. Общая численность невелика, а высокие требования к биотопу делают вид уязвимым при антропогенных воздействиях. Внесена в Красные книги Азербайджана и России, а также в Красные книги Краснодарского края, республик Адыгея и Чечня. Заслуживает внесения в Красную книгу Грузии. Обитает в нескольких ООПТ России, Грузии и Азербайджана.

***Bufo gargarizans* –** дальневосточная жаба – земноводное, принадлежащее к роду жабы. Обитает в Азии. В советские времена жаб Дальнего Востока России считали подвидом серой жабы (*Bufo bufo*), а сегодня их считают отдельным видом, основываясь на географической изоляции от других серых жаб, морфологических, кариологических и биохимических различиях. Обитающая на Дальнем Востоке *B. gargarizans* – центральный член одноименного комплекса видов, отделившегося от комплекса *B. bufo* 12.33 млн лет назад (Garcia-Porta et al., 2012). Выделяют 2 подвида дальневосточной жабы. В России встречается номинальный подвид *Bufo gargarizans gargarizans* Cantor, 1842. Очень похожа на серую жабу. Отличается от нее меньшими размерами (длина тела 56–102 мм), наличием шипиков на выростах кожи и широкой полосой, идущей от околоушной железы на бок тела, разорванной в задней части на крупные пятна. Барабанная перепонка очень маленькая или покрыта кожей. Верхняя сторона тела темно-серая, оливково-серая или оливково-

коричневатая с тремя широкими продольными полосами. Нижняя сторона тела желтоватая или сероватая, без рисунка или с мелкими пятнышками в задней части.

Признаки полового диморфизма те же, что и у серой жабы. Кроме того, спина самца часто зеленоватая или оливковая; могут присутствовать серые или коричневые пятна на спине. Самка больше самца, ее задние ноги относительно короче, а голова немного шире. Ареал включает Северо-Восточный Китай, Корею и Россию. Ареал в России: Дальний Восток на север до долины реки Амур. Там вид распространен с запада на северо-восток от устья реки Зея до устья Амура в Хабаровском крае. Населяет Сахалин и острова в заливе Петра Великого: Русский, Попова, Путятина, Скребцова и другие. Известна также из Байкальского региона.

Дальневосточная жаба обитает в лесах различных типов (хвойных, смешанных и лиственных), а еще на лугах. Хотя она любит влажные места обитания, в затененных или переувлажненных хвойных лесах встречается редко, но населяет поймы и речные долины. Может жить в антропогенных ландшафтах: в сельской местности, а также в парках и садах больших городов (таких как Хабаровск). В горных тундрах не встречается.

Дальневосточные жабы едят в основном насекомых, предпочитая перепончатокрылых и жуков. Зимуют с сентября-октября по апрель-май. Могут зимовать как на суше в подземных полостях, под бревнами и корнями деревьев, так и в водоемах. Дальневосточные жабы мечут икру в озерах, прудах, болотах, лужах, старицах, канавах и ручьях со стоячей или полупроточной водой. Размножаются в апреле-мае, в кое-где до конца июня. Изредка пары могут образовываться по пути к водоему. Амплексус подмышечный. Как и у серых жаб, у дальневосточных изредка бывает, что несколько самцов пытаются спариться с одной самкой, образуя клубок из жаб. Чтобы выделить половые продукты одновременно, самец и самка стимулируют друг друга тактильными и вибрационными сигналами. Икра откладывается в шнурах, которые обвиваются вокруг подводных объектов (в основном растений) на глубине до 30 см. Дальневосточная жаба – распространенный и многочисленный на Дальнем Востоке нашей страны вид. В долине реки Амур она занимает третье место по численности среди земноводных (после лягушек *Rana nigromaculata* и *Rana amurensis*).

Bufo raddei **–** монгольская жаба. Экологически *B. raddei* ближе к *B. calamita*, чем к другим жабам. Генетически она ближе к группе *B. viridis*. Сверху светло-оливковая, зеленовато-серая, серая или светло-бурая с крупными темными пятнами и узкой, светлой дорсомедиальной полосой; иногда с редкими красными точками. На боках сероватые или буроватые пятна. Брюхо светло-серое или желтовато-серое с немногочисленными темными пятнами или без них. В отличие от самок, самцы имеют резонаторы, брачные мозоли на 1-м пальце передней конечности (в сезон размножения на 1-м, 2-м и/или 3-м пальцах), в среднем более мелкие размеры тела, более длинные задние конечности. Распространение: Корея, Монголия (кроме западной части), Маньчжурия, Северный и Центральный Китай и Восточная Россия. В России – два крупных участка ареала, соединенных через Маньчжурию и Монголию и, вероятно, не связанных между собой по территории России. В Байкальском регионе образует несколько изолированных географических популяций. Наиболее северная из них – на юге Иркутской области в Прибайкалье. В Забайкалье распространена в южных и центральных районах – от Джидинского р-на и южных склонов хребта Хамар-Дабан в Бурятии и, вероятно, до впадения реки Шилка в Амур в Читинской области В последней наиболее се-

верные точки находок известны примерно по линии г. Чита – река Ингода, далее на северо-восток вдоль долин реки Шилка и ее левых притоков. Вторая крупная область распространения в России – Дальний Восток. Основная часть ареала здесь расположена в долинах Амура и Уссури и их притоков. Северная граница ареала с запада на восток проходит по северной части Приамурья, далее южнее по Зее к Амуру до его нижнего течения. В Хабаровском крае граница совпадает с левобережьем Амура. Встречается на островах Амура и дельты Селенги, озер Байкал и Ханка. На морских островах была неизвестна, но не так давно появилось сообщение об обнаружении на севере о. Сахалин (Тиунов и др., 2009). Населяет опушки хвойных и лиственных лесов, рощи, кустарники, луга различных типов, лесостепи и степи с легкими и рыхлыми почвами – песчаными, каменистыми и аллювиальными. Подобно *B. calamita*, предпочитает открытые и сухие луговые и песчаные области, избегает высокогорий, обычна в сельскохозяйственных ландшафтах. В Байкальском регионе живет в основном в степи и лесостепи на низких сопках, у степных озер, по опушкам лесов, на лугах, в поймах и садах; в некоторых местах обычна – в период размножения до 70–100 особей/км.

Статус в Красном списке МСОП – LC. Не редка в подходящих биотопах Дальнего Востока. В Байкальском регионе численность ниже и популяции, по-видимому, сокращаются. Внесена в Красные книги Бурятии и Иркутской области. Обитает в нескольких ООПТ России.

***Bufo eichwaldi* – жаба Эйхвальда.** Влияние антропогенных факторов, состояние популяций и охрана, разрушение биотопов приводят к сокращению численности. Важнейшим фактором сокращения является, по-видимому, вырубка лесов. Необходимо внесение в Красный список МСОП под категорией статуса EN B2a, b (iii). Узкоареальный вид с низкой численностью. *Bufo eichwaldi* вместе с *B. verrucosissimus* под последним названием внесены в Красную книгу Азербайджана. Обитает в нескольких ООПТ Азербайджана. Имеется опыт успешного разведения в неволе и выращивания молодых особей.

***Bufo pewzowi* – жаба Певцова.** Тетраплоидный вид, населяющий аридные районы на разных высотах от равнин до высокогорий. Распространение: сухие равнины Центральной Азии, предгорья и горы Тянь-Шаня, Джунгарского Алатау и Памира (Казахстан, Кыргызстан, Узбекистан и Таджикистан), горы и пустыни запада КНР и Монголии; на западе, возможно, доходит до севера Афганистана. Статус в Красном списке МСОП – LC. Локально обильный вид, но природоохранный статус на уровне государств известен недостаточно в связи с неясностью систематического положения многих географических популяций. Как вид с неизвестным статусом, внесен в Красную книгу Казахстана. Желательно внесение в Красные книги России и республики Алтай в частности. Надо отметить, что зеленые жабы, относимые к виду *B. viridis*, были ранее включены в Красную книгу республики Алтай. Обитает в ряде ООПТ Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана и Таджикистана.

***Bufo pseudoraddei* Mertens, 1971 – пуштунская жаба.** Триплоидный вид из группы *B. viridis*. Обитает на северо-западе горной системы Гималаев (Пакистан: северо-западная пограничная провинция и Балтистан) и на юго-западе Памира (Рушанский и Северо-Аличурский хребты Таджикистана). Статус в Красном списке МСОП – LC. Сведений о состоянии популяций в Таджикистане нет.

***Bufo oblongus* Nikolsky, 1896 – среднеазиатская жаба.** Предполагается, что *B. oblongus* – аллополиплоид (Stoeck et al., 2005), причем эта полиплоидия имеет отдельное происхождение от той, которая найдена у другого тетраплоидного вида

– *B. pewzowi*. Распространение: восток и центр Ирана, по-видимому, запад Афганистана и Туркменистан. Статус в Красном списке МСОП – LC. В Туркменистане статус NT. В связи с этим, желательно внесение вида в Красную книгу этого государства. Обитает в нескольких ООПТ Туркменистана.

Строение ядовитого аппарата. Кожа жаб содержит в себе множество ядовитых желез, среди которых выделяются две крупные *надлопаточные железы* (околоушные, или паротиды). Наличие ядовитых желез в кожных покровах жаб, не защищенных с поверхности от повреждения кровососущими насекомыми, является основным средством защиты от эктопаразитов. Строение ядовитых желез подробно изучено у зеленой жабы. Железа залегает под эпидермисом в губчатом слое кожи. Бобовидная по форме, она имеет типичное для амфибий альвеолярное строение (рис. 5.2). В каждой железе насчитывается 20–50 простых альвеолярных долек. Альвеолы снабжены выводным протоком, ведущим на поверхность кожи. В результате деления секреторные клетки вытесняются в полость альвеолы, где разрушаются и образуют гетерогенный секрет, содержащий фрагменты клеток и их яд. К центру железы секрет становится мелкозернистым. Выводной проток закрыт эпителиальной пробкой. Каждая паротида содержит до 0.07 г ядовитого секрета. Мелкие ядовитые железы, обильно расположенные на дорсальной части головы, тела (за исключением лопаток) и ног, имеют простое альвеолярное строение и открытые выводные протоки. При нападении хищника первыми срабатывают мелкие ядовитые железы, рефлекторно выделяющие секрет с резким специфическим запахом и горьким вкусом, вызывающим жжение и рвоту. Надлопаточные железы играют важную роль при снижении физиологической активности жабы, например во время зимней спячки. При сдавливании железы эпителиальная пробка выталкивается и ядовитый секрет может с силой выбрасываться наружу, иногда на расстояние до 1 м.

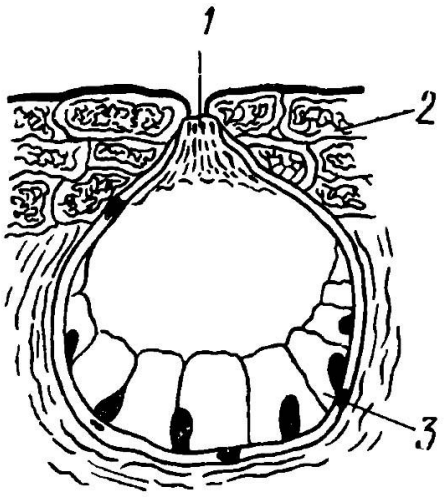


Рис. 5.2. Ядовитая железа жабы (Захаров, 1960): 1 – слизистая пробка, 2 – эпидермис, 3 – железистая клетка

Жабий яд получают путем выдавливания из паротид с помощью пинцета с мягкими браншами, либо проводя стеклянной пластинкой по спине жабы. Свежеполученный яд представляет собой вязкую белую жидкость с характерным запа-

хом. Выбрызгивающийся секрет высушивают над $CaCl_2$ в тени и затем очищают. При высыхании он превращается в пластинки желтовато-коричневого цвета, которые сохраняют свою токсичность и физиологическую активность в течение многих лет.

Картина отравления. Отравление животных, чаще всего собак, характеризуется обильным выделением слюны, тахикардией, аритмиями, отеками легких, судорогами и в тяжелых случаях смертью. У человека попадание яда на слизистые, особенно глаз, вызывает сильное раздражение, боль, конъюнктивит и кератит.

Первая помощь. Удаляют ядовитый секрет путем обильного промывания.

Химический состав и **механизм действия яда.** 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.

Физиологически активные вещества яда жаб по своей химической природе могут быть отнесены к нескольким группам соединений (табл. 5.1). Первая из них – производные индола: триптамин, серотонин, буфотенин, а также его четвертичная соль – буфотенидин. Буфотенин и буфотенидин обладают прессорным действием на артериальное давление. Повышение АД крови может вызвать также и адреналин, присутствующий в яде жаб.

Таблица 5.1

Химический состав ядов жаб (Орлов, Крылов, 1978)

<table>
<tr><th colspan="3">Амины</th><th colspan="4">Стероиды</th></tr>
<tr><td colspan="2">Катехоламины</td><td>Производные индола</td><td colspan="3">Кардиотонические вещества</td><td>Стерины</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Адреналин</td><td rowspan="3">Серотонин
Триптамин</td><td>Буфотенины</td><td colspan="2">Буфогенины
(свободные генины)</td><td>Буфотоксины
(связанные генины)</td><td rowspan="3">Холестерин
Эргостерин
Ситостерин и др.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Буфотенин
Буфотенидин
Буфотионин и др.</td><td>Буфадиенолиды</td><td>Карденолиды</td><td rowspan="2">Буфотоксин
Гамабуфотоксин
Цинобуфотоксин и др.</td></tr>
<tr><td>Буфалин
Буфоталин
Гамабуфоталин
Цинобуфагин и др.</td><td>Олеандригенин и др.</td></tr>
</table>

Галлюциноген буфотенин (5-гидрокси-N,N-диметилтиптамин) – вещество класса триптаминов (рис. 5.3). Структурно схож с серотонином – важным нейротрансмиттером головного мозга млекопитающих, а также родственен таким веществам-алкалоидам, как псилоцин, диметилтриптамин. Содержится в большом количестве в яде колорадской жабы (*Bufo alvarius*), тростниковой жабы (*Bufo marinus*) и др.

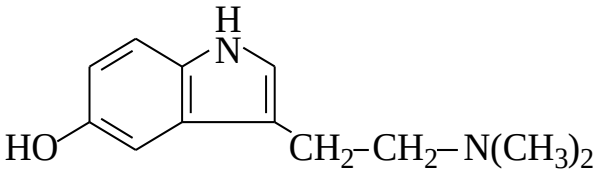


Рис. 5.3. Буфотенин

Заметим, что буфотенин содержится в семенах *Anadenanthera peregrina* (*Piptadenia peregrina*), грибах *Amanita mappa* и *Amantia muscaria*. Из семян *Anadenanthera peregrina*[137] аборигены Перу и Гаити изготавливают порошок, называемый «йопо». Кора и семена растений содержат буфотенин, диметилтриптамин, 5-метоксидиметилтриптамин и другие производные триптамина. Этот порошок употребляется ими интраназально при религиозных церемониях и для колдовства. Доза буфотенина, вызывающая психоделический эффект, варьируется от 5 до 100 мг, в зависимости от способа введения. В дозе 2 мг буфотенин вызывает лишь легкие соматические нарушения. Увеличение дозы до 16 мг (при быстром введении) приводит к тошноте, рвоте, мидриазу, нистагму, незначительному повышению пульса и артериального давления. Кроме того, при такой дозировке происходят перцептивные изменения, нарушается чувство времени и пространства, появляются легкие зрительные галлюцинации, становится трудно выражать мысли. У больных шизофренией буфотенин вызывает кратковременное усиление замкнутости и небольшие соматические нарушения. У человека буфотенин выделяется с мочой.

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 C_{24}-стероидами, в яде жаб имеются карденолиды – C_{23}-стероиды. Это гомологи буфодиенолидов, но отличаются от последних наличием пятичленного насыщенного лактонного кольца. Буфодиенолиды и карденолиды жаб близки по своему строению с агликонами сердечных гликозидов растений (препараты дигиталиса (наперстянка), строфанта, ландыша и др.). Среди связанных генинов наиболее изучен буфотоксин (рис. 5.4) – эфир буфогенина с дипептидом субериларгинином.

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.

Аналогами буфоталина в яде разных видов жаб являются буфалин, буфоталидин, телоцинобуфагин, гамабуфоталин, маринобуфагин, резибуфогенин и др. (табл. 5.2). Из ферментов в яде жаб обнаружена в достоверных количествах только фосфолипаза A_2. 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 холестерола указывает на роль последнего в биосинтезе буфогенинов яда.

[137] Анаденантера (Anadenanthera) – род деревьев сем. Бобовые, включающий два вида, произрастающие в Южной Америке.

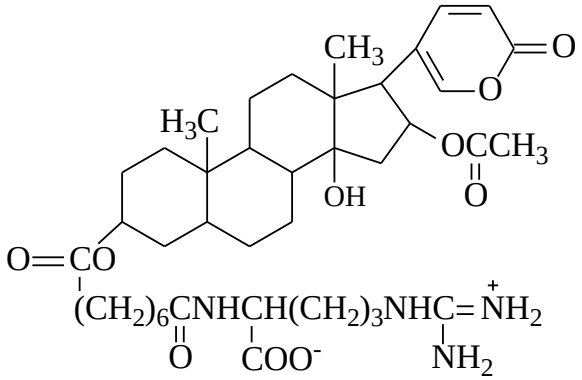


Рис. 5.4. Буфотоксин (Pettit, Kamano, 1972)

Таблица 5.2

Основные буфадиенолиды, присутствующие в яде разных видов жаб (Орлов, Крылов, 1974)

Буфадиенолиды	*Bufo bufo* (Европа, Азия)	*Bufo marinus* (Южная Америка)	*Bufo mauritanicus* (Северная Америка)	*Bufo gargarizans* (Китай)	*Bufo formosus* (Япония, Тайвань)	*Bufo paracnemis* (Южная Америка)	*Bufo regularis* (Южная Африка)	*Bufo viridis* (Европа, Азия, Северная Африка)
Буфалин	+		+	+	+	+	+	+
Буфоталин	+			+		+	+	+
Буфоталидин (геллебригенин)	+		+	+		+	+	
Буфоталин	+		+		+		+	+
Маринобуфагин	+		+			+	+	
Телоцинобуфагин		+		+				
Цинобуфагин				+				+
Гамабуфоталин				+	+	+		
Резибуфогенин			+	+	+		+	+

Своеобразие химического состава яда жаб накладывает отпечаток и на характер его физиологического действия. Выделяют 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.

Еще в 1904 г. выдающийся русский фармаколог Н.П. Кравков обратил внимание на дигиталисоподобное действие яда жаб, вызывающее 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.

Сравнение этого эффекта стимуляции сокращений сердца ядами разных видов жаб показало их качественное сходство в проявлении кардиостимулирующего действия, которое не ослаблялось после 30-летнего хранения сухого яда (рис. 5.5). Таким образом, следует сделать вывод об общности кардиостимулирующего эффекта ядов жаб на сердце разных животных и общности составляющих компонентов ядов разных видов жаб, а также о стабильности их свойств, как низкомолекулярных соединений, при хранении.

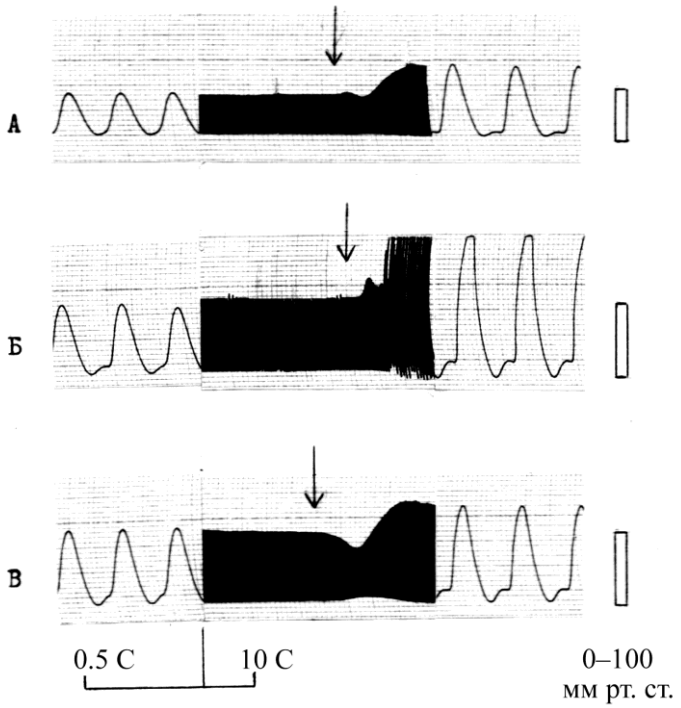


Рис. 5.5. Действие яда зеленой (А – нативного, В – после 30 лет хранения) и тростниковой (Б) жаб на сократительную активность (давление в левом желудочке) изолированного сердца крыс при добавлении ядов в перфузат в дозе 50 мкг (Крылов, 2002)

По силе положительного инотропного действия наиболее активны буфалии 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 буфодиеноли-

дами. 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 (C_{23}-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 C_5-стероидной части молекулы и боковой цепи при C_{10}.

Известно, что основным механизмом повышения сократительной активности миокарда для инотропных агентов является увеличение в период систолы количества свободных ионов кальция в цитоплазме кардиомиоцитов Увеличение достигается повышением медленного (кальциевого) тока через каналы мембраны кардиомиоцита. В частности, именно такой механизм увеличения инотропной активности показан для катехоламинов, метилксантинов, гистамина и ряда других инотропных агентов. Однако, опыты с непосредственным измерением кальциевого тока, проведенные на трабекулах предсердия лягушек, показали, что добавление в омывающий трабекулу раствора яда жабы в концентрации 10^{-6} г/мл не влияло на медленный входящий (кальциевый) и быстрый входящий (натриевый) ток, что отражалось в достоверном совпадении вольт-амперных характеристик. Более того, повышение концентрации яда в растворе приводило к уменьшению кальциевого тока на (30–40)%. Как яд, так и буфадиенолилы не влияли также на потенциал покоя и лишь незначительно уменьшали величину потенциала действия, в то же время повышая сократительный ответ трабекулы (рис. 5.6). Таким образом, следует заключить, что увеличение контрактильной активности изолированного сердца при действии яда происходит без увеличения кальциевого тока, насыщающего кардиомиоцит во время плато потенциала действия. Предварительная обработка сердца лягушки ЭДТА, связывающим как внеклеточный, так и внутриклеточный кальций, предотвращала или замедляла развитие инотропного эффекта жабьего яда. Следовательно, при действии яда на сердце роль кальция остается несомненной, однако, как видно из полученных результатов, реализуются иные механизмы повышения уровня внутриклеточного кальция – без изменения медленного входящего кальциевого тока.

Представляется, что наиболее реальный из них – повышение в цитоплазме уровня свободного кальция за счет натрий-кальциевого обмена. Показано, что работа такого обменника, возвращающего кальций, попавший в клетку во время плато ПД, во внеклеточное пространство, в обмен на внешний натрий, может измениться на противоположный обмен, то есть при чрезмерном повышении концентрации натрия внутри клетки он будет выводиться из нее, в обмен на внешний кальций. Таким образом, в этих условиях концентрация свободного кальция внутри кардиомиоцита будет возрастать. Именно так сегодня объясняется кардиотонический эффект сердечных гликозидов: умеренная блокада Na^+-K^+-АТФ-азы, повидимому являющейся для них рецептором, приводит к повышению содержания ионов натрия внутри клетки и активации работы обменника в обратом направлении – выноса натрия из клетки и закачивание дополнительного кальция в клетку с соответствующим усилением сократимости кардиомиоцита. Во всяком случае показано, что увеличение сократимости миокарда кошек при действии сердечных гликозидов также не связано с их влиянием на медленный входящий кальциевый ток.

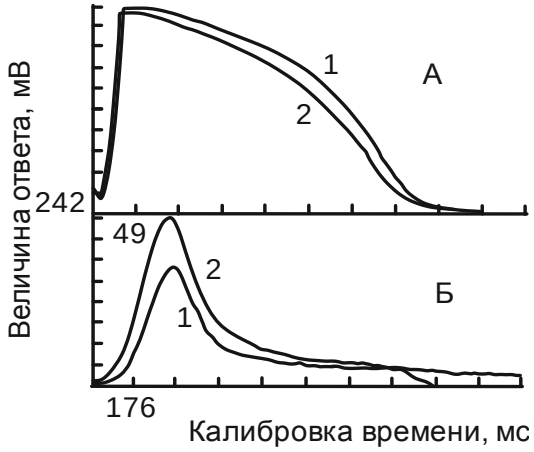


Рис. 5.6. Потенциал действия (А) и сокращение (Б) трабекулы предсердия лягушки в норме (1) и после добавления в омывающий раствор яда зеленой жабы ($2 \cdot 10^{-5}$ г/мл) (Крылов, 2002)

Названный механизм наиболее вероятен, так как ранее было показано умеренное торможение натрий-калиевого насоса при действии яда зеленой жабы. В опытах на модели клеточной мембраны, в качестве которой была использована кожа лягушки, было установлено, что как яд, так и выделенные из него буфадиенолиды тормозят активный транспорт ионов натрия через кожу. Другим доказательством блокирования Na^+-K^+-АТФ-азы миокарда явились опыты с применением блокаторов и донаторов сульфгидрильных групп фермента при добавлении токсических доз яда в перфузат изолированного сердца. Было выявлено, что донатор сульфгидрильных групп цистеин замедляет, а блокатор их – сулема – ускоряет развитие контрактуры при введении токсических доз яда.

Учитывая ранее полученные результаты о неучастии адренорецепторов сердца и неявной роли цАМФ миокарда в реализации кардиотонического эффекта жабьего яда при действии на изолированное сердце кошек, следует заключить, что основной механизм указанного эффекта яда обеспечивается буфадиенолидами и сходен с вышеописанным механизмом действия сердечных гликозидов (карденолидов) растений.

Таким образом, по характеру кардиостимулирующего действия, его механизму при непосредственном действии яды жаб (буфадиенолиды) можно отнести к кардиотоникам группы сердечных гликозидов, согласно классификации современных кардиотонических средств. Действительно, как видно из опытов, основными механизмами положительного инотропного эффекта может быть их следующая цепь: умеренная блокада сульфгидрильных групп Na^+-K^+-АТФ-азы плазмалеммы – модуляция Na^+-Ca^{2+}-обмена – повышение уровня внутриклеточного кальция – увеличение контрактильной функции миофибрилл кардиомиоцитов – систолический инотропный эффект. Вместе с тем, у яда жабы имеется ряд свойств, позволяющих расположить его рядом с кардиотоническими средствами из других групп. Сюда можно отнести его преимущество перед сердечными гликозидами по быстроте наступления кардиостимулирующего действия, а также выявленные эффекты увеличения препаратом яда энергообеспечения миокарда, его метаболизма и торможение перекисного окисления липидов.

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.

Неожиданный аспект применения буфодиенолидов обнаружился во взаимоотношениях светлячков родов Photuris и Photinus (Eisner et al., 1997). Самки Photuris охотятся на самцов Photinus, подражая их свечению и таким образом привлекая последних. При этом самки, поедая жертву, получают с пищей особые стероиды, названные «люцибуфагины» и отпугивающие пауков, например Phidippus, которые, в свою очередь, охотятся на Photuris. Люцибуфагины являются производными буфалина (рис. 5.7) – буфадиенолида, присутствующего в яде многих видов жаб (табл. 5.2). Самцы Photuris также содержат люцибуфагины, но в меньшем количестве, чем самки. Поскольку у вновь появившихся на свет светлячков Photuris люцибуфагинов нет, предполагается, что эти буфадиенолиды у самцов Photuris также являются результатами охоты на Photinus.

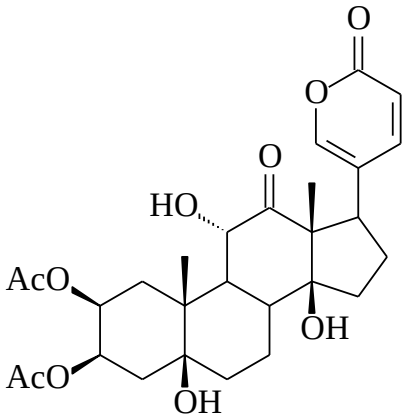


Рис. 5.7. Люцибуфагин (буфалин) (Eisner et al., 1997)

В последние годы вновь усилился интерес к изучению лечебных свойств жабьего 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 кроветворения. 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.

Практическое значение. В Японии и Индии выпускаются лекарственные препараты на основе яда жаб.

5.2.2. Семейство Жерлянки (Bombinatoridae)

Жерлянки (Bombinatoridae) – семейство бесхвостых земноводных, входящее в состав отряда Anura. Ранее относились к семейству круглоязычных (Alytidae). Являются сестринской группой жаб-повитух (Alytes) и дискоязычных лягушек (Discoglossus). На август 2017 года семейство включает 2 рода: Barbourula (Бурбурулы) и Bombina (Жерлянки).

Ареал семейства охватывает Европу и Азию от Франции и Италии на западе до Дальнего Востока и Корейского полуострова на востоке, на юг до Турции, Китая и Вьетнама, а также остров Калимантан и Филиппинские острова. Небольшие, ярко окрашенные лягушки, размером 4–8 см (Bombina) и 6–10 см (Barbourula). Голова толстая, туловище широкое и массивное. Теменная кость отсутствует. Зрачок треугольный или вертикально-эллиптический. Большинство видов достаточно ядовиты.

Жерлянки, или уки[138] **(Bombina)** – род бесхвостых земноводных из одноименного семейства. Некрупный вид полуводных бесхвостых – длина тела до 6–7 см. Обладают уникальным способом звукоизвлечения – вокализируют во время вдоха, а не выдоха, как у других лягушек. Барабанные перепонки отсутствуют, зрачки треугольные или сердцевидные. Между пальцами задних лапок – плавательные перепонки. Кожа бугристая, насыщена ядовитыми железами. Спина окрашена покровительственно – грязно-зеленая или буровато-серая. На брюшной стороне тела – ярко-желтые или оранжевые разводы.

Род жерлянок включает, по разным оценкам, от 5 до 7 видов, три из которых обитают в Европе. Лучше других известна краснобрюхая жерлянка (*Bombina bombina*), широко распространенная в Европейской части России, а за пределами нашей страны – в Центральной и Восточной Европе (рис. 5.8А). Ближайшие родственники жерлянки краснобрюхой – желтобрюхая (*B. variegata*) (рис. 5.8Б) и аппенинская (*B. pachypus*) жерлянки, причем последняя иногда считается подвидом желтобрюхой. От *B. bombina* аппенинская жерлянка отличается, в основном, распределением и цветом ярких пятен на животе. В зонах контакта ареалов иногда встречаются гибриды. Желтобрюхая жерлянка населяет Европу к западу от ареала распространения краснобрюхой, доходя до Пиренейских гор. На территории СНГ ее можно найти в Карпатах и Закарпатье. В большей части Южной и Центральной Европы ее можно встретить в ручьях, болотах, реках, озерах, водохранилищах, на высоте 100–2100 м

[138] Брачные песни жерлянок («уканье») слышны днем. Свои народные названия жерлянка получила благодаря издаваемым звукам, которые в силу лингвистических особенностей в разных странах имеют свои названия: в России – ука, укала, укало, унка; на Украине – кумка; в Германии – die Unke, в Чехии – kuňka, в Италии – ululone, в Польше – kumak.

над уровнем моря. Желтобрюхая жерлянка включена в категорию LC Красного списка МСОП. Была занесена в Великобританию, однако достоверно не известно, сохранились ли там популяции жерлянки.

Среди азиатских видов один вид – дальневосточная жерлянка (*Bombina orientalis*) (рис. 5.8В) – близкородственен краснобрюхой и желтобрюхой жерлянкам. Дальневосточная жерлянка распространена в Корее, Китае и на Дальнем Востоке России. Остальные виды жерлянок – личуаньская (*Bombina lichuanensis*), большая (*Bombina maxima*) (рис. 5.8Г), а также выделяемая рядом специалистов хубейская жерлянка (*Bombina microdeladigitora*) и описанная в 1978 г. «гуансийская» жерлянка (*Bombina fortinuptialis*) распространены на территории Китая, Вьетнама, Мьянмы и представляют собой другую ветвь эволюции рода. Как правило, это крупные до 8 см, массивные амфибии с ярко выраженными паротидами (продолговатыми железами по бокам головы). Окраска спины большой жерлянки желтоватая или светло-коричневая, иногда с прозеленью, брюхо черное с яркими пятнами, как и у европейских видов. Экология этих жерлянок весьма своеобразна и значительно отличается от таковой у вышеупомянутых представителей рода. Они ведут преимущественно наземный образ жизни, обитая в завалах бамбуковых стволов, а для размножения используют заполненные водой полости в этих стволах. Эти жерлянки

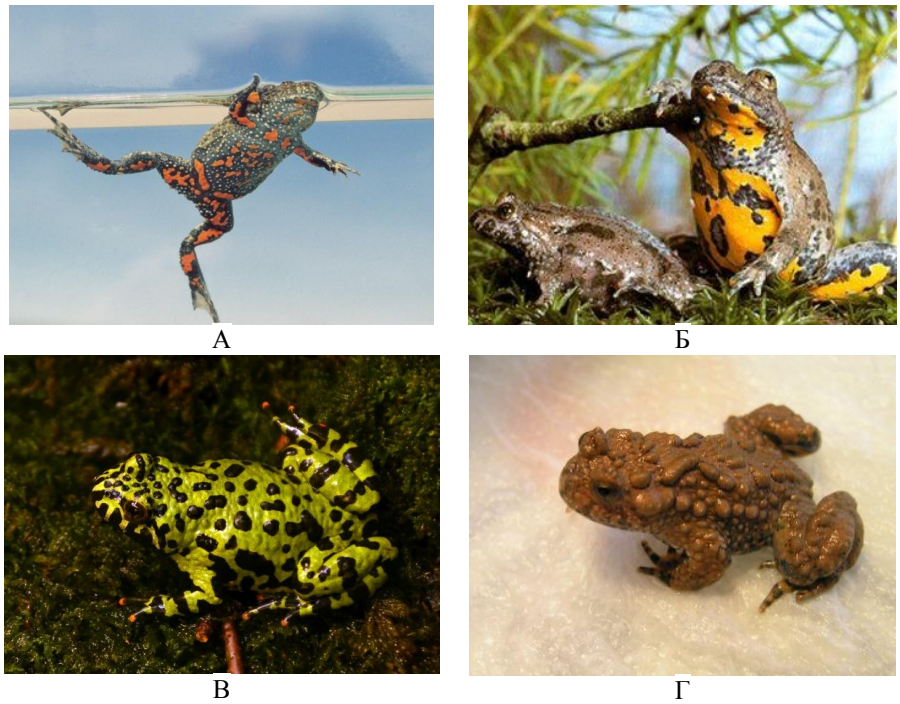


Рис. 5.8. Жерлянки: А – краснобрюхая жерлянка (*Bombina bombina*); Б – желтобрюхая жерлянка (*Bombina variegata*); В – дальневосточная жерлянка (*Bombina orientalis*); Г – большая жерлянка (*Bombina maxima*) (Wikimedia Commons)

стали известны исследователям сравнительно поздно, а их эволюция, распространение и образ жизни изучены не до конца.

Жерлянки европейские большую часть жизни проводят в водоемах, обычно на хорошо прогреваемых мелководьях. Питаются в основном водными беспозвоночными, но в некоторых частях своих ареалов они едят и наземных животных (жуков, двукрылых, дождевых червей). Активны обычно днем. Зимовку проводят на суше, в норах, ямах и под постройками. Потревоженные жерлянки прогибают спину, выворачивают конечности, демонстрируя яркую окраску брюшка – предупредительную (апосематическую) окраску. Ядовитый пенистый секрет кожных желез и предупреждающая окраска предохраняют жерлянку от хищников. Размножение происходит в воде. Самка откладывает на подводные растения от 80 до 300 икринок. Жерлянка выделяет едкую слизь, антибактериальное действие которой известно давно: именно жерлянок («холодушек») бросали в крынку с молоком, чтобы оно долго не скисало. При опасности жерлянка способна за короткое время выделить из кожи ядовитую жидкость, покрывающую ее словно мылом. В этом случае схвативший жерлянку хищник (цапля, куница, змея и др.) вынужден отказаться от нее. Такое же защитное поведение с демонстрацией апосематической окраски характерно и другим амфибиям, имеющим яркие предупреждающие пятна на брюшной стороне тела. Такой поведенческий прием получил название «ункенрефлекс» (нем. Unkenreflex[139] – «рефлекс жерлянки»). При попадании ядовитой слизи жерлянок на слизистые оболочки человека он ощущает боль, жжение, иногда – озноб и головную боль.

Ниже приводится более подробная характеристика видов, встречающихся в России.

Bombina bombina – краснобрюхая жерлянка – вид, обитающий в Центральной и Восточной Европе: от Дании и Германии до Уральских гор, от юга Швеции до Черного моря и Кавказского хребта. Также эта разновидность жерлянки встречается в некоторых местностях Турции (на крайнем северо-западе Анатолии) и Западного Казахстана. В Европейской части России встречается на севере до 58° с.ш. Ареал краснобрюхой жерлянки – это водоемы степной зоны или равнинных широколиственных и смешанных лесов, где растут береза, дуб, бук, сосна, ольха, граб. В горы амфибии поднимаются на высоту, не превышающую 200–350 м. Длина земноводного составляет 2.6–6.5 см. Размеры краснобрюхих жерлянок увеличиваются по мере распространения от южных регионов к северным. Спинка животного имеет тускло-серый, буроватый или черный цвет с грязновато-зелеными пятнами. Иногда, в зависимости от типа водоема обитания, спинка может быть ярко-зеленой с довольно редкими темно-зелеными пятнами. Брюшко красного или ярко-оранжевого цвета с сине-черными пятнами или наоборот черное с оранжевыми или красными пятнами. Кончики пальцев задних лап сверху темные. У самцов этого вида имеется резонатор, или голосовой мешок. Мозоли, образующиеся у самцов в брачный период, находятся на первом и втором пальцах передних лап. Краснобрюхая жерлянка – дневное животное, в вечерние часы проявляет активность только в период размножения.

С наступлением брачного периода в вечерние часы самцы жерлянок начинают издавать характерные звуки, которые являются призывным пением. Оно

[139] От нем. die Unke – жерлянка.

может слышаться как «куу-куу-куу», «унк-унк-унк», «кум-кум-кум» или както по-другому. Голоса самцов напоминают скорее стоны, чем кваканье: ууууууууу. Эти крики глуховатые, произносятся с интервалом в несколько секунд. Во время такого своеобразного пения самец жерлянки лежит, распластавшись на поверхности воды, периодически передвигаясь толчками. Его тело раздувается, приобретая форму округлой лепешки или даже шара, и вибрирует от крика. При этом по воде расходятся круги. Самцы жерлянки поют и под водой, тогда звук получается более глухим.

Основным продуктом питания являются насекомые: мухи, сверчки, моли. Изредка встречается каннибализм. Практически весь летний период проводит в воде, особенно на севере ареала. Активны при температуре от 10 до 30°С, обычно при температуре воздуха 18–20°С. Зиму проводит в естественных убежищах: норах грызунов, ямах и так далее. Спячка длится с октября-ноября по март-апрель. Находится на зимовке от 192 до 219 дней, а бодрствует около 159 дней в году. Половозрелость наступает на 2–3-м году жизни. Размножаются с марта-апреля до июля-августа. Икру жерлянки откладывают на водные растения, где она развивается около двух-трех недель. Плодовитость до 900 яиц, чаще всего 80–300 яиц. Икрометание порционное. Развитие эмбриона происходит за 7 дней. Личиночное развитие длится 1.5–2.5 месяца. Головастики становятся активными на третий день жизни, а до этого висят на растениях. Развитие головастиков заканчивается через 3 мес. В середине июля – начале августа появляются сеголетки длиной 11–20 мм и массой 0.4–1.4 г. Основная масса сеголеток гибнет в период выхода на сушу (пересыхание водоемов и др.) и во время первой зимовки. Зиму переживает, таким образом, не более (2–6)% жерлянок. Но роль хищников в этом невелика, так как ядовитые железы хорошо защищают жерлянок.

Краснобрюхая жерлянка – одна из наиболее активных амфибий в Восточной Европе. Уязвимый вид. Внесен в Красную книгу Среднего Урала. К снижению численности популяций жерлянки ведет разрушение водоемов (в 7–13 раз снижает популяцию), загрязнение воды и пересыхание водоемов, интродукция рыб в заселенные жерлянкой водоемы.

Статус в Красном списке МСОП – LC. Широко распространенный и обычный вид на значительной части ареала. Как редкий, сокращающийся и/или малоизученный вид включен в Красные книги Латвии и Литвы, а также в Красные книги ряда регионов России: Брянской, Кировской, Костромской, Московской, Пермской, Свердловской, Рязанской, Смоленской, Тверской, Ярославской областей, г. Москва, Удмуртской Республики. Обитает в ряде ООПТ Беларуси, Литвы, Молдовы, России, Украины.

***Bombina variegata* – желтобрюхая жерлянка.** Близка к *B. bombina*. Оба вида дают плодовитых гибридов. На Карпатах имеется гибридная зона, к которой прилегают области интрогрессии. Некоторые особи имеют морфологические черты обоих видов; в отдельных популяциях степень перекрывания признаков достигает (43–55)% (Щербак, Щербань, 1980). В связи с этим раньше считали, что на территории бывшего СССР *B. variegata* встречается далеко за пределами Украинских Карпат. Распространена в Европе кроме северных, юго-западных и восточных регионов. На территории бывшего СССР – только на Украинских Карпатах (в горах и предгорьях). Здесь юго-западная граница ареала совпадает с южными склонами Карпат, северо-восточная проходит вдоль северного склона. Диапазон населяемых высот 150–2000 м над уровнем

моря. Самое эвритопное земноводное Карпат. Встречается в хвойных, лиственных и смешанных лесах, зарослях кустарников, лугах, поймах, полях и т.д. На низких высотах живет в основном в лиственных лесах, на высокогорье населяет хвойные леса, полонины и верхнюю границу леса. Использует почти все типы водоемов: озера, пруды, болота, реки, заводи ручьев (иногда в ручьях с быстрым течением), лужи, водохранилища, каналы и канавы. Часто использует для икрометания колеи грунтовых дорог, заполненные дождевой водой. В целом, чаще встречается в стоячих водах, чем в потоках, мелких ручьях и полупроточных озерах. В Карпатском регионе менее разборчива к качеству воды и меньше связана с водоемами, чем *B. bombina*: больше времени проводит на суше, обитает как в очень чистых, так и в сильно загрязненных водоемах. Населяет даже воды с высокой концентрацией сероводорода и солей. Это самое многочисленное земноводное Карпат. Плотность населения в подходящих биотопах превышает одну особь на несколько квадратных метров. Плотность населения максимальна в мелких загрязненных водоемах на высотах 200–900 м над уровнем моря, обычно 350–600 м (Щербак, Щербань, 1980).

Статус в Красном списке МСОП – LC. Как узкоареальный уязвимый вид внесена в Красную книгу Украины. Обитает в нескольких ООПТ Украины.

Bombina orientalis – дальневосточная жерлянка, обитает на юге Дальнего Востока России и в сопредельных государствах (Корее, Китае). Встречается от 50° северной широты на севере до 130° восточной долготы на западе. Икрометание проводит в водоемах с мая по конец июля. На зимовку уходит в октябре. Как и все жерлянки, защищается от врагов при помощи едкого секрета кожных желез.

Тело дальневосточной жерлянки имеет длину около 5 см, лапы довольно короткие и мощные, полностью повторяют узоры и цвета туловища. Верхняя часть туловища в зависимости от места обитания окрашена в ярко-зеленый или серо-коричневый цвет с выразительными черными пятнами, напоминающими тесты Роршаха[140]. Нижняя часть жерлянки обычно имеет яркий оранжевый цвет, но изредка можно наблюдать лягушек и с насыщенным красным брюхом. Брюшко гладкое, в отличие от европейских жерлянок, у которых оно покрыто мелкими бугорками, а окраска пятен на нем варьирует от желто-оранжевой до ярко-красной. Красный и черный цвета на брюхе занимают примерно равную площадь, но сливаются они в точно такой же узор. Характерная отличительная особенность данного вида – кончики пальцев у них окрашены в точно такой же цвет, что и брюшко. Встретить жерлянок можно исключительно в кедрово-широколиственных лесах Дальнего Востока России, Северной части Кореи и на северо-востоке Китая. Предпочитают селиться в местах с очень густой и плотной подстилкой из опавших листьев, травы и веток, другими словами там, где можно спрятаться. Практически все время земноводное проводит на земле. Известны две

[140] Тест Роршаха – психодиагностический тест для исследования личности, опубликован в 1921 году швейцарским психиатром и психологом Германом Роршахом (нем. *Hermann Rorschach*). Известен также под названием «Пятна Роршаха». Это один из тестов, применяемых для исследования психики и ее нарушений. Испытуемому предлагается дать интерпретацию десяти симметричных относительно вертикальной оси чернильных клякс. Каждая такая фигура служит стимулом для свободных ассоциаций – испытуемый должен назвать любое возникающее у него слово, образ или идею. Тест основан на предположении, согласно которому то, что индивид «видит» в кляксе, определяется особенностями его собственной личности.

экологические формы дальневосточной жерлянки – лесная и луговая. Лесная форма достигает 5 см в длину, встречается в основном в кедрово-широколиственных и других лесах, зарослях кустарников в долинах и поймах рек. Размножается в мелких, хорошо прогреваемых стоячих водоемах: озерах, прудах, канавах, лужах. Самки откладывают до 200 икринок за сезон, по одной или небольшими порциями. Вне периода размножения лесная дальневосточная жерлянка выходит на сушу. Луговая форма мельче и ведет в основном водный образ жизни, подобно европейским жерлянкам. Она встречается только на разнотравных и осоково-тростниковых лугах Хасанской равнины.

Статус в Красном списке МСОП – LC. Обычный вид юга Дальнего Востока России. Хотя для России в целом статус тот же, вид требует особого внимания как узкоареальный. Обитает в нескольких ООПТ Дальнего Востока.

Картина отравления. Для человека яд жерлянок малоопасен. При попадании на слизистые покровы ощущается боль, жжение, в некоторых случаях – озноб и головная боль. У животных наблюдается кратковременное возбуждение и учащение дыхания, сменяющиеся длительной, вплоть до наступления смерти, депрессией.

Химический состав и механизм действия яда

Фринолизин **–** пенистый ядовитый секрет жерлянок, названный так в начале века, в настоящее время изучен более подробно. В его состав входят N-метильные дериваты серотонина (буфотенин и буфотенидин), а также гемолитический белок, имеющий молекулярную массу ~ 87000 Да и, видимо, состоящий из двух субъединиц с M_r ~ 42000 Да. 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.

Бомбезин. 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.

Бомбезин – полипептид, состоящий из 14 аминокислотных остатков. Из кожи жабы-повитухи[141] *Alytes obstetricans (*сестринская группа жаб-повитух Alytes) выделен алитезин, имеющий среди бомбезиноподобных пептидов наиболее близкую к бомбезину структуру и являющийся его аналогом.

Бомбезин и алитезин различаются двумя аминокислотными остатками во 2-м и 6-м положениях (Куранова и др., 1989):

Бомбезин Glp-**Gln**-Arg-Leu-Gly-**Asn**-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH_2,

Алитезин Glp-**Gly**-Arg-Leu-Gly-**Thr**-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH_2.

[141] Жаба-повитуха, или обыкновенная жаба-повитуха, или обыкновенная повитуха (*Alytes obstetricans*) – вид бесхвостых земноводных из семейства круглоязычных. Небольшое, до 5 см в длину животное, покрытое бородавками и размножающееся через откладку яиц, из которых формирует характерные «шнуры». Численность самцов и самок в природе неодинакова. Размножение происходит, как правило, на суше, в неволе – в воде. Живет жаба-повитуха исключительно в холмистых и гористых местностях (Бельгия, Франция, Люксембург, Нидерланды, Португалия, Испания, Швейцария, Великобритания).

Внутривенное введение бомбезина собакам в дозе 1 мкг/кг стимулирует секреторную функцию поджелудочной железы в течение 2 час, что сопоставимо с секрецией, вызываемой при скармливании 100 г мяса. Алитезин при длительной инфузии в дозе 1 мкг/кг за 1 час вызывает секрецию поджелудочной железы в 5 раз слабее, чем та же доза бомбезина. Таким образом, замена в молекуле бомбезина во 2-м положении глутамина на глицин и в 6-м положении аспарагина на треонин приводит к изменению влияния на секреторную функцию поджелудочной железы. N-Концевые пентапептиды бомбезина и алитезина существенно не влияют на секреторную функцию поджелудочной железы.

Найден бомбезин и в сыворотке крови крысы, кролика и человека. У амфибий источником бомбезина помимо кожи могут быть ткани желудочно-кишечного тракта и головной мозг.

Выявлены структурные и функциональные связи бомбезина с нейромедином B[142] и гастрин-высвобождающим пептидом в мозге крысы. В эксперименте выявлена роль бомбезина в стимуляции роста раковых клеток кишечника.

Бомбезин – эффективный терморегулятор. Внутрижелудочковое введение бомбезина кроликам в дозе 1 мкг/кг вызывает за 1 ч снижение ректальной температуры приблизительно на 2°С. Близкий по величине эффект проявляет и алитезин.

Бомбезин оказывает мощное влияние на желудочно-кишечную, сосудистую и нервную системы у человека и экспериментальных животных. В частности, он стимулирует освобождение многих гастро-интестинальных гормонов, включая гастрин[143], панкреатический полипептид, энтероглюкагон и нейротензин. Бомбезин взаимодействует с рецепторами, сопряженными с G-белком, (англ. *G-protein-coupled receptors, GPCRs*), также известными как семиспиральные рецепторы или серпентины, которые составляют большое семейство трансмембранных рецепторов. GPCR выполняют функцию активаторов внутриклеточных путей передачи сигнала, приводящих в итоге к клеточному ответу. Нарушение работы GPCR вызывает множество различных заболеваний, а сами рецепторы являются мишенью до 40% выпускаемых лекарств.

В зависимости от способа введения (внутривенно или внутрижелудочно) бомбезин усиливает или подавляет внешнесекреторную функцию желез желудка и поджелудочной железы. Подчеркнем, что у млекопитающих бомбезин является физиологическим регулятором пищеварительных желез и обнаружен в мозге и вегетативной нервной системе. Скармливание мышам яда краснобрюхой жерлянки в дозе 5000 мг/кг вызывает смерть в 75% случаев. Отравление сопровождается эритропенией, снижением концентрации гемоглобина и значения цветного показателя. При ингаляционной затравке в концентрации 6.2 мг/л мыши погибали на 3–5 сутки. На вскрытии обнаружен ателектаз и геморрагические очаги в легких.

---

[142] Нейромедин B – бомбезин-подобный пептид, обнаруженный у млекопитающих. Первоначально был выделен из спинного мозга свиньи, позже показано его присутствие в ЦНС и желудочно-кишечном тракте человека. Нейромедин B регулирует экзокринную и эндокринную секрецию, рост клеток, температуру тела, кровяное давление и уровень глюкозы.

[143] Гастрин представляет собой пептидный гормон, который стимулирует секрецию желудочного сока (HCl) обкладочными клетками желудка и нацелен на перистальтику желудка. Гастрин продуцируется G-клетками желудка, расположенными, в основном, в пилорическом отделе желудка, а также G-клетками поджелудочной железы.

Антимикробные пептиды. Антимикробные пептиды обнаружены у всех эукариотических организмов, в том числе у млекопитающих, насекомых, земноводных, являясь интегральной частью их врожденной иммунной системы. Катионные антимикробные пептиды (КАП) – класс макромалекулярных пептидных антибиотиков с широким спектром антимикробного действия. Отличительные черты КАП – суммарный положительный заряд и амфифильность, которые обеспечивают основной механизм действия КАП – нарушение целостности биомембран и лизис клеток. Такие антимикробные гемолитические пептиды, состоящие из 24 аминокислотных остатков, – *бомбинины*, были выделены из кожи жерлянки *Bombina variegata* (Simmaco et al., 1991):

G-I-G-A-L-S-A-K-G-A-L-K-G-L-A-K-G-L-A-E-H-F-A-N.

Некоторые из этих пептидов содержат D-алло-изолейцин вместо изолейцина.

Дальнейшее изучение позволило выделить из кожи *Bombina variegata* фракцию пептидов, также обладающих антимикробной активностью, и хотя родственных, но не идентичных бомбинину. Они состоят уже из 27 аминокислотных остатков, имеют константную С-концевую область (остатки 14–27) и вариабельный N-терминальный сегмент.

Поиски антимикробных пептидов у амфибий привели к открытию так называемых *темпоринов* A, B и G (из кожи травяной лягушки *Rana temporaria*) и *эскулентина 1b* (из кожи прудовой лягушки *Rana esculenta*), обладающих высокой антибактериальной активностью. Однако темпорины эффективнее действовали на культуры грамотрицательных бактерий, тогда как бомбинин был одинаково активен для всех видов микробов, что делает его наиболее перспективным.

Методами генной инженерии на основе антимикробных пептидов амфибий получены рекомбинантные пептиды, обладающие антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus* sp. и *Escherichia coli*. Антимикробные пептиды амфибий могут стать эффективным средством борьбы с госпитальными инфекциями, которые не поддаются лечению антибиотиками.

Получен также рекомбинантный бинарный вектор с геном антимикробного пептида бомбинина (bom), с помощью которого проведена агробактериальная трансформация растений табака. Присутствие гена bom в геноме растений подтверждено методом ПЦР. Экспрессия гена bom в трансгенных растениях показана по ингибированию роста фитопатогенных бактерий *Erwinia carotovora* экстрактами трансформированных растений. Трансгенные растения имели нормальный фенотип. Таким образом, впервые получены трансгенные растения с геном бомбинина, обладающие высокой антибиотической активностью по отношению к фитопатогену *Erwinia carotovora*.

Ингбиторы сериновых протеаз. В кожном секрете жерлянок *B. bombina, B. maxima, B. orientalis, B. variegate* содержатся ингибиторы сериновых протеаз (BSTI) (рис. 5.9.). Из кожного секрета хубейской жерлянки (*Bombina microdeladigitora*) (Китай, провинция Юньнань) выделены их гомологи BMSI 1 и BMSI 2 (Lu et al., 2008). Оба ингибитора состояли из 60 аминокислотных остатков, включая 10 остатков цистеина, образующих 5 дисульфидных мостиков. Дисульфидные мостики BMSI 1 локализованы в позициях Cys4-Cys38, Cys13-Cys34, Cys17-Cys30, Cys21-Cys60 и Cys40-Cys54. BMSI 1 сильно ингибировал активность трипсина и тромбина, также как и BSTI из краснобрюхой жерлянки *B. bombina*, но не действовал на химотрипсин, эластазу и бактериальный субтилизин.

Другие гомологи BSTI из *B. orientalis, B. maxima, B. variegate* ингибировали только трипсин.



Рис. 5.9. Сравнение аминокислотной последовательности ингибиторов сериновых протеаз из амфибий рода Bombina. Идентичные остатки аминокислот выделены фоном (Lu et al., 2008)

Тот факт, что ингибиторы BSTI и их гомологи BMSI 1 и BMSI 2 обнаружены только у жерлянок, а их аминокислотные последовательности демонстрируют более 70% совпадений при наличии 10 остатков цистеина, позволяет считать, что эти ингибиторы сериновых протеаз являются филогенетическими маркерами рода Bombina.

5.2.3. Семейство Чесночницы (Pelobatidae)

Семейство Чесночницы (Pelobatidae) входит в состав отряда Anura. Внешность довольно разнообразная, особенно среди видов, живущих в Восточной и Юго-Восточной Азии. Наши виды имеют довольно крупную голову, коренастое тело, относительно короткие задние конечности, отдаленно напоминая жаб. Однако у них гладкая или слегка бугорчатая кожа, не выражены околоушные железы (паротиды) и нет барабанной перепонки, а зубы на верхней челюсти имеются (на нижней нет). На задних конечностях около основания первого пальца развито по крупному внутреннему пяточному бугру. Ареал семейства состоит из трех больших частей. Чесночницы обитают в Северной Америке (1–2 рода, 6 видов), в Европе, Северо-Западной Африке, Передней Азии и на западе Казахстана (I род, 4 вида), а также в Восточной и Юго-Восточной Азии на запад до Кашмира (Гималаи). Известны не менее 90 видов, группируемых не менее чем в 8–9 родов и 2 (иногда 3–4) подсемейства: американо-европейские Pelobatinae (2–3 рода, 10 видов) и юго-восточно-азиатские Megophryinae (не менее 6 родов и 80 видов, число которых, несомненно, будет увеличено). В фауне бывшего СССР и России 2 вида рода Pelobates, относящегося к подсемейству Pelobatinae, то есть около 1% от числа видов в семействе.

Pelobates – род бесхвостых земноводных, выделяемый в одноименное монотипическое семейство (Pelobatidae). Желто-бурые или серые лягушки 6–8 см длиной, спина гладкая с темными пятнами. Нередко чесночница резко пахнет чесноком. Этих животных часто можно встретить в лесу, а определить их – по глазам. Дело в том, что только у чесночниц зрачки вертикальные – как у кошек. Они умело прячутся под землю: на пятках есть специальные ороговевшие мозоли, и ими они могут вырыть себе яму буквально за несколько минут. Из-за этого они не селятся в местах с крепкой почвой.

В род включают 4 вида:

Pelobates cultripes (Cuvier, 1829) – Иберийская чесночница, или западная чесночница (Пиренейский полуостров, кроме севера, Португалия, Испания, Северо-Восточная и Западная Франция);

Pelobates fuscus (Laurenti, 1768) – Обыкновенная чесночница, или толстоголовая травянка (Центральная и Восточная Европа, Передняя Азия);

Pelobates syriacus (Boettger, 1889) – Сирийская чесночница (Армения, Азербайджан, Болгария, Грузия, Греция, Иран, Израиль, Ливан, Македония, Румыния, Россия, Сербия, Сирия и Турция);

Pelobates varaldii (Pastuer, Bons, 1959) – Марокканская чесночница (Марокко, Испания).

***Pelobates fuscus* –** обыкновенная чесночница, или толстоголовая травянка – вид семейства чесночниц. Длина тела до 8 см, масса 6–20 г. Тело овальное, слегка приплюснутое. Конечности относительно короткие. Кожа гладкая. Отличительным признаком является вертикальный зрачок и очень большой лопатоподобный твердый желтоватый пяточный бугорок. Окраска неяркая, верх светло-серый, иногда темно-серый, с желтоватым или бурым оттенком, на этом фоне выделяются темно-оливковые, темно-коричневые или черные с красными точками пятна различной формы и размера; низ светлый (серовато-белый), с небольшой желтизной, с темными пятнами, иногда без пятен (рис. 5.10А). Многочисленные кожные железы выделяют ядовитый секрет, который имеет запах чеснока (отсюда и название)[144]. Слизь обыкновенной чесночницы ядовита для мелких животных. При попадании на слизистые оболочки человека она вызывает раздражение

Головастики чесночниц очень крупные: длина вместе с хвостом достигает 10 см и более. Иногда ее путают с обыкновенной жабой из семейства жаб, отличающейся лишь более темной окраской.

Ареал чесночницы обыкновенной находится в границах Центральной и Восточной Европы, Передней Азии. В европейской части России на севере достигает примерно до 60° с.ш. В Белоруссии чесночница – довольно обычный вид, распространенный по всей территории. Встречается почти повсеместно на территории Украины, за исключением горных районов Карпат, где они обитают в долинах и предгорьях рек, чаще всего не выше 350 м. В Крыму встречается в Карадагском заповеднике, также в восточной части Крыма (гора Опук[145]).

Предпочитает смешанные и широколиственные леса, пойменные луга, сады. Рацион: жуки, муравьи, пауки, гусеницы, черви. Кормится ночью. Чесночница обыкновенная – наземный вид, придерживается мест с легкими и рыхлыми почвами. На слегка влажном песке успевает за 2–3 минуты полностью закопаться в землю, разгребая для этого землю задними конечностями. Обычно закапывается на дневное время. На зимовку зарывается в почву на глубину не менее чем 30–50 см, либо использует иные убежища (норы грызунов, подвалы). Продолжительность зимовки до 200 суток. В условиях Восточной Европы зимовка *P. fuscus* обычно протекает при температуре их тела около 3.5°С. Достижение температуры среды пороговых значений 4–5°С в весенний период инициирует у данного вида начало нерестовых миграций. Причем они не прерываются даже достаточно часто возникающими в этот период ночными заморозками с температурой до –3°С, обычно продолжающимися в течение нескольких часов. Кроме существенного

[144] Чесночный запах этих амфибий иногда подвергается сомнению. По-видимому, следует согласиться с мнением Smith et al. (2004), что описание амфибий с применением ольфакторных характеристик страдает субъективизмом и нуждается в замене на точные инструментальные методы.

[145] Опу́к (укр. *Опук*, крымско-тат. *Opuk, Опук*) – гора высотой 183 м, расположенная на одноименном мысе, на южной оконечности Керченского полуострова, в Крыму, наивысшая точка в данной местности.

смещения календарных дат наступления отдельных событий зимовки как фазы годового цикла и ее продолжительности, у *P. fuscus* заметным изменениям оказалась подвержена глубина размещения особей данного вида в почвенном профиле. В условиях северной части Нижнего Поволжья характерно размещение особей *P. fuscus* в период зимовки на глубине 2 м и более, что, очевидно, связано со степенью промерзания легких песчаных грунтов в зимний период. Сходные особенности размещения *P. fuscus* в почвенном профиле на глубине до 2 м обнаружены также в западной части ареала. Предполагают, что при сохранении современного климатического тренда *P. fuscus* прекратят перемещение в почвенном профиле с глубины около 30 см, характерной для их размещения в течение мая-сентября (в период наземной активности), уже к середине XXI в. (Ермохин и др., 2016).

Статус в Красном списке МСОП – LC. На периферии ареала редкий и/или сокращающийся вид. Внесен в Красные книги Эстонии и Молдовы, а также ряда территорий России: Краснодарского и Пермского краев, Среднего Урала (Пермская и Свердловская области), Брянской, Вологодской, Костромской, Ленинградской, Ярославской, Ивановской областей, республик Адыгея, Дагестан, Кабардино-Балкария, Чувашия, г. Москвы. Обитает в ряде ООПТ России, Беларуси, Латвии, Литвы, Украины и Казахстана.



А



Б

Рис. 5.10. Чесночницы: А – обыкновенная чесночница *Pelobates fuscus;*
Б – сирийская чесночница *Pelobates syriacus* (Wikimedia Commons)

Pelobates syriacus – сирийская чесночница – вид семейства чесночниц с ареалом от Восточной Европы до Западной Азии. Обитает на севере Израиля, Ирака, Сирии и Ирана, в Турции, на Балканах, в юго-восточной Румынии, Азербайджане, Армении, Грузии и России (в Дагестане вдоль побережья Каспийского моря на север до г. Махачкала). Диапазон населяемых высот 0–1935 м над уровнем моря. У сирийской чесночницы большая голова с плоским верхом черепа, крупными, выпуклыми глазами и вертикальными щелевидными зрачками. Она может вырасти до 9 см. Кожа гладкая с россыпью небольших бородавок. Самец имеет большие железы на передних лапках, которые увеличиваются в сезон размножения. Передняя лапка имеет четыре пальца, а задняя – пять с глубоко отступающими перепонками между ними. Задние лапки короткие, и в конце каждой задней лапки желтоватые костные выступы, внутренний плюсневый бугорок или лопата. Цвет чесночниц очень разнообразен, чаще бывает бледно-серым с большими, зеленоватыми, неправильной формы пятнами. Сирийских чесночниц можно отличить от иберийских (*Pelobates cultripes*) по цвету бугорка, который у иберийских черный, а от обыкновенной чесночницы тем, что у них голова не выпуклая (рис. 5.10Б).

Единственным местом в России, где зарегистрирована сирийская чесночница, является дельта Самура[146]. Это низменный вид, живет главным образом в светлых лесах, кустистых и полупустынных районах, пашнях и дюнах. Она предпочитает рыхлую почву, где может использовать свои лопаты, чтобы вырыть нору, в которой она живет, но также встречается в скалистых районах и галечных глинистых почвах.

Сирийская чесночница ведет ночной образ жизни и возвращается к тому же логову каждую ночь, когда заканчивает охоту за моллюсками, пауками, насекомыми и другими небольшими членистоногими. Обычно роет себе нору сама, но иногда используются норы грызунов или щели в скале. В периоды, когда температура воздуха очень высокая, уходит в глубокую часть своей норы и может проводить в спячке середину лета. В это время у чесночниц, которые живут во влажной почве берегов реки, дела могут обстоять лучше, чем в других местах во время засухи, где может быть высокий уровень смертности.

Зиму чесночницы проводят среди корней деревьев или под камнями, иногда несколько особей прижимаются друг к другу. Размножение происходит с февраля по май в зависимости от местоположения. Канавы и застойные бассейны – любимые места для брачных игр. Несколько тысяч яиц укладываются в широкие полосы желатиновых материалов, которые могут быть 2 см толщиной и 1 м длиной. Головастики вылупляются через три дня, едят водоросли и водные сорняки и растут в течение трех-четырех месяцев, прежде чем они подвергаются превращению в молодых чесночниц. Многие из них уходят в грязь на берегу пруда, чтобы перезимовать, но некоторые могут перезимовать как головастики.

Статус в Красном списке МСОП – LC. Состояние закавказских популяций неизвестно. Как узкоареальный вид, внесена в Красные книги России, Грузии, Армении и Азербайджана. Обитает в нескольких ООПТ этих стран. Внесена в Красную книгу республики Дагестан (Россия). Имеется опыт успешной реинтродукции в Армению и Грузию особей, полученных в результате разведения в Московском зоопарке.

Химический состав и механизм действия яда. Сведения о токсических компонентах кожного секрета чесночниц фрагментарны. В начале прошлого века Gessner (1927) обнаружил, что выделения кожных желез обладают гемолитическим действием, которое полностью устраняется нагреванием до 90°С, что указывало на белковую природу гемолитического агента. Затем появились сведения о присутствии в кожном секрете 5-гидрокситиптамина (серотонина) и его дериватов. Позже Labler et al. (1968) получили от 43 экземпляров *Pelobates fuscus,* собранных в Южной Богемии (Чехословакия), ядовитый секрет путем электростимуляции амфибий при напряжении 1.2–1.5 В. Выделившийся из кожных желез секрет смывали дистиллированной водой, полученный раствор подвергали гельхроматографии на Сефадексе G-100. В результате была выделена токсичная фракция с молекулярной массой 35 кДа. Исследования лиофилизированного цельного ядовитого секрета показало, что он был высокотоксичен для мышей при внутривенном введении, а также обладал геморрагическим и гемолитическим действием. Однако авторы полагают, что влияние ядовитого секрета на систему кровообращения не могло быть ответственно за его летальный эффект.

[146] Дельта Самура – одна из крупнейших дельт России, расположена в устье реки Самур. Представляет собой уникальный физико-географический район, в котором субтропические леса подходят непосредственно к береговой линии Каспийского моря. Большая часть дельты расположена в РФ, меньшая – в Азербайджане.

5.3. ОТРЯД ХВОСТАТЫЕ (Caudata, или Urodela)

Хвостатые земноводные (Caudata, или Urodela) – один из трех современных отрядов земноводных. В русском языке большинство представителей отряда именуют или саламандрами, или тритонами. Некоторые виды освоили неотению. Есть безлегочные виды. Древнейшие хвостатые земноводные появились в Юрский период. Одним из таких саламандр был караурус из Казахстана. Хвостатые амфибии относительно примитивны. Они имеют удлиненное вальковатое тело с развитыми головным, туловищным и хвостовым отделами. Хвост в поперечном сечении круглый или сжатый с боков, иногда с кожной оторочкой в виде киля. Конечности у большинства хорошо развиты, при этом передняя и задняя пары обыкновенно одинаковой длины. У некоторых видов задних конечностей нет (сирены).

Позвонки амфицельные или опистоцельные. К туловищным позвонкам причленяются зачаточные верхние ребра. Костный череп более дифференцирован, чем у бесхвостых: лобные и теменные кости не слиты, имеются парные глазоклиновидные кости. Ключиц нет. В отличие от бесхвостых, предплечье и голень имеют типичное строение и состоят из двух костей (лучевой и локтевой, большой и малой берцовых). Кровеносная система устроена сравнительно просто. Более или менее полная перегородка в предсердии свойственна только высшим хвостатым. Сохраняются все 4 дуги аорты. Наряду с задней полой веной сохраняются и кардинальные вены. У некоторых пожизненно сохраняются жабры, чаще наружные, реже внутренние. Очень сильно развито кожное дыхание. При развитом стремечке барабанной полости и барабанной перепонки нет. У многих хвостатых пожизненно сохраняются органы боковой линии. Оплодотворение у большинства видов этого отряда внутреннее. Размножение происходит путем откладывания оплодотворенной икры, личинок или живорождением. У ряда видов наблюдается способность размножаться в личиночной стадии (неотения).

По данным сайта Amphibia Web, на август 2017 года отряд включает в себя 10 семейств, 68 родов и 704 вида.

С токсинологичесой точки зрения интерес представляют Настоящие саламандры, или Саламандровые (Salamandridae), а также представители семейства безлегочных саламандр (Plethodontidae). Настоящие саламандры распространены в Европе, на северо-западе Африки, в Малой Азии, Китае, Индии и Индокитае; в Новом Свете – от юга Канады до севера Мексики.

Саламандра во многих мифах упоминается как существо, живущее в огне или состоящее из огня. В Средневековье образ огненной саламандры был очень популярен, упоминания о ней встречаются в текстах Аристотеля и Цицерона. Алхимики считали саламандру субстанцией огня, его душой, и даже воплощением философского камня.

По данным сайта Amphibia Web, на август 2017 года семейство делится на 21 род и 116 видов.

Из других ядовитых представителей семейства Salamandridae заслуживают внимания представители рода западноамериканских тритонов (Taricha), в частности калифорнийский тритон – *Taricha torosa*, встречающийся в лесах у тихоокеанского побережья Северной Америки, а также представители рода тритоны (Triturus) – гребенчатый тритон *Triturus cristatus.*



А Б

Рис. 5.11. Хвостатые амфибии: А – саламандра обыкновенная (*Salamandra salamandra*); Б – тритон (*Taricha torosa*) (Wikimedia Commons)

Salamandra salamandra **–** обыкновенная саламандра (рис. 5.11А). Распространение: Центральная, Западная и Южная Европа; если считать подвидом *S. infraimmaculata* – до Малой Азии, Сирии, Израиля и Ливана. В бывшем СССР достоверно известно нахождение только в горах и предгорьях Украинских Карпат. Северо-восточная граница ареала проходит по северу Украинских Карпат по Львовской, Ивано-Франковской и Черновицкой областям. Хвост короче тела с головой. Кожа спины и боков черная и блестящая, с большими желтыми или желто-оранжевыми пятнами. Кожа брюха черная или коричневатая. Самки обычно крупнее самцов и имеют более короткие конечности и хвост. Клоака самца более выпуклая, чем у самки. Это различие особенно заметно в период размножения. Длина (вместе с хвостом) – 22–28 см. Короткие, но сильные лапы имеют 4 пальца на передней и 5 – на задней конечности. Выделяются большие черные глаза, позади которых расположены бобовидные ядовитые железы – паротиды. Окраска яркая: на блестяще-черном фоне разбросаны ярко-желтые пятна неправильной формы, непостоянного размера и расположения. Благодаря наличию ядовитых желез, врагов у саламандры мало. Встречается до высоты 2000 м над уровнем моря. Предпочитает лесные склоны, берега горных рек и ручьев, буреломы буковых лесов. Днем скрывается в мшистой подстилке леса, в норах, в трухлявых пнях, под камнями. Активна ночью. При высокой влажности – после дождя – покидает убежище и в дневное время. Плохо переносит высокие температуры (20–26°С), при понижении температуры до 2–4°С впадает в оцепенение. Питается мелкими беспозвоночными: дождевыми червями, слизнями, кивсяками, насекомыми. Самки рождают в воде около 50 личинок в несколько приемов на протяжении 7–10 суток. Личинки имеют длину 26–28 мм и массу 0.2 г. В августе-сентябре метаморфоз личинок заканчивается, жабры исчезают, и они переходят к наземному существованию. Статус в Красном списке МСОП – LC. Однако для Украины в целом это узкоареальный уязвимый вид с общей низкой численностью, внесенный в Красную книгу страны. Обитает в нескольких ООПТ Украинских Карпат.

Mertensiella caucasica **–** кавказская саламандра**.** Окраска черная, коричнево-черная или коричнево-оранжевая с овальными желтыми пятнами на спине и боках, расположенными в два более-менее правильных ряда. Брюхо коричневатое. Самцы отличаются от самок наличием зубцевидного выроста на дорсальной поверхности основания хвоста, а также брачными мозолями на передних конечно-

стях, наиболее выраженными в брачный период. Взрослые способны к аутотомии и регенерации хвоста. Длина (вместе с хвостом) – 130–183 мм. Распространение: Западная Грузия и прилежащие части Турции. В плиоцене формы, близкие к *M. caucaisca*, были распространены в Европе гораздо шире; возможно эволюционная линия, существующая на Кавказе – миоценовый реликт. В Грузии населяет западные отроги Триалетского хребта, Месхетинский и Лазистанский хребты. Диапазон высот 50–2000 м над уровнем моря. Обитает, в основном, в буковых (*Fagus orientalis*), хвойных (*Abies nordmanniana и Picea orientalis*) и смешанных лесах (эти деревья плюс дуб, граб, ольха, лавр и т.д.), в субальпийском поясе и на альпийских лугах. Избегает крупных рек и населяет, в основном, притоки рек 2-го – 4-го порядков, обычно не шире 1–1.5 м и около 20–30 см в глубину (весной). Одна из основных угроз популяциям – изменение биотопа. Разрушение лесов (рубка деревьев), трелевка леса по ручьям и разрушение биотопов скотом вызывают сокращение популяций. В целом вид избегает соседства человека, популяции обычно не встречаются в антропогенных ландшафтах. Редкий вид как на глобальном, так и на локальном уровне, внесенный в Красную книгу Грузии и Красный список МСОП: категория VU B2ab (ii,iii)). Обитает в нескольких ООПТ Грузии.

Triturus cristatus – гребенчатый тритон (рис. 5.11Б). Ареал гребенчатого тритона захватывает Великобританию (исключая Ирландию), большую часть Европы – север Франции и Швейцарии, Германию, Польшу, Белоруссию, большую часть территории Украины, северо-западные области России до Урала, южная граница проходит вдоль Альп, через Румынию и Молдавию вдоль побережья Черного моря. С севера ареал ограничен южной частью Швеции и Финляндии. Свое название данный вид тритонов получил благодаря высокому гребню вдоль спины и хвоста, который появляется у самцов в брачный период. Высота гребня может достигать 1.5 см, в районе основания хвоста гребень имеет четко выраженный перешеек. Часть гребня, проходящая от основания головы до начала хвоста, имеет ярко выраженные зубцы, оставшаяся хвостовая часть гребня более ровная. В обычное время гребень у самцов малозаметен. Самцы гребенчатого тритона достигают 18 см в длину, размеры самок немного меньше – от 11 до 20 см максимум. Размножаются в воде. Сверху и с боков гребенчатые тритоны окрашены в темно-коричневый цвет и покрыты темными пятнами, отчего кажутся практически черными. В нижней части бока тритона покрыты мелкими белыми точками, более заметными у самцов в период размножения. Самки окрашены скромно, их расцветка светлее, гребень отсутствует. На спинке у самки заметна желтая продольная линия. Брюшко гребенчатого тритона желтое или оранжевое, покрыто крупными черными пятнами, узор индивидуален для каждого тритона. Вдоль хвоста проходит серебристо-серая полоса. Кожа грубая, шероховатая, на брюшке гладкая. Отличить самца от самки можно по наличию зубчатого гребня во время брачного сезона. Продолжительность жизни гребенчатого тритона может достигать 27 лет. Вид преимущественно распространен в лесной местности хвойного, лиственного или смешанного типа, также встречается в парках и садах, на лугах. Для размножения выбирает мелкие водоемы с чистой водой, обычно встречается в более глубоких водоемах, чем обыкновенный тритон. Начиная с 1940-х годов, в Европе популяция гребенчатых тритонов уменьшалась из-за уничтожения их мест обитания.

Статус в Красном списке МСОП – LC. В целом вид не находится в опасности, хотя периферийные популяции нуждаются в охране. Внесен в Красные книги Латвии, Литвы, Эстонии и ряда регионов России: Архангельской, Брянской, Вологодской, Ивановской, Курской, Ленинградской, Липецкой, Московской, Свердловской, Тамбовской, Тверской, Челябинской, Ульяновской областей, городов Москва и С.-Петербург, республик Башкортостан, Карелия, Татарстан и Чувашия. Обитает во многих ООПТ.

Строение ядовитого аппарата. Ядовитые железы имеют альвеолярное строение, типичное для амфибий (рис. 5.12). Каждая альвеола имеет выходное отверстие наружу, закрытое эпителиальной пробкой. В железе содержится 20–30 альвеол. Стенки альвеол состоят из секреторного эпителия. В процессе деления секреторных клеток дочерние клетки вытесняются в просвет железы и там распадаются, образуя вязкий белый секрет, имеющий специфический запах миндаля или чеснока. Накапливающийся секрет тормозит деление секреторного эпителия, но после опорожнения железы секреция возобновляется вновь. Снаружи железа окружена эластичной соединительной тканью, но лишена собственных мышечных элементов. При сокращении мышц головы и шеи и натяжении кожи повышается давление в паротидах, эпителиальная пробка выталкивается и секрет изливается наружу.

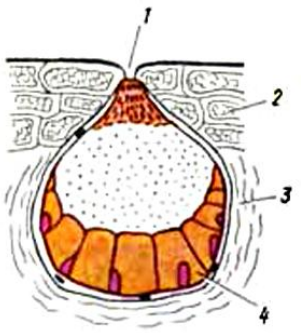


Рис. 5.12. Схема строения ядовитой железы амфибий: 1 – слизистая пробка; 2 – эпидермис; 3 – мышечный слой; 4 – железистая клетка

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 pH ~ 8, является беловатой клейкой жидкостью, которая быстро застывает на воздухе, превращаясь в хрупкие пластины. Во избежание попадания яда на слизистые оболочки глаз, носа и рта рекомендуется надевать защитные очки и марлевые маски. Можно получить ядовитый секрет и с помощью электрической стимуляции железы. Для этого через ванночку с дистиллированной водой, куда помещают предварительно обмытую саламандру, пропускают электрический ток напряжением 20–25 В в течение 5–10 с. Эту операцию повторяют 2–3 раза с интервалом в несколько секунд. Полученный секрет высушивают в темноте над $CaCl_2$. В высушенном виде он не теряет своих свойств годами. Электрическое «доение» является более щадящим по сравнению с механическим, так как после него наполнение железы наблюдается уже через 5 суток, тогда как при механическом – через 14 суток.

Картина отравления. Для человека яд саламандры не представляет опасности, кроме специальных случаев (получение яда и др.). У животных, отравленных ядом саламандры, наблюдаются беспокойство, мидриаз, развитие периодических судорожных припадков. Под действием яда у животных прогрессивно ослабевают рефлексы, вплоть до полного исчезновения, дыхание становится слабым, наблюдаются сердечные аритмии. В терминальной фазе наступают параличи, особенно задних конечностей. Как правило, смерть наступает в течение 5 ч от остановки дыхания. При вскрытии отмечаются кровоизлияния в легких, сердце, мозге.

Химический состав и механизм действия яда. Токсические свойства кожного секрета саламандр (Salamandridae) известны с далекой древности, о них упоминал еще Плиний младший. Habermehl (1968) указывает, что одно из первых экспериментальных исследований яда саламандр (1768 г.) принадлежит врачу Laurentius, а в 1866 г. S. Zalesky установил, что активное начало яда является алкалоидом и назвал его самандарин. Позднее O. Gessner в серии работ (1926–1937 гг.) показал действие яда саламандры на ЦНС. Кроме самандарина в кожном секрете саламандр обнаружены минорные алкалоиды: *самандарон*, *О-ацетилсамандарин*, *самандаридин*, *циклонеосамандарон* и др. (рис. 5.13), а также *серотонин* и *гемолитические белки* (Michl, Keiser, 1963; Habermehl, 1968; Shimizu, 1976; Daly et al., 2005; Mebs, Pogoda, 2005 и др.).

Характерной чертой строения алкалоидов яда саламандры является наличие семичленного азепинового гетероцикла и оксазолидинового кольца (рис. 5.13). Яд обладает нейротоксическим, сердечно-сосудистым и бактерицидным действием. Токсичность цельного яда (DL_{50}) для мышей 20–30 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Самандарин активнее цельного яда, его DL_{50} составляет 19 мг/кг для лягушек, 3.4 мг/кг для мышей и 1 мг/кг для кроликов. Саламандры, помещенные в аквариум с гуппи или карпами, вызывают их гибель. У европейских саламандр существуют видовые различия в представленности основного токсического компонента. Так, у *Salamandra s. teaniata* основным алкалоидом является самандарин, тогда как у *Salamandra s. maculosa* – самандарон (Mebs, Pogoda, 2005). Прыткая ящерица, укусившая саламандру в область паротид, погибает через 30 с, а обыкновенная гадюка – через 4 мин.

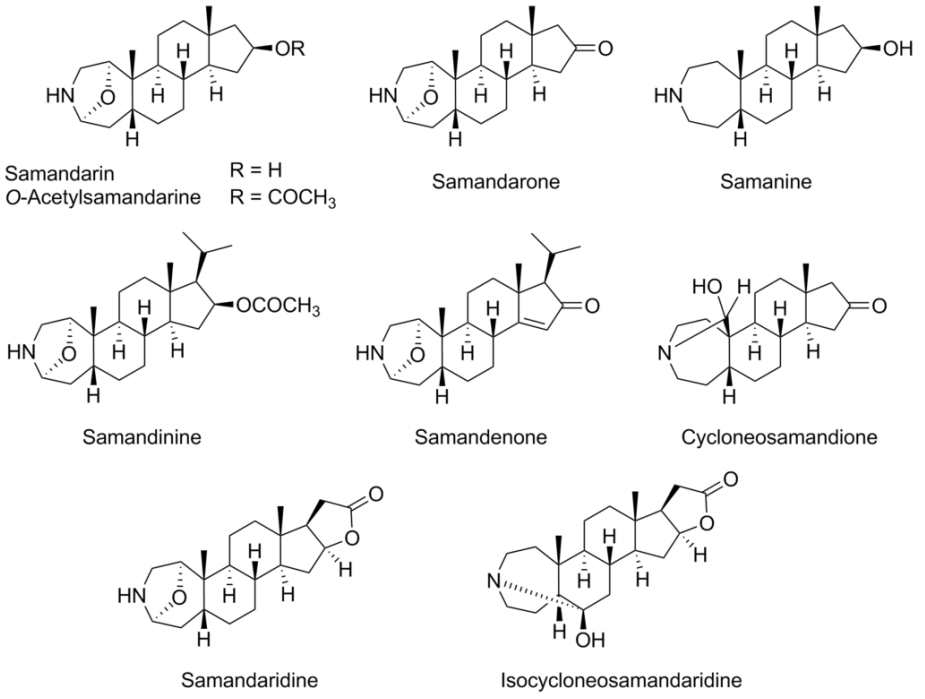


Рис. 5.13. Алкалоиды яда саламандры (Daly et al., 2005)

Яд очень активно всасывается через неповрежденные слизистые покровы и при таком способе введения вызывает гибель летучих мышей, крыс, морских свинок, кошек, собак. Судорожный синдром, характерный для яда саламандры, эффективно предупреждается и снимается препаратами бензодиазепинового ряда (седуксен и др.). Этот факт в сочетании с наличием в алкалоидах яда азепинового гетероцикла позволяет предположить, что яд является источником природных лигандов бензодиазепиновых рецепторов ЦНС позвоночных животных (Гелашвили и др., 1986; 1987). Наблюдаемое при отравлении самандарином и цельным ядом повышение АД может быть связано с прямым воздействием на сосудодвигательный центр. Самандарин обладает также местноанестезирующим действием. Наконец, следует отметить выраженную антимикробную и фунгицидную активность цельного яда и его алкалоидов, среди которых наиболее активен самандарон. По некоторым данным, яд обладает бактериостатическим действием по отношению к патогенным микроорганизмам: золотистому стафилококку, палочке сибирской язвы и холерному вибриону.

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 при подкожном введении составляют для лягушки 19, мыши – 3.4, кролика – 1. Как уже упоминалось, содержание в неволе дендробатид, используемых колумбийскими индейцами для приготовления отравленных стрел, приводит к потере токсичности. Однако огненные саламандры, содержащиеся и выращенные в неволе, оставались ядовитыми.

Отравление ядом саламандр вызывает развитие характерных симптомов: беспокойства, появления эпилептиформных судорог, мидриаза (Гелашвили и др., 1986). 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 отмечаются 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. 5.14). Наблюдаемое при отравлении самандарином повышение АД может быть связано с его прямым воздействием на сосудодвигательный центр. Самандарин обладает также сильным местным анестезирующим действием.

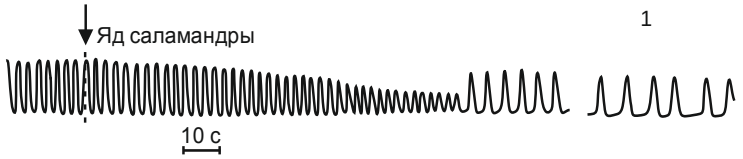


Рис. 5.14. Действие яда саламандры *Salamandra salamandra* на изолированное сердце лягушки (Крылов, Ошевенский, 1984): стрелкой отмечен момент добавления яда ($5 \cdot 10^{-4}$ г/мл); 1 – через 5 мин

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, грибков, но не эффективен по отношению к *Staphylococcus aureus.*

Гребенчатый тритон (*Triturus cristatus***)** имеет кожные железы, выделяющие секрет, защищающий его от хищников и обладающий антимикробным действием. Секрет оказывает цитотоксическое действие и вызывает гемолиз. Предварительные исследования показали, что гемолитическая активность связана с белковой фракцией с M_r 45 кДа. В последующем Jassi и Kunz (1978) сообщили о выделении из кожного секрета тритона с помощью ионообменной хроматографии олигомерного белка с M_r 160 кДа, состоящего из двух компонентов с M_r 40 и 50 кДа. В течение 2 месяцев взрослый тритон (массой 10 г) может продуцировать до 250 мг (сухой вес) яда, в составе которого содержится около 135 мг неизвестных белков и 45 мг токсического белка. После выделения и очистки этот токсин проявляет те же свойства, что и цельный яд. Токсин вызывает повреждение клеток и судороги при подкожной инъекции белым мышам. Токсин полностью инактивируется протеолитической обработкой (трипсином) или теплом. При пероральном введении в желудок не оказывает токсического воздействия. Эти данные указывают на белковую природу токсина. Хроматографическая очистка токсической фракции приводит к значительному увеличению ее токсичности для белых мышей: неочищенный яд имел DL_{50} 4.5 мг/ кг, тогда как DL_{50} очищенного на DEAE-Sephadex токсина составила 2.5 мг/ кг.

Практическое значение. Яд саламандр может представить интерес как источник нейротропных алкалоидов и соединений с бактерицидным и фунгицидным действием.

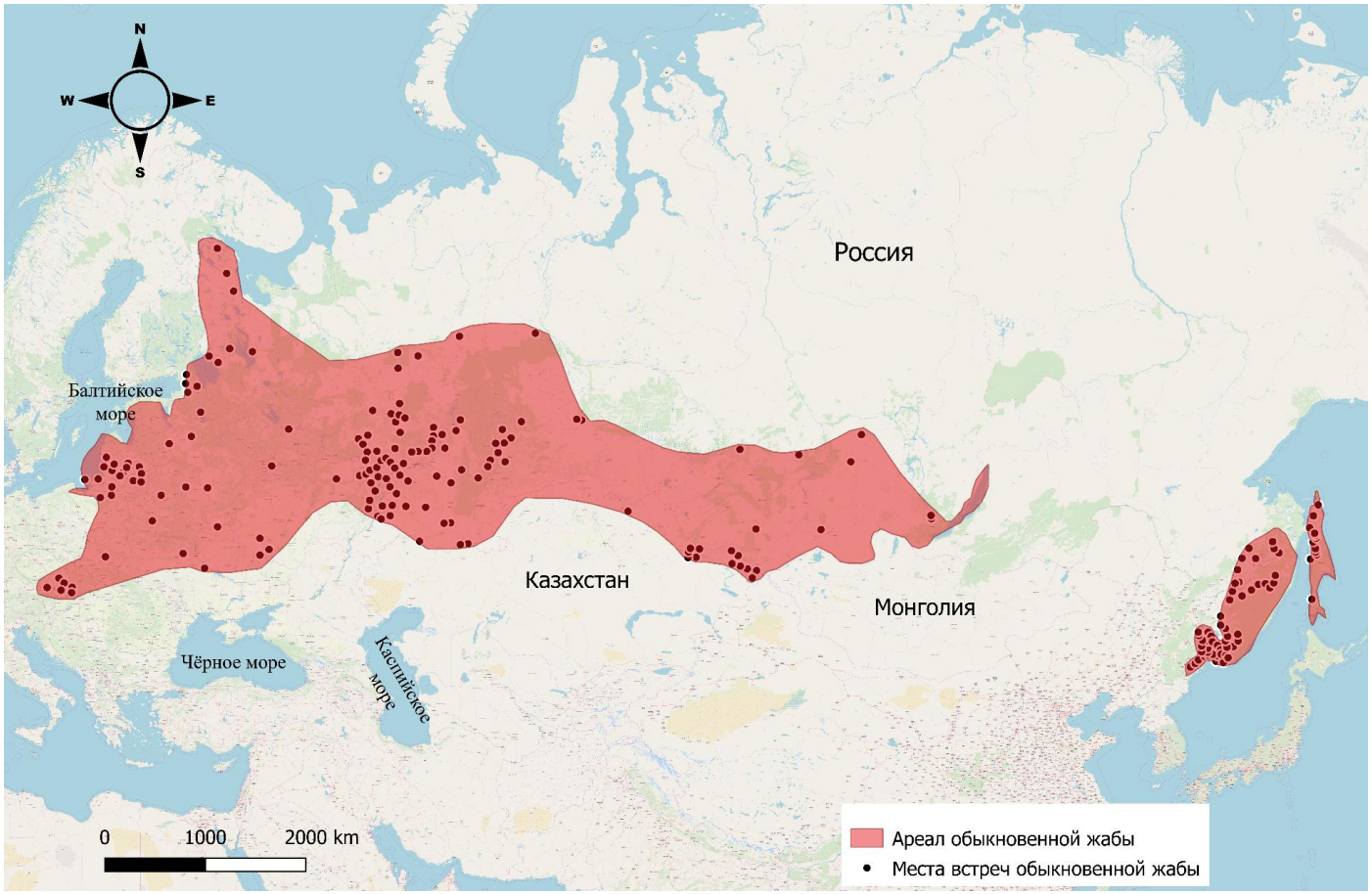
* * *

При сравнительно-токсинологическом 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, кишечнополостных. У амфибий, кроме того, кожа играет важную 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.

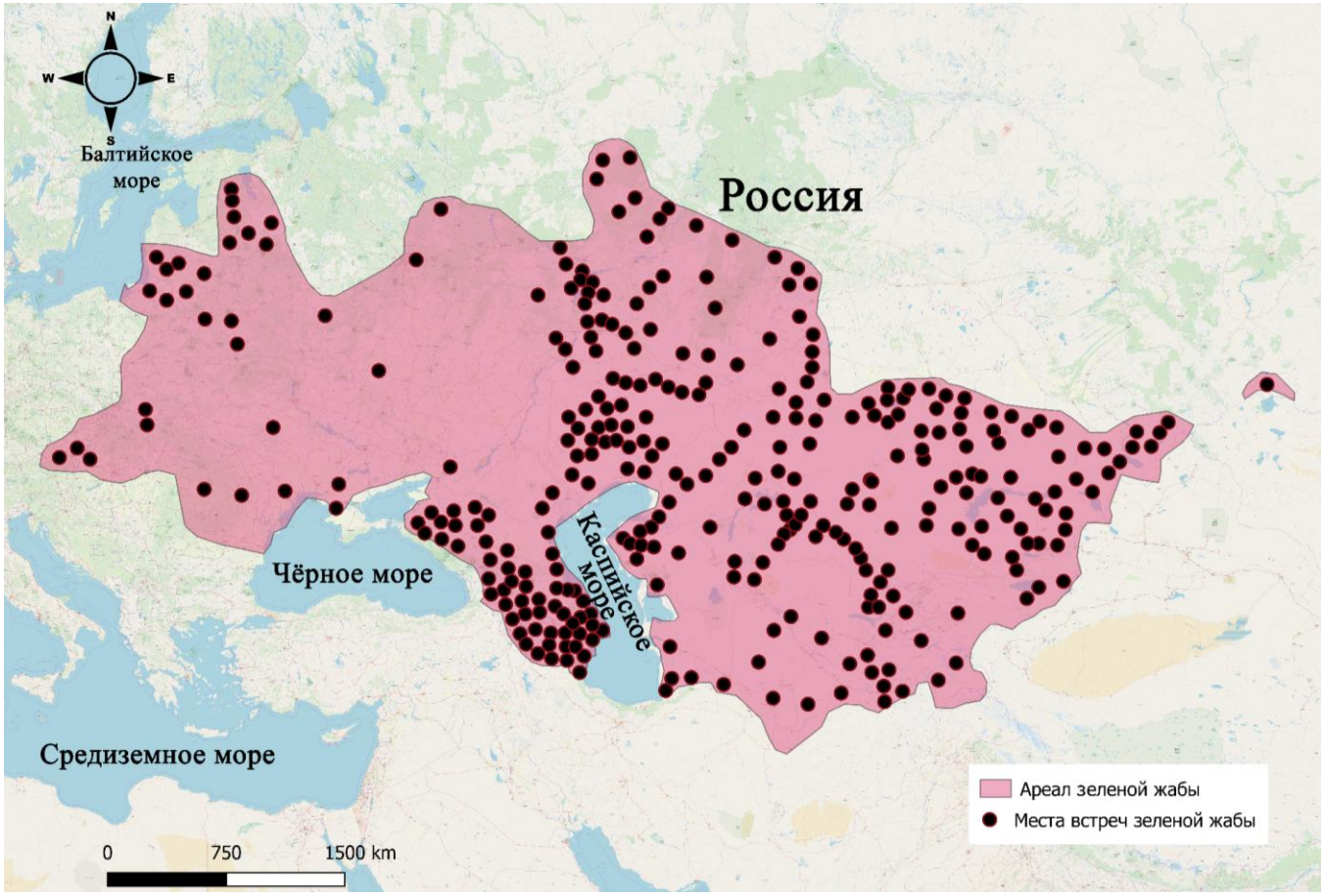
Защитные функции кожных желез амфибий не вызывают сомнений. По-видимому, специализация кожных слизистых желез привела к возникновению

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.

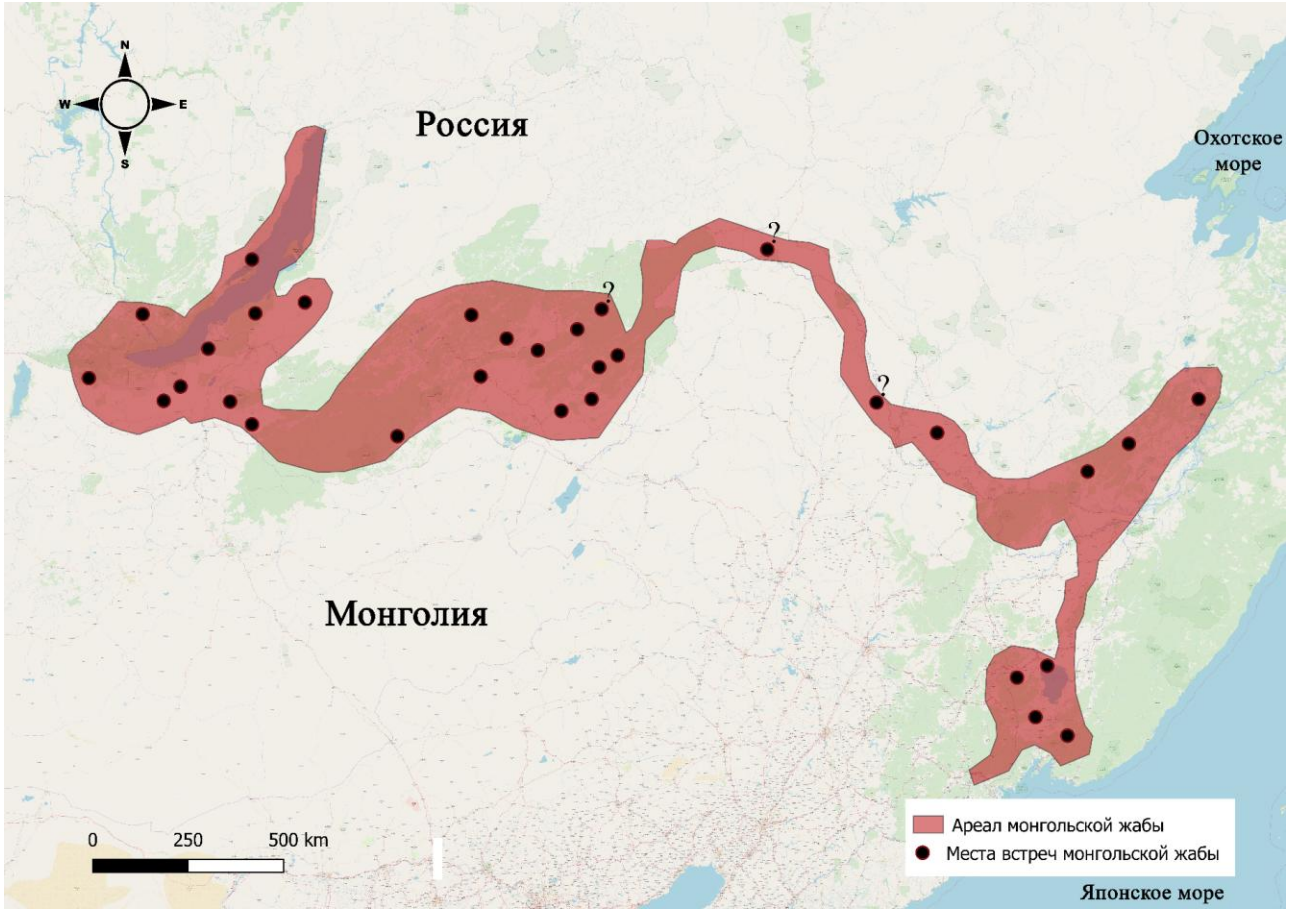
Обращает на себя внимание тот факт, что редукция ранящего аппарата ядовитых желез неизбежно отражается на химической природе секретируемых ими ядов. Так, у амфибий на первый план выступают токсические алкалоиды и стероиды, не разрушающиеся в организме хищника пищеварительными ферментами при парентеральном 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 или 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.



Карта 1. Ареал и места встреч обыкновенной жабы *Bufo bufo*



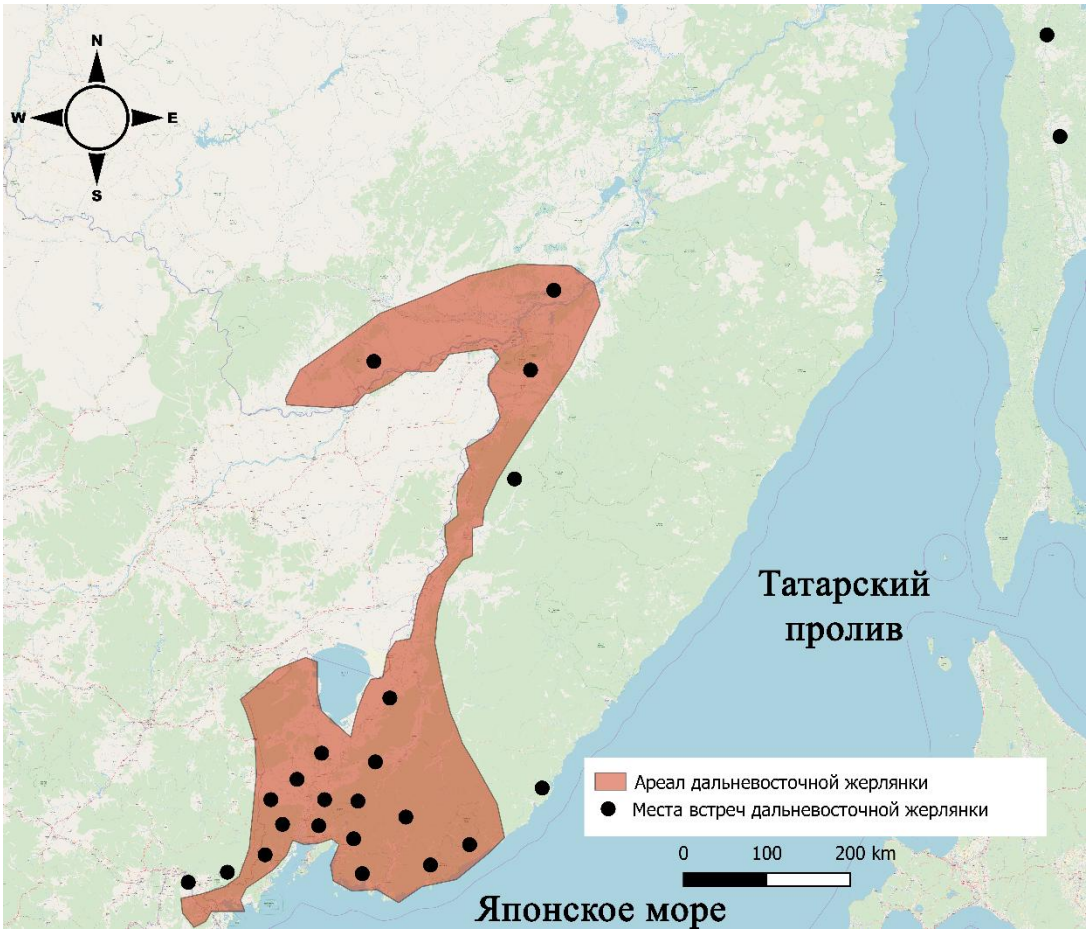
Карта 2. Ареал и места встреч зеленой жабы *Bufo viridis*



Карта 3. Ареал и места встреч монгольской жабы *Bufo raddei*

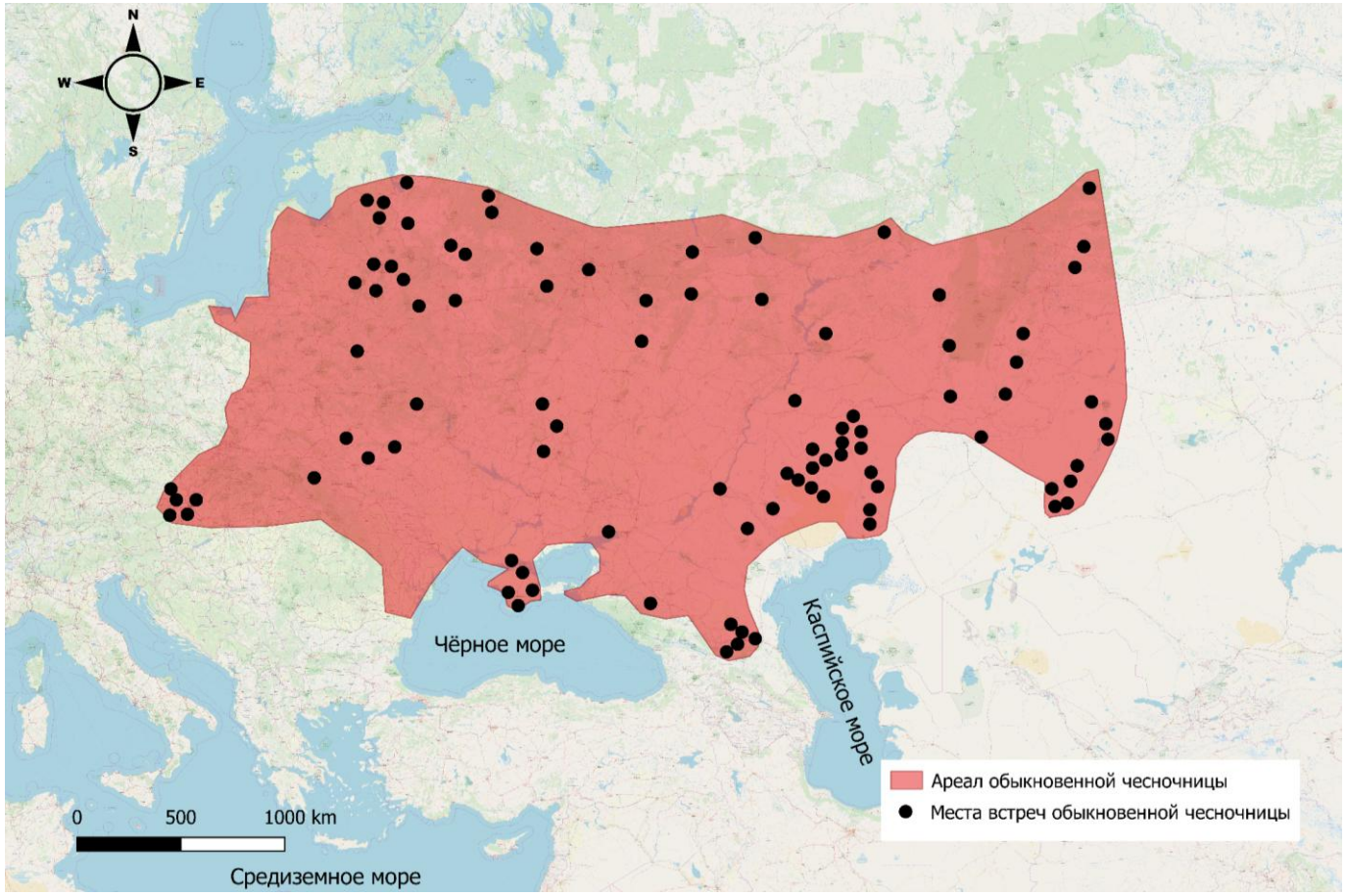


А

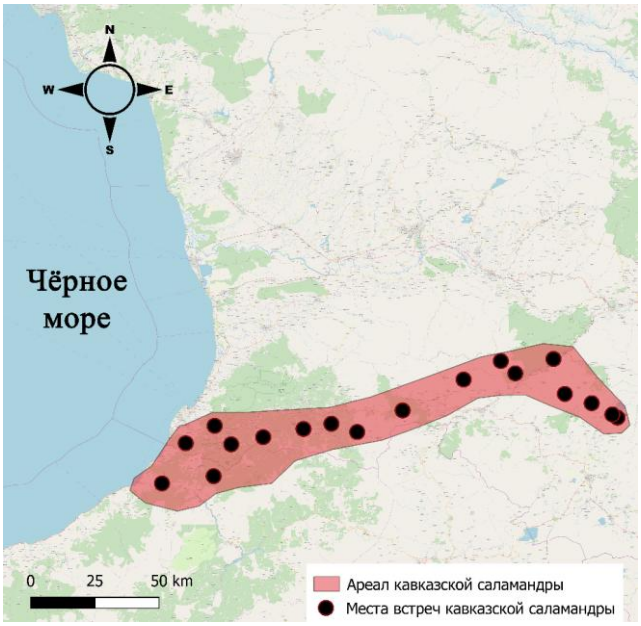


Б

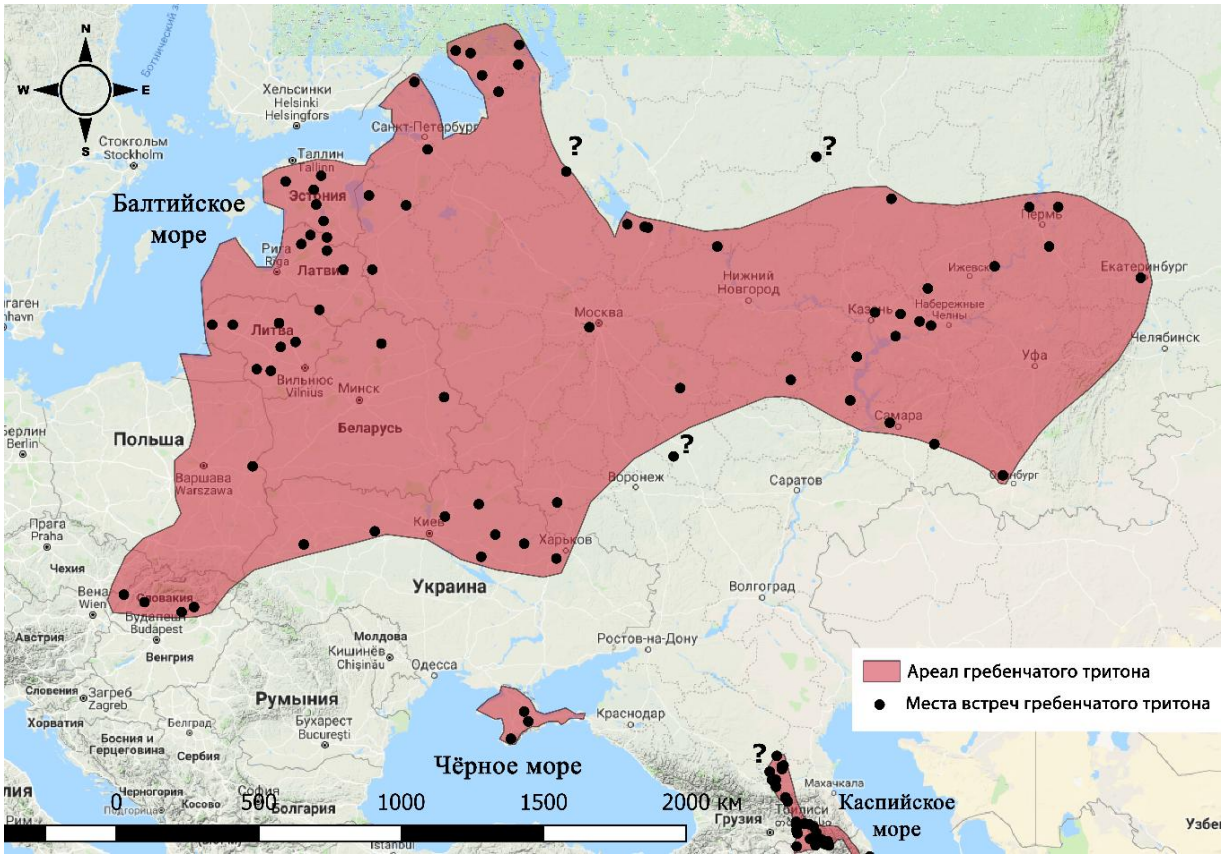
Карта 4. Ареал и места встреч: А – краснобрюхой жерлянки *Bombina bombina*;
Б – дальневосточной жерлянки *Bombina orientalis*



Карта 5. Ареал и места встреч обыкновенной чесночницы *Pelobates fuscus*



А

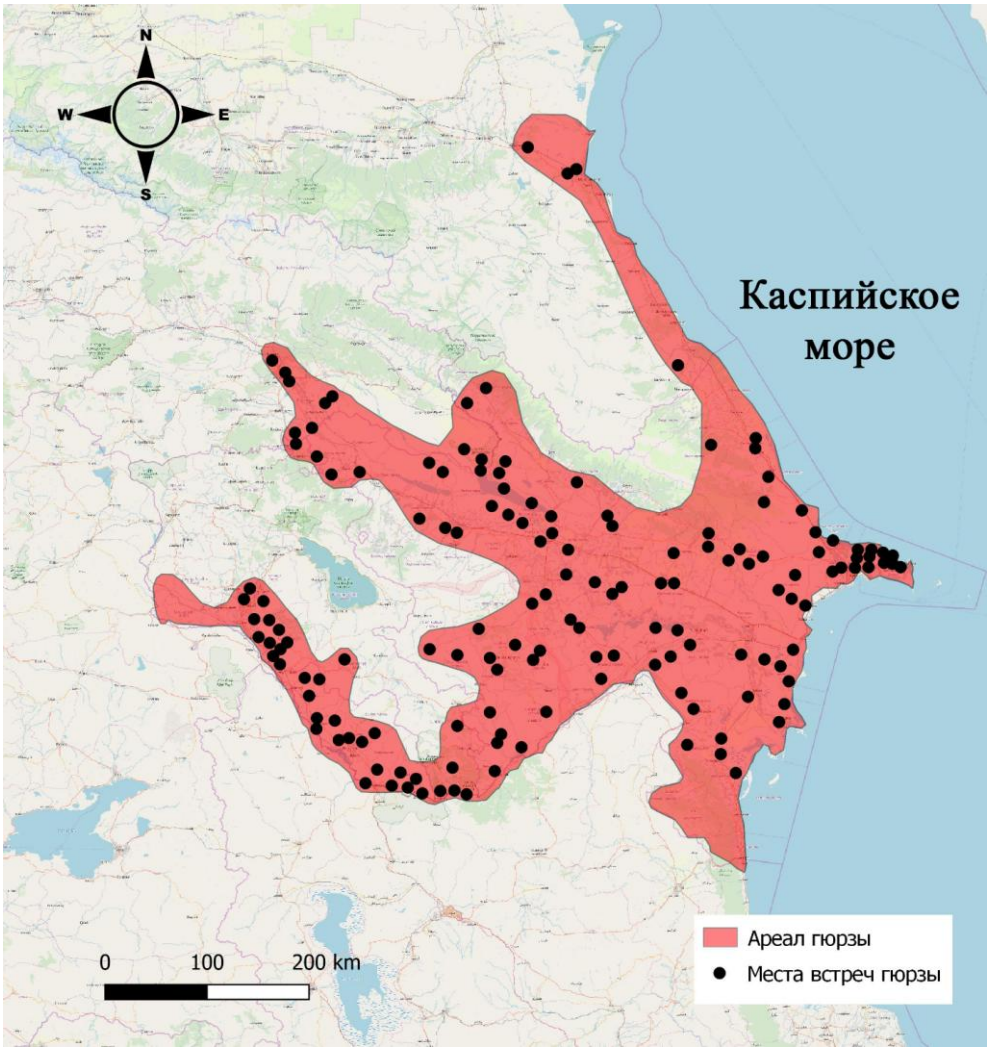


Б

Карта 6. Ареал и места встреч: А – кавказской саламандры *Mertensiella caucasica*;
Б – гребенчатого тритона *Triturus cristatus*



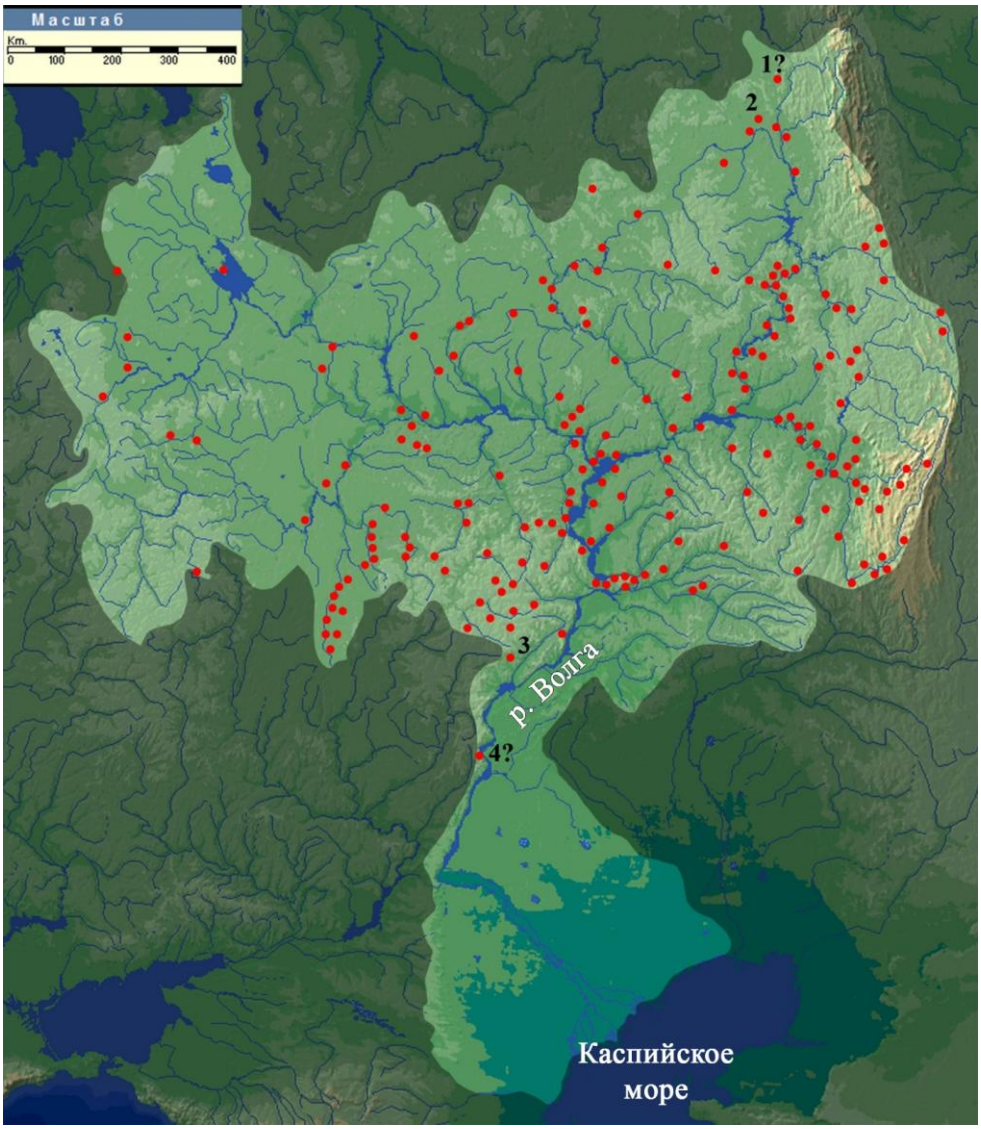
Карта 7. Ареал и места встреч среднеазиатской кобры *Naja oxiana*



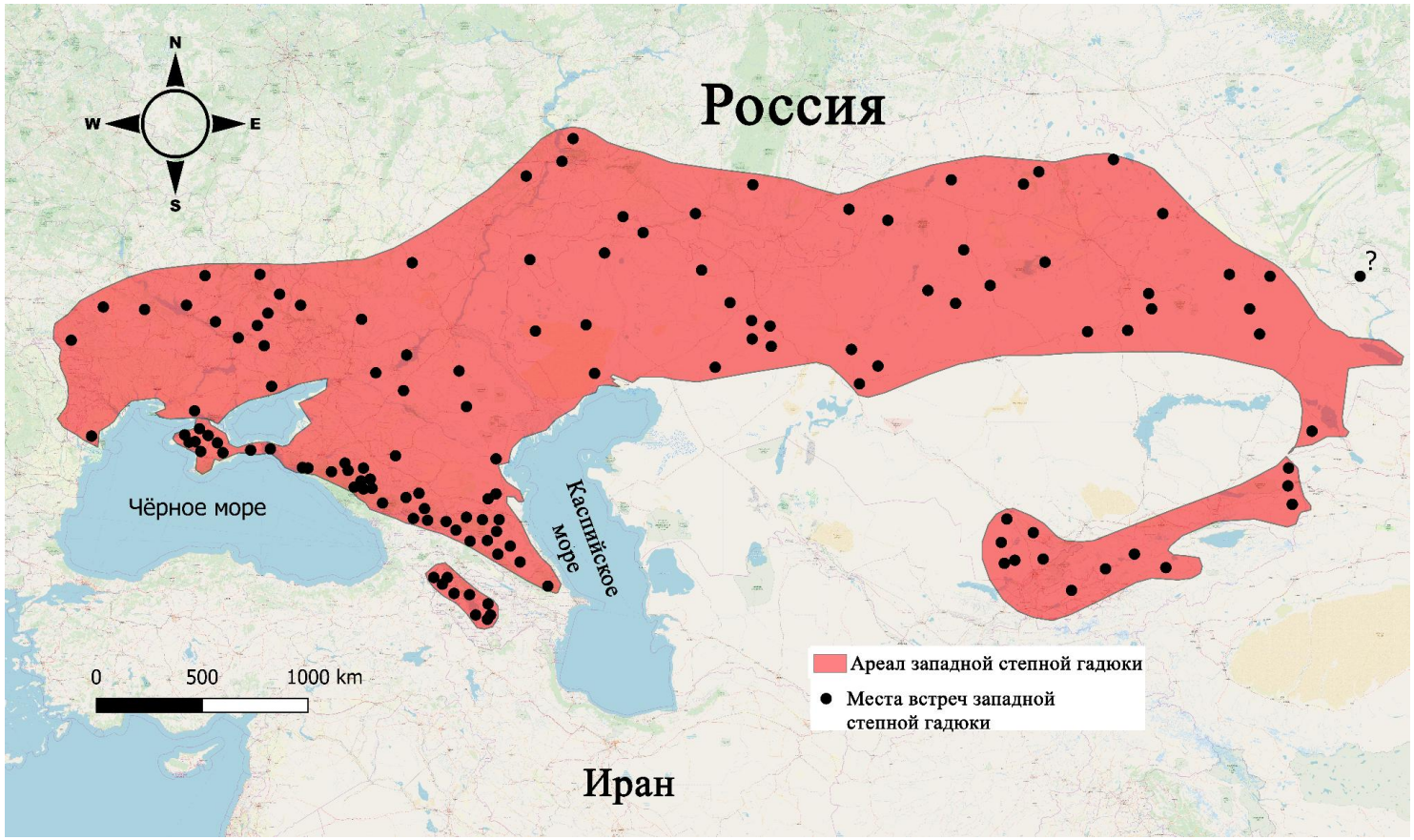
Карта 8. Ареал и места встреч гюрзы *Macrovipera lebetina*



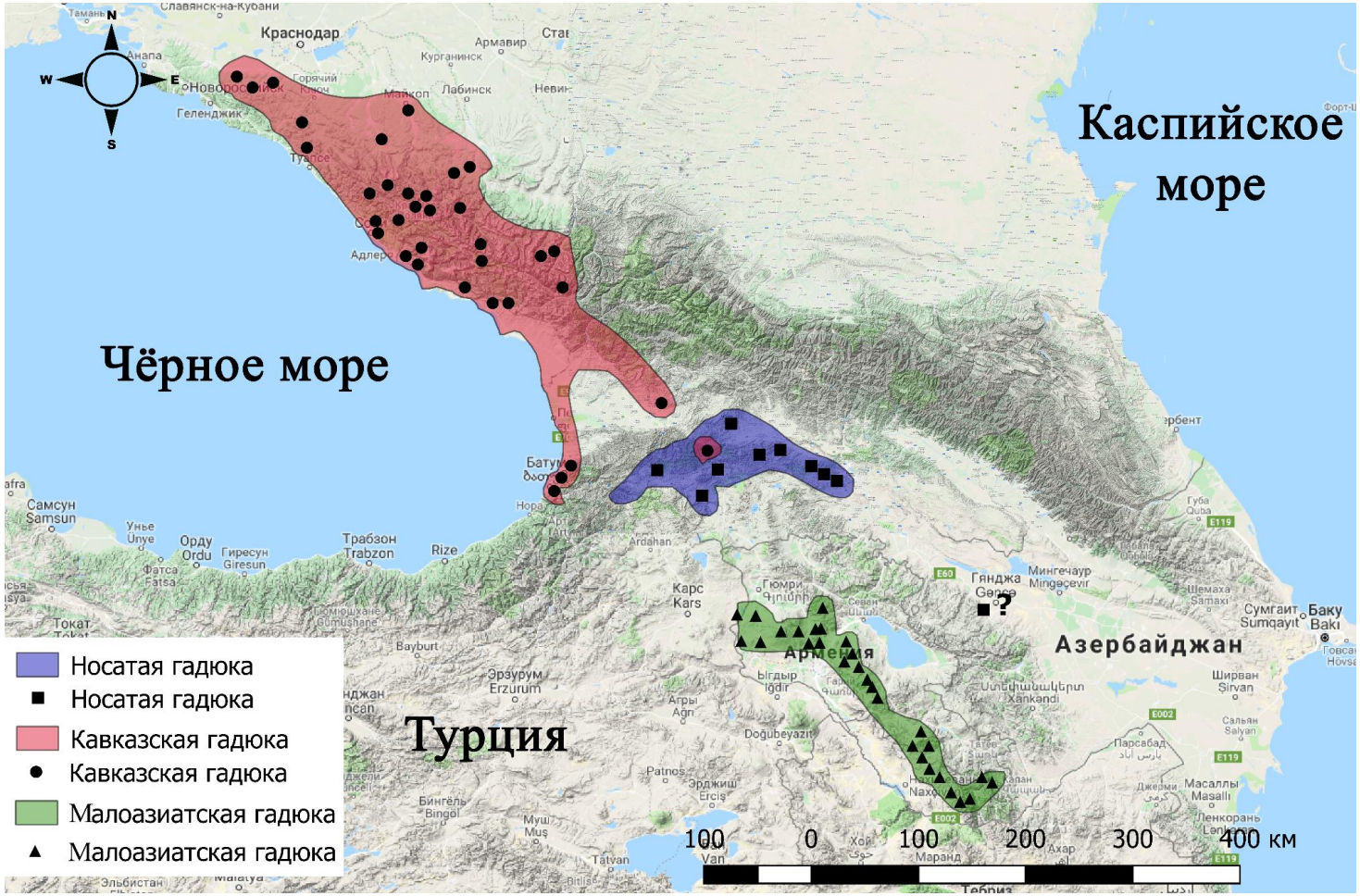
Карта 9. Ареал и места встреч гадюки обыкновенной *Vipera berus*



Карта 10. Места находок гадюки обыкновенной *Vipera (Pelias) berus*
в пределах Волжского бассейна (Бакиев и др., 2015)



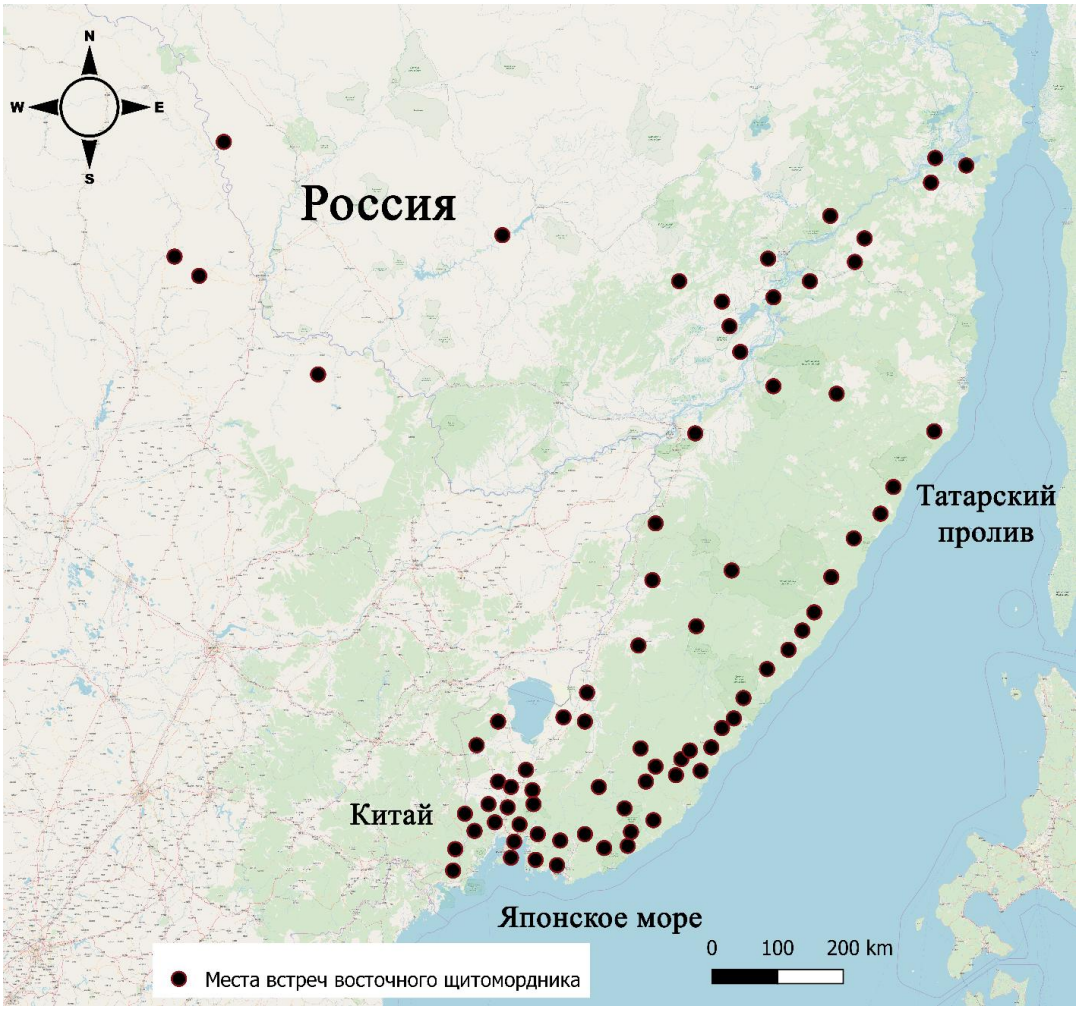
Карта 11. Ареал и места встреч западной степной гадюки *Vipera ursinii*



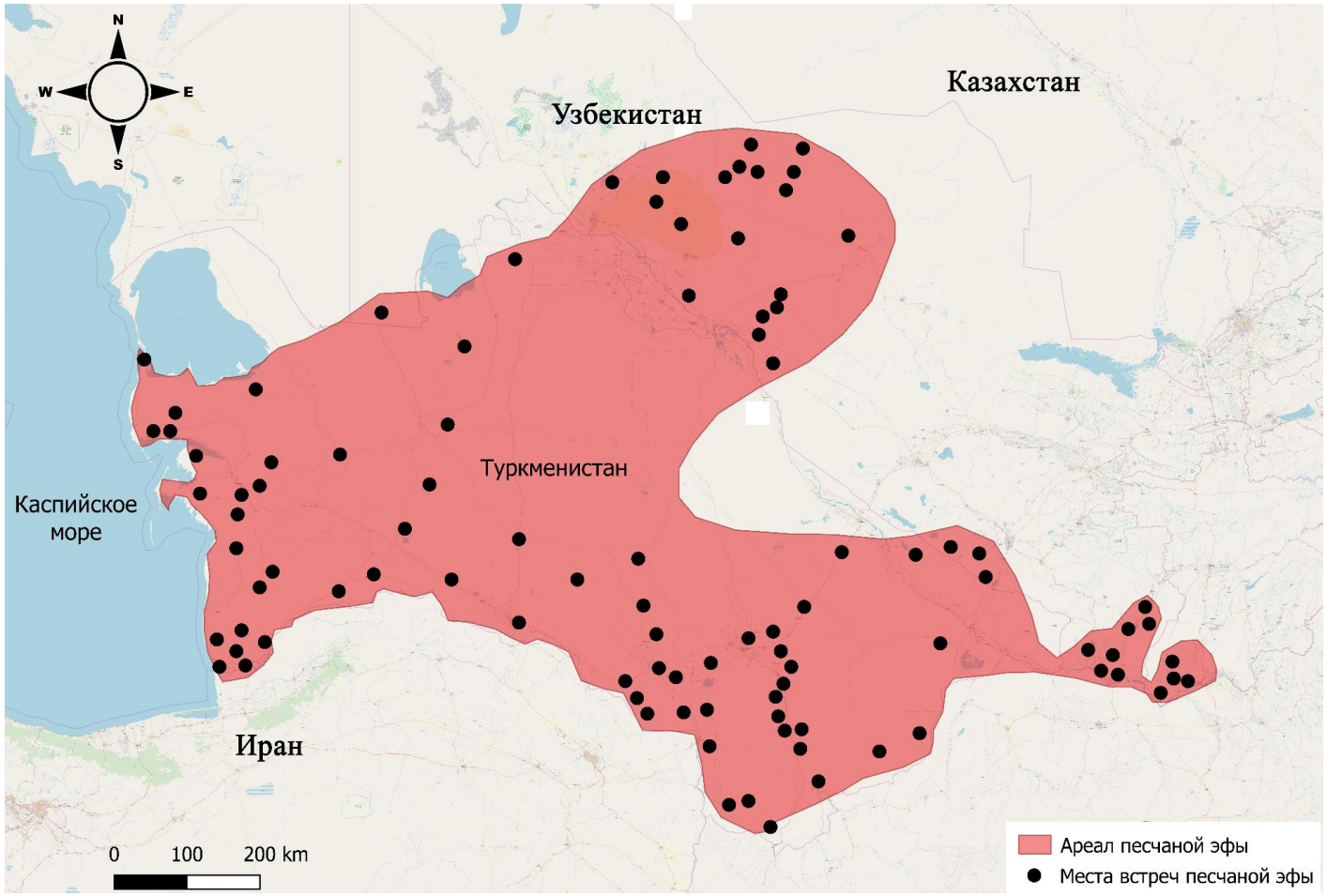
Карта 12. Ареал и места встреч носатой гадюки *Vipera ammodytes*, кавказской гадюки *Vipera kaznakovi* и малоазиатской гадюки *Vipera xanthina*



Карта 13. Ареал и места встреч обыкновенного щитомордника *Gloydius halys*



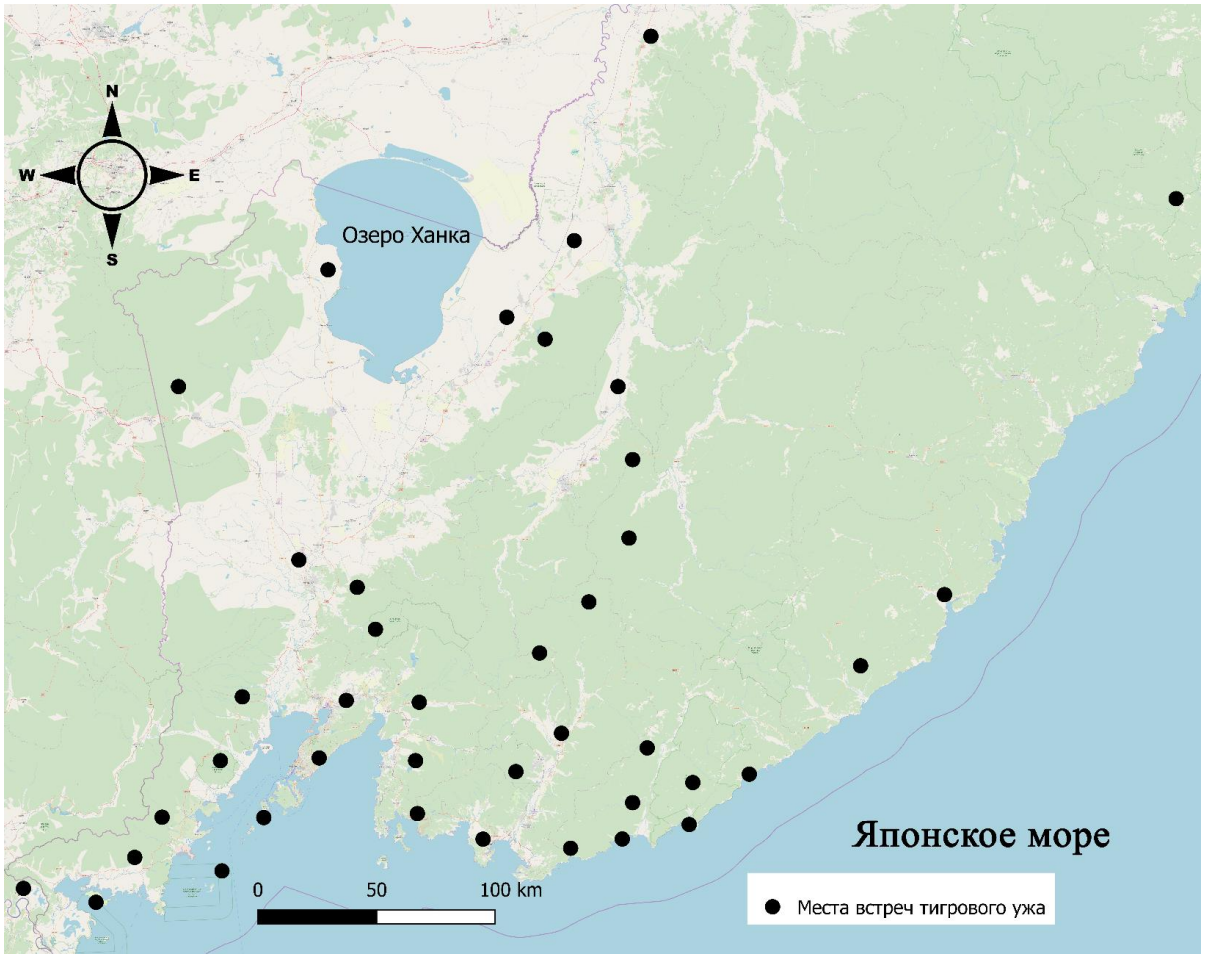
Карта 14. Места встреч восточного щитомордника *Gloydius blomhoffii*



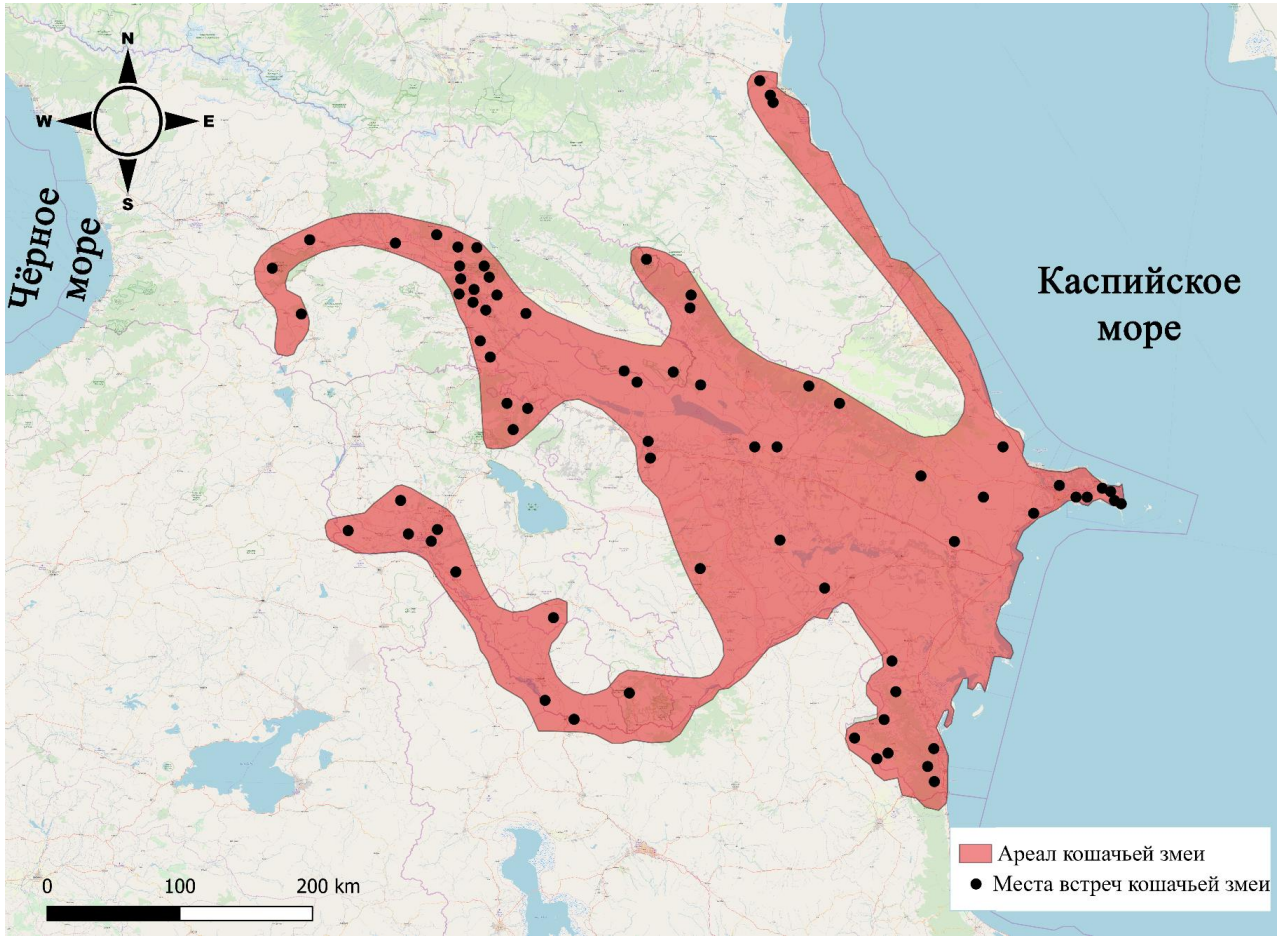
Карта 15. Ареал и места встреч песчаной эфы *Echis carinatus*



Карта 16. Ареал и места встреч бойги *Boiga trigonata*



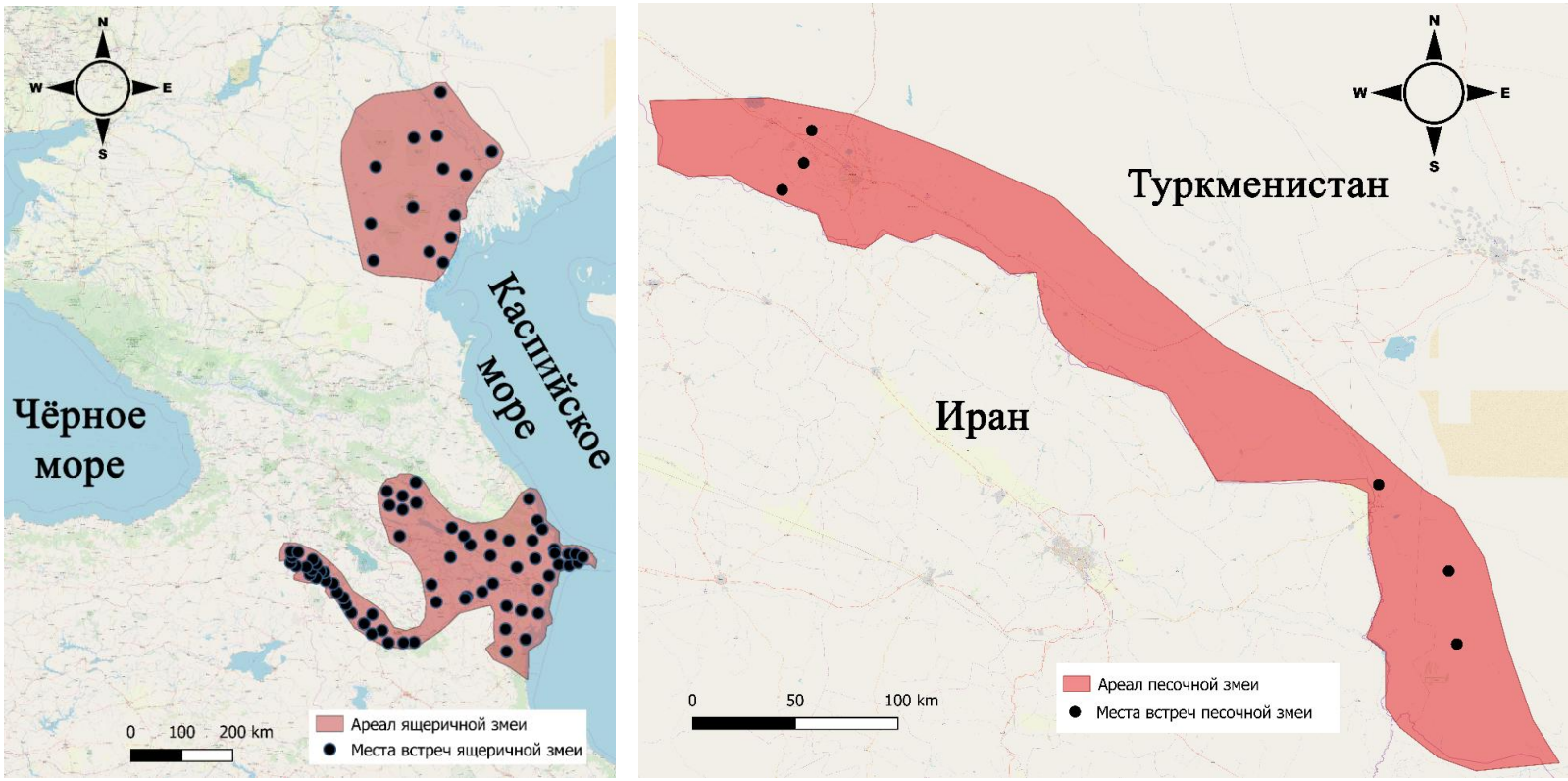
Карта 17. Места встреч тигрового ужа *Rhabdophis tigrinus*



Карта 18. Ареал и места встреч кошачьей змеи *Elescopus fallax*



Карта 19. Ареал и места встреч эскулапова полоза *Zamenis longissimus*



А Б

Карта 20. Ареал и места встреч: А – ящеричной змеи *Malpolon monspessulanus*; Б – песочной змеи *Psammophis schokari*



Карта 21. Ареал и места встреч стрелы-змеи *Psammophis lineolatus*



Карта 22. Ареал и места встреч серого варана *Varanus griseus*

Глава 6

ЯДОВИТЫЕ РЕПТИЛИИ

6.1. ТОКСИНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕПТИЛИЙ

Пресмыкающиеся, или рептилии (Reptilia) – класс (по традиционной классификации) или парафилетическая группа (по кладистической классификации) преимущественно наземных позвоночных животных – современных черепах, крокодилов, клювоголовых, амфисбен, ящериц и змей.

В XVIII–XIX веках пресмыкающиеся вместе с амфибиями объединялись в группу Гады – холоднокровные наземные позвоночные. В мире известны около 9400 видов пресмыкающихся, на территории России обитает 72 вида.

Пресмыкающиеся – первый класс настоящих наземных позвоночных, который вместе с птицами и млекопитающими образует группу амниот – высших позвоночных. В отличие от низших позвоночных, или анамний (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. Современные рептилии представляют собой лишь разрозненные остатки богатого и разнообразного мира пресмыкающихся, населявших в мезозойскую эру не только всю сушу, но и все моря земного шара. В мезозое происходит формирование всех групп пресмыкающихся. Последняя группа – змеи – сформировалась в меловом периоде. В конце мезозоя пресмыкающиеся были вытеснены более прогрессивными позвоночными – птицами и млекопитающими – и вымерли, за исключением четырех групп, доживших до нашего времени. К ним относятся отряды Клювоголовые (Rhynchocephalia), Крокодилы (Crocodilia), Черепахи (Testudines) и надотряд Чешуйчатые (Squamata).

Наиболее известен своими ядовитыми представителями надотряд Чешуйчатые (Squamata), который включает самое большое видовое разнообразие современных пресмыкающихся.

Как следует из русского названия этих пресмыкающихся, их туловище покрыто роговыми чешуями, щитками, зернышками или бугорками. Квадратная кость сочленена с черепной коробкой обычно подвижно. Из височных дуг сохраняется только одна верхняя, или же отсутствует также и она. Крыловидные кости не сочленяются с сошником. Поперечная кость обычно имеется. Зубы прикрепляются к верхней или внутренней поверхности челюстей. Пояс передних конечностей, если он имеется, расположен под ребрами. Позвонки амфицельные или процельные. Крестцовых позвонков, если они выражены, два-три. Ребра с одной головкой. Брюшные ребра отсутствуют или рудиментарные. Теменное отверстие имеется или отсутствует. Орган Якобсона обычно хорошо развит. Копулятивный орган парный. Клоакальная щель поперечная.

Надотряд объединяет отряды:

- ящерицы (Sauria),
- змеи (Serpentes**)**
- амфисбены (Amphisbaenia),

из которых в фауне Северной Евразии представлены только два первых отряда.

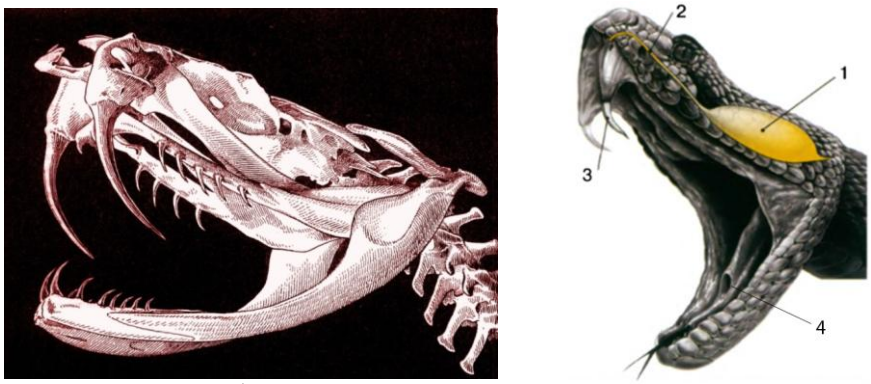
Змеи (Ophidia, Serpentes) – отряд надотряда Чешуйчатые (Squamata) класса Пресмыкающиеся (Reptilia). Змеи освоили практически все жизненные пространства Земли, кроме воздушного. Они встречаются на всех материках, кроме Антарктиды и нескольких крупных островов, таких как Ирландия и Новая Зеландия[147], а также множества мелких островов Атлантического океана и центральной части Тихого океана. Змеи распространены от Полярного круга на севере до южной оконечности Американского материка. Особенно многочисленны они в тропических областях Азии, Африки, Южной Америки и в Австралии. В настоящее время на Земле насчитываются 3460 видов змей (по состоянию на январь 2014 года), объединяемых в 23 семейства и 6 надсемейств. Змеи предпочитают территории с жарким климатом. Обитают в различных экологических условиях: лесах, степях, пустынях, в предгорьях и горах. Змеи в основном ведут наземный образ жизни, но некоторые виды живут под землей, в воде, на деревьях. При наступлении неблагоприятных условий (например при похолодании) змеи впадают в спячку. Самые крупные змеи, живущие на Земле – сетчатый питон и водяной удав анаконда. Длина самых мелких змей из ныне живущих – *Leptotyphlops carlae* – не превышает 10 сантиметров. Размер большинства змей не превышает одного метра. В России по данным Дунаева и Орловой (2014) обитает 41 вид змей из 22 родов и 5 семейств.

Все известные змеи – хищники. Питаются разнообразными животными: позвоночными и беспозвоночными. Существуют виды змей, которые специализируются на поедании определенного вида добычи, то есть стенофаги. Например, рачий уж (*Regina rigida*) питается почти исключительно речными раками, африканские яичные змеи (*Dasypeltis*) – только яйцами птиц. Неядовитые змеи заглатывают добычу живьем (например ужи) либо предварительно умерщвляют ее, сжимая челюстями и придавливая телом к земле (стройные полозы) или удушая в кольцах тела (удавы и питоны). Ядовитые змеи убивают добычу, вводя в ее тело яд при помощи специализированных ядопроводящих зубов. Ядовитые змеи составляют около четверти известных видов. Всего же на планете известны свыше 620 видов ядовитых змей чуть более чем из 100 родов. Отметим, что ядовитые змеи пользуются ядом в первую очередь для охоты (чтобы убить жертву), а не для самозащиты. Однако яд некоторых видов змей достаточно токсичен, чтобы убить человека, на которого они не охотятся.

6.1.1. Строение ядовитого аппарата змей

Рассмотрение ядовитого аппарата змей целесообразно начать с описания строения черепа (рис. 6.1А). Череп змей характеризуется заметно редуцированными предчелюстной и верхнекрыловидными костями, потерей слезной кости и обеих височных дуг (верхней, образованной заглазничной и чешуйчатой костями, и нижней, состоящей из скуловой и квадратно-скуловой).

[147] В Новой Зеландии нет наземных змей. Два вида морских змей – желтобрюхие пеламиды (*Pelamis platurus*) и ужевидный морской крайт (*Laticauda colubrina*) в водах Новой Зеландии редко, но все же встречаются. Змеи в Новой Зеландии в буквальном смысле объявлены вне закона. Держать и разводить этих пресмыкающихся категорически запрещено.



А Б

Рис. 6.1. А – череп змеи (Wikimedia Commons); Б – строение ядовитого аппарат ямкоголовой змеи: 1 – ядовитая железа, 2 – ядовитый проток, 3 – ядовитый зуб, 4 – трахеальная трубка (Дунаев, Орлова, 2014)

Квадратная кость при этом стала относительно независимой и чрезвычайно подвижной. Значительным уровнем кинетичности (подвижности) обладают также крыловидные, верхнечелюстные и верхневисочные кости. В итоге практически все кости черепа змей, кроме монолитной мозговой коробки, оказываются чрезвычайно подвижными. Такое уникальное состояние внутричерепного кинетизма и обилия гибких зон специалисты называют гиперкинетизмом, подчеркивая тем самым беспрецедентно широкий размах мобильности черепа змей, включающей даже независимую друг от друга подвижность правой и левой половинок небно-верхнечелюстной области, снабженной зубами. Поочередная работа этих частей заключается в протаскивании добычи в пищевод одной половиной, в то время как другая выносится вперед для захвата следующего участка тела жертвы. Этот процесс может длиться порой часами, и, чтобы не задохнуться от долгого проглатывания добычи, змеи несколько выдвигают вперед (за пределы сдавливаемой жертвой области) трахеальную трубку, расположенную в корне языка (рис. 6.1Б). Голова любой змеи невелика по отношению к размерам добычи, которую змея способна заглотать целиком. Это связано с тем, что нижняя челюсть крепится к черепу связками, которые могут сильно растягиваться. Кроме того, нижняя челюсть в центре имеет эластичную связку, которая также обеспечивает высокую растяжимость змеиной пасти.

Зубы змей прикреплены к внутренней стороне челюстей, в связи с чем их называют плевродонтными, и располагаются на верхнечелюстных, нижнечелюстных, небных и крыловидных, а у ряда видов – и на межчелюстных костях. Большинство максиллярных зубов змей цельные (сплошные) – их называют проглифодонтными, но у некоторых групп Serpentes модифицированные зубы могут быть полыми (трубчатыми или с глубокой бороздой). Если ядовитые зубы существенно не отличаются от неядовитых, то таких змей называют аглифоидными, а группа змей с такими зубами – Aglyphodonta.

Совершенствование ядовитого аппарата змей схематично показано на рис. 6.2. Отдельные зубы, находящиеся на переднем или заднем конце верхней челюсти, увеличивались в размерах, а на их поверхности появлялась бороздка, по которой стекал яд. Затем при замыкании бороздки образовался внутренний канал, откры-

вающийся недалеко от вершины зуба, что существенно улучшило проникновение порции яда в тело жертвы. Такие зубы, приспособленные не только для удержания добычи, но и для ее обездвиживания путем введения в тело жертвы яда, который стекает по борозде (каналу), часто называются ядовитыми клыками. Они могут быть отделены от остальной части зубного ряда беззубым промежутком (диастемой). Самые крупные клыки (до 4.5 см) имеет габонская гадюка (*Bitis gabonica*).

По характеру расположения ядовитых зубов змей разделяют на заднеборозд-чатых (опистоглифоидных – Opisthoglypha) и переднеборозд-чатых (протероглифоидных – Proteroglypha).

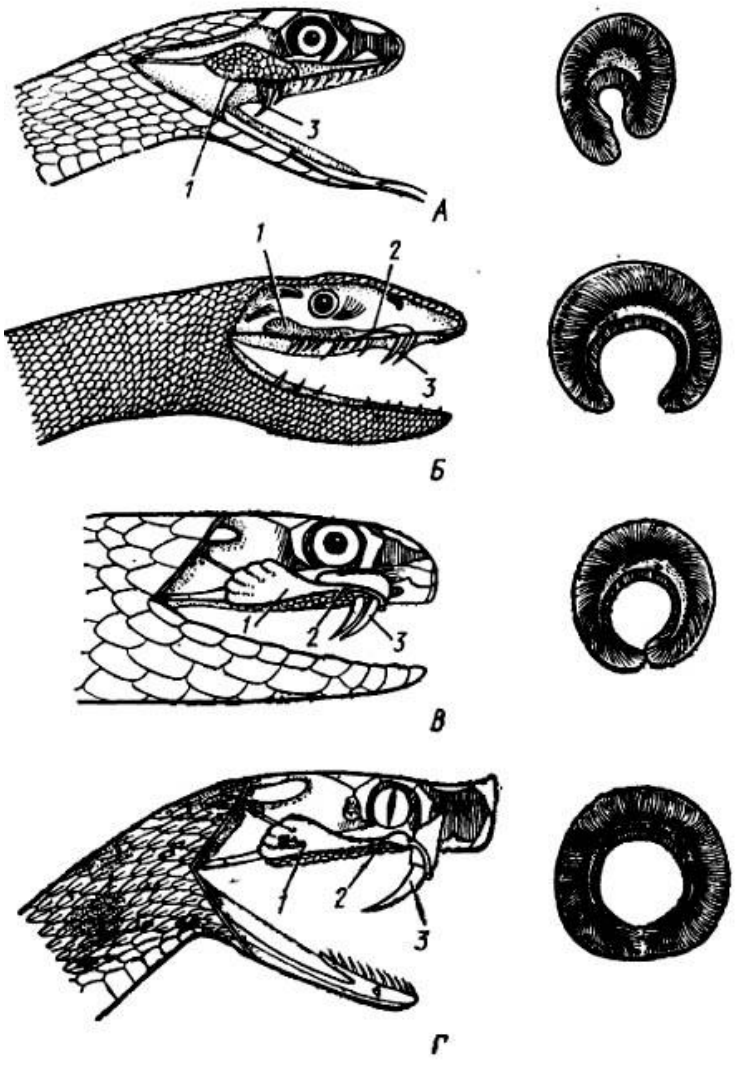


Рис. 6.2. Схема строения ядовитого аппарата змей (справа поперечный срез ядовитого зуба) (Phisalix, 1922): 1 – ядовитая железа, 2 – проток железы, 3 – ядовитые зубы; А – ужеобразные Colubridae; Б – морские змеи Hydrophiinae; В – аспиды Elapinae; Г – гадюковые Viperidae

У Opisthoglypha (к ним относят ядовитых ужеобразных) на задней поверхности максиллы (верхнечелюстной кости) в глубине пасти расположены удлиненные зубы, на поверхности которых имеется бороздка, по которой яд поступает в жертву, например – у бумсланга.

У Proteroglypha (аспидовые, морские, гадюковые и ямкоголовые змеи) имеется укороченная максилла с небольшим числом зубов, расположенных спереди на верхнечелюстной кости, первый из которых имеет уже хорошо сформировавшийся канал. Если такие зубы не очень большие, то змее необходимо некоторое время удерживать жертву для введения яда.

Гадюковых и ямкоголовых змей часто выделяют в особую группу (трубчатые, или соленоглифоидные змеи – Solenoglypha), отличающуюся от остальных (бороздчатых) тем, что края (складки) ядовитой борозды у них как бы срослись, образовав внутренний ядовитый канал (трубку), открывающийся недалеко от вершины зуба. Однако у примитивной бирманской гадюки *Azemiops feae* отверстие ядовитого протока открывается продольной вертикальной щелью, образованной не сросшейся бороздой (рис. 6.3).

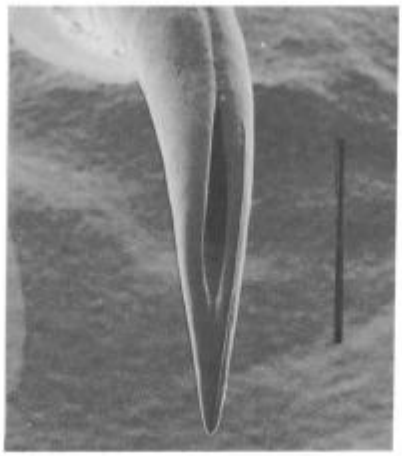


Рис. 6.3. Ядовитый зуб бирманской гадюки *Azemiops feae* (Mebs et al., 1994)

Большинство ядовитых змей имеют неподвижные ядовитые клыки, но у Viperidae *sensu lato* (гадюковые в широком смысле, включая ямкоголовых змей) они способны складываться внутрь при закрытии рта. Более того, у африканских земляных гадюк Atractaspis ядовитый зуб выходит наружу и при закрытой пасти, что дает возможность наносить укол не открывая пасть.

Ядовитые железы являются видоизменениями слюнных желез. У змей имеются как нижнегубные, так и верхнегубные слюнные железы. От последних обособлены железы Дювернуа, расположенные позади глаз и обладающие собственной соединительнотканной оболочкой. Они выделяют концентрированный и более богатый белками секрет, чем остальные слюнные железы. 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.

Рассмотрим подробней особенности строения ядовитого аппарата змей различных семейств. Ядовитый аппарат так называемых ложных ужей, или подозрительно ядовитых, представлен ядовитыми железами (железа Дювернуа), протоки которых оканчиваются у основания увеличенных зубов, имеющих на своем переднем крае борозду, по которой и стекает яд (рис. 6.2А). Длина ядовитых зубов зависит от размеров змеи. Так, у стрелы-змеи длина зубов колеблется в пределах 2–4.5 мм, а у разноцветного полоза – 2–6 мм. 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 змеи *Thamnophis elegans vargans* была разработана специальная микроаспирационная техника, позволяющая отсасывать секрет прямо от основания ядовитого зуба. У стрелы-змеи *Psammophis lineolatus* и разноцветного полоза *Hemorrhois (Coluber) ravergieri* железы Дювернуа расположены под глазом и отчасти позади него. Длина железы без протока у крупных экземпляров стрелы-змеи и разноцветного полоза достигает 0.6 и 0.99 см соответственно. Железа состоит из многочисленных альвеолярных частей, протоки которых постепенно сливаются друг с другом. Смешивание ядовитого секрета железы Дювернуа с вязкими выделениями придаточной железы препятствует выходу яда из раны, нанесенной жертве (Абубакирова, 1997). Наибольший выход яда из железы Дювернуа приходится на лето, то есть на период усиленного питания змей.

Морские змеи питаются рыбами, и это определило как особенности строения их ядовитого аппарата (рис. 6.2Б), так и высокую токсичность, нейротропное действие. Позади ядовитых зубов, расположенных на переднем конце верхней челюсти, находятся до 18 мелких зубов, функция которых состоит в удержании пойманной добычи. Токсичность яда у разных видов змей очень различна.

У аспидов крупные ядовитые зубы располагаются 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. 6.2В) наглядно демонстрирует происхождение канала в трубчатом зубе путем постепенного смыкания краев бороздки на поверхности зуба.

Длинные ядовитые зубы гадюковых змей 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 закрывании рта. При атаке пасть змеи раскрывается до 180^{o}, что дает возможность занять зубу «боевое положение», обеспечивающее его вхождение в ткани жертвы перпендикулярно, то есть под углом, близким к 90^{o}. Канал в зубе полностью замкнут, на его поверхности нет даже следов бороздки (см. рис. 6.2Г). При укусе у гадюковых и гремучих змей первой тела жертвы может касаться как верхняя челюсть, несущая ядовитые зубы (Klauber, 1956), так и нижняя челюсть, которая как бы фиксируется, позволяя сделать прокол покровов тела ядовитыми зубами верхней челюсти – так называемый «coupde grace», или «завершающий удар» (рис. 6.4). Это было обнаружено методом стробоскопического фотографирования (Kapp, 1975).

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 змеи.



А Б

Рис. 6.4. Механизм укуса змеи: А – фото М.В. Пестова, Б – по Карру (1975)

Функционирующая часть железы представляет собой сплющенный сверху мешочек в виде удлиненного треугольника, который окружен прочной соединительнотканной 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 крепится 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 $^{2}/_{3}$ задней части железы, первичного протока, двуразделенной придаточной железы и вторичного протока, ведущего к ядовитому зубу. Основная часть железы имеет сложное ячеистое строение. От соединительнотканной 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. 6.5).

Выделяющийся секрет скапливается в центральной полости железы. Установлено, что меланоциты покровных тканей, мышц и самой железы играют защитную роль, экранируя яд от ультрафиолетового излучения (рис. 6.6). Они обнаружены в эпидермисе, дерме, подкожной клетчатке, мышцах, окружающих железу, стенке соединительнотканной 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 септы истончаются и сплющиваются, видимо за счет увеличения давления на них секрета, находящегося в просветах.

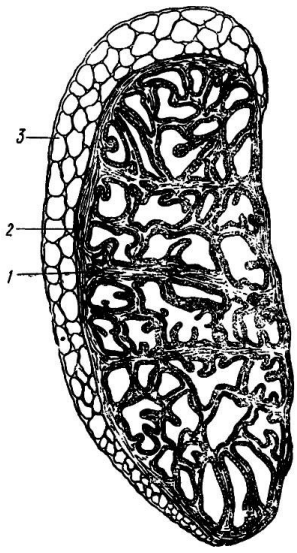


Рис. 6.5. Поперечный срез ядовитой железы *Vipera aspis* (Phisalix, 1922): 1 – междольковая перегородка, 2 – мембрана, 3 – фасция височной мышцы-компрессора

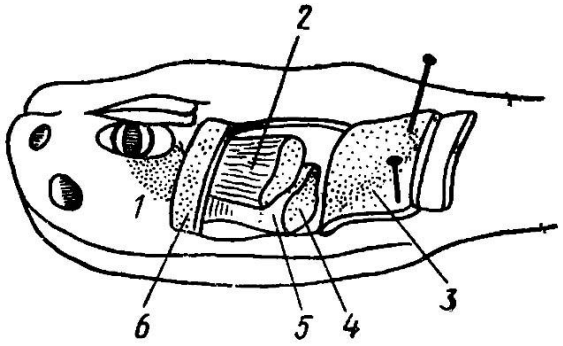


Рис. 6.6. Локализация меланина (точки на рисунке) в тканях головы гремучей змеи (Орлов, Гелашвили, 1985): 1 – эпидермис, 2 – мышцы, 3 – подкожная клетчатка, 4 – трабекулы ядовитой железы, 5 – стенка соединительной капсулы, 6 – дерма

Сравнительно-морфологические данные позволяют достаточно четко проследить эволюционные преобразования в ядовитом аппарате змей из различных семейств, что отражает основные особенности их питания. Естественная ядовитость слюны отдельных представителей змей легко объяснима с точки зрения наличия в ней различных протеолитических и других ферментов. Это свойство, безусловно, могло закрепляться 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.

Приобретение ядовитого аппарата и усовершенствование его оказалось биологически выгодным для змей. Средний видовой ареал у неядовитых, заднеборозд-чатых и переднеборозд-чатых змей существенно различается. 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.

6.1.2. Токсичность и ядопродуктивность змей

Существует большая вариабельность в ядопродуктивности[148] и токсичности яда различных змей (табл. 6.1). С возрастом в условиях неволи токсичность яда

[148] По мнению Бакиева и др. (2015), ядопродуктивность – это показатель продуцирования ядовитого секрета гадюкой за единицу времени, который напрямую зависит от размера ядовитой железы, возраста, размера, физиологического состояния змеи, частоты

змей падает. Змеи обычно плохо переносят неволю, и содержание их в серпентариях с целью периодического получения яда – задача отнюдь не простая. Так, у среднеазиатских змей получение яда целесообразно проводить не чаще одного раза в месяц. 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).

Таблица 6.1

Ядопродуктивность и токсичность яда некоторых змей (Russel, Paffer, 1970)

Вид	Длина взрослой особи, см	Выход яда (сухой остаток), мг	DL_{50}, мг/кг
Enhydrina schistosa	30–48	7–20	0.01*
Notechis scutatus	30–56	30–70	0.04
Vipera russelli	40–50	130–250	0.08*
Bungarus caeruleus	36–48	8–20	0.09*
Crotalus scutulatus	22–40	50–90	0.23
Naja naja	45–65	170–325	0.40
Dendroaspis angusticeps	50–72	60–95	0.45*
Vipera berus	18–24	6–18	0.80
Micrurus fulvius	17–28	2–6	0.97
Crotalus adamanteus	32–65	370–700	1.89
Echis carinatus	16–22	20–35	2.30*
Bitis arietans	30–48	130–200	3.68
Crotalus atrox	30–65	175–320	3.71
Bothrops atrox	46–80	70–160	3.80
Agkistrodon piscivorus	30–50	99–145	5.11
Lachesis muta	70–110	280–450	5.93

* При внутривенном введении, в остальных случаях – при внутрибрюшинном.

Напротив, австралийская тигровая змея *Notechi scutatus* с каждым укусом выделяет все меньше яда. С другой стороны, австралийский тайпан *Oxyuranus scutellatus* способен увеличивать количество яда, выделяемого при трех последовательных укусах, соответственно 20.8, 36.5 и 47.5 мг. Королевская кобра *Ophiophagus hannah*, имеющая максимальные размеры среди ядовитых змей (5.5 м), может выделить до 420 мг сухого яда за «доение». Относительно низкая токсичность яда (DL_{50} 1.2–3.5 мг/кг) при внутривенном введении компенсируется большим количеством выделяемого яда. Процесс ядовзятия достаточно травматичен для змеи (рис. 6.7). Естественный укус или искусственное получение яда стимулирует деятельность железы, достигающей своего максимума через 7–8 дней после выделения яда.

ядовзятий, кормлений и др. На практике речь, чаще всего, идет о разовой индивидуальной ядоотдаче.



Рис. 6.7. Ядовзятие («дойка») у обыкновенной гадюки *Vipera berus* (Бакиев и др., 2015)

Как правило, с увеличением линейных размеров выход яда (сухого остатка) увеличивается (рис. 6.8).

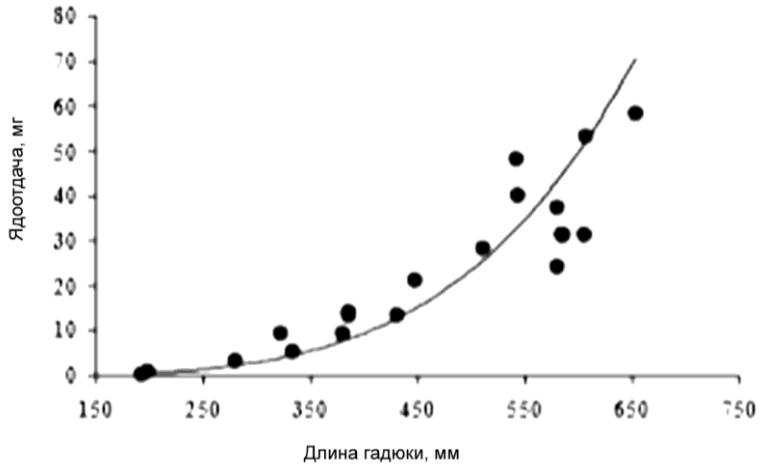


Рис. 6.8. Зависимость индивидуальной ядоотдачи от размеров тела у *Vipera renardi* (Бакиев и др., 2015)

6.1.3. Эпидемиология змеиных укусов

С древнейших времен и до наших дней укусы змей представляют серьезную опасность для здоровья человека. Несмотря на значительные успехи, достигнутые современной медициной в лечении отравлений змеиными ядами, смертность от укусов ядовитыми змеями по-прежнему довольно высока. Рис. 6.9 дает представление о географии и количестве змеиных укусов в мировом масштабе.

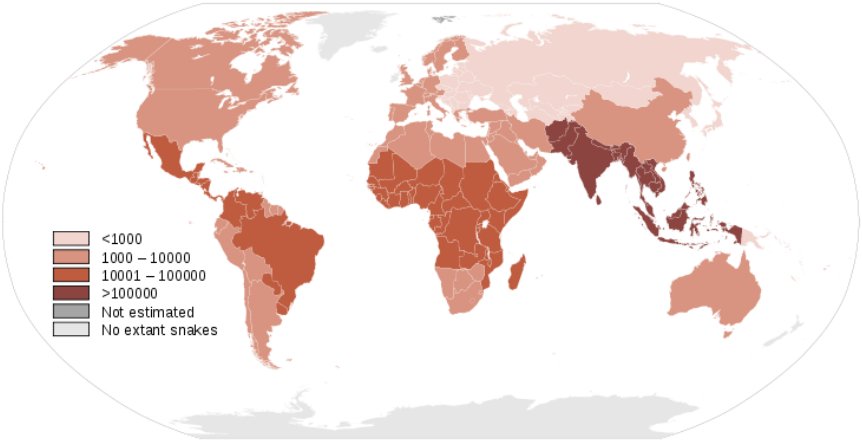


Рис. 6.9. Количество змеиных укусов в год в различных регионах земного шара (Kasturiratne et al., 2008)

Статистика змеиных укусов и вызванных ими смертей по разным источникам весьма расходится. Так, по заниженным оценкам во всем мире происходит 421000 отравлений змеиными ядами, приводящими к 20000 смертельных исходов ежегодно. Однако по завышенным оценкам в мире может происходить 1841000 отравлений, заканчивающихся смертельным исходом в 94000 случаев. Если принять, что одно отравление приходится на каждые четыре змеиных укуса, то ожидаемое число змеиных укусов оценивается между 1.2 и 5.5 миллионами ежегодно, что может привести к смерти более 100 тыс. человек. Следует признать, что змеиные укусы представляют собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения и вызывают значительную заболеваемость и смертность во всем мире. Наибольшую опасность они представляют в Южной, Юго-Восточной Азии и Африке к югу от Сахары.

Надежной статистки змеиных укусов в России нет. По данным Международного общества токсинологов, в России ежегодно регистрируются свыше 500 случаев укусов ядовитыми змеями, из которых смертельных исходом заканчиваются от 35 (7%) (по заниженным оценкам) до 62 (12.4%) (по завышенным оценкам) инцидентов. Дополнить эту информацию можно эпидемиологическими исследованиями на сопредельных территориях.

Так, за период 1995–2000 гг. в госпиталь университета Турку (Финляндия) обратились 68 пациентов, укушенных обыкновенной гадюкой *Vipera berus*. Смертельных исходов отмечено не было. У 10% пострадавших наблюдалось тяжелое течение отравления, у 21% – умеренной тяжести и у 35% – легкой. Наиболее тяжелые случаи имели место у детей в возрасте до 10 лет. Отмечена эффективность своевременного применения моновалентной противозмеиной сыворотки.

По состоянию на 1981 г. ВОЗ регистрировала ежегодно в Швеции около 1300 случаев укусов гадюкой обыкновенной, из которых были госпитализированы 12% пострадавших, а в 0.3% случаев укус заканчивался смертельных исходом. По более поздним сведениям, в 1995 г. в Швеции был госпитализирован 231 пациент, укушенный гадюкой обыкновенной. Максимальная тяжесть отравления наблюдалась не более чем в 11% случаев, тяжелая – в 13%, умеренная – в 29%, незначи-

тельная – в 47%. У несколько пациентов с первоначально незначительными или умеренными симптомами отравления впоследствии развивалась тяжелая картина отравления. Подчеркивается, что по сравнению с 1975 г. применяемое лечение было более эффективно, что связывают с применением моновалентной сыворотки.

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. В аридных зонах, где мощным дополнительным патогенетическим фактором выступает повышенная температура окружающей среды, тяжесть картины отравления ядами змей может в значительной степени возрасти.

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 представляют 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. В этом случае тактика лечения должна обязательно учитывать особенности патофизиологических механизмов действия различных змеиных ядов, обусловленные, в первую очередь, своеобразием их химического состава. Применение иммуноферментного анализа (ИФА[149], enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) позволяет точно определить вид укусившей змеи и, следовательно, правильно выбрать нужную моновалентную лечебную сыворотку.

6.1.4. Общая характеристика змеиных ядов

Змеиные яды – сложный комплекс биологически активных соединений – ферментов (главным образом гидролаз) (табл. 6.2), токсических полипептидов, ряда белков со специфическими биологическими свойствами (фактор роста нервов, антикомплементарный фактор), а также неорганических компонентов.

---

[149] ИФА – высокочувствительный метод иммунохимического анализа на основе ферментсвязанного иммуносорбента, используемый для определения специфических антигенов в сложной смеси. В наиболее распространенном варианте этого теста применяют два препарата антител. Первичные антитела, специфические для тестируемого белка, адсорбируют на твердую подложку, к которой добавляют определенное количество анализируемого образца; затем для выявления комплекса «антитело–антиген» добавляют вторичные антитела, специфичные для другого участка тестируемого белка, которые конъюгированы с ферментом. Фермент катализирует изменение окраски специального субстрата, добавляемого в последнюю очередь, что регистрируется фотометрически. Этот тест широко используется для диагностики различных заболеваний.

Фосфолипаза A_2 – своеобразная «визитная карточка» змеиных ядов. Этот фермент присутствует в змеиных ядах в виде изоэнзимов, вызывающих широкий спектр патологических эффектов: блокирование синаптической передачи на пресинаптическом и постсинаптическом уровнях, миотоксическое и кардиотоксическое действие, гемолиз, антикоагулянтное и артиагрегационное действие, гипотензию, внутренние кровоизлияния, отеки, повреждения органов и тканей.

Таблица 6.2

Основные ферменты змеиных ядов (Jimenez-Porras, 1970)

Рекомендуемое (рабочее) название	Шифр	Систематическое название
Ферменты, найденные во всех змеиных ядах		
Гиалуронидаза	3.2.1.35	Гиалуронат-лиаза
Фосфолипаза A_2	3.1.1.4	Фосфатид-ацилгидролаза
5'-Нуклеотидаза (АМФаза)	3.1.3.5	5'-Рибонуклеотид-фосфогидролаза
Фосфодиэстераза (экзонуклеаза)	3.1.4.1	Фосфогидролаза ортофосфорных диэфиров
Дезоксирибонуклеаза (ДНКаза, эндонуклеаза)	3.1.4.6	Дезоксирибонуклеат-3-нуклеотидгидролаза
Рибонуклеаза (РНКаза, эндонуклеаза)	2.7.7.16	Полирибонуклеотид-2-олигонуклеотидтрансфераза (циклизующая)
Аденозинтрифосфатаза (АТФаза)	3.6.1.8	АТФ-Пирофосфогидролаза
Нуклеотидпирофосфатаза (НАДаза, ДФНаза)	3.6.1.9	Динуклеотид-нуклеотидгидролаза
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.*

Структурно фосфолипазы A_2 змеиных ядов могут быть разделены на два класса. Энзимы класса I представлены в ядах элапид и морских змей, а класса II – в ядах гадюк и гремучих змей, и они различаются первичной структурой. Кроме того, энзимы класса I имеют дисульфидную связь Cys11-Cys77, отсутствующую у ферментов класса II. Однако фосфолипазы класса II имеют альтернативную дисульфидную связь Cys51-Cys133 в С-концевой части молекулы (рис. 6.10).



А



Б

Рис. 6.10. Трехмерная структура изоэнзимов фосфолипазы A_2 змеиных ядов класса I (А) и класса II (Б). Стрелка показывает «панкреатическую», или «элапидную» петлю, присутствующую только у энзимов класса I (Lomonte, Gutierrez, 2011)

Яды большинства гадюк и гремучих змей, кроме нейротоксинов, 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 состав яда многих видов 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.

Все выделенные к настоящему времени из ядов змей токсические полипептиды по механизму действия можно разделить, в первом приближении, на несколько основных групп (рис. 6.11). К первой группе относятся токсины, специфически блокирующие Н-холинорецепторы постсинаптической мембраны скелетной мускулатуры и М-холинорецепторы 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 деполяризацию, и получившие название мембраноактивных полипептидов (МАП).

В особую группу можно выделить токсины, ингибирующие ацетилхолинэстеразу нервно-мышечного синапса и т.д.

Принимая во внимание полимодальный характер действия змеиных ядов на наиболее уязвимую мишень в нервно-мышечной системе – синапс, не удивительно, что во многих случаях симптомы отравления змеиными ядами имеют сходную симптоматику с такими заболеваниями, как миастенический синдром Ламберта-Итона, нейромиотония, синдром Исаака, миастения гравис.

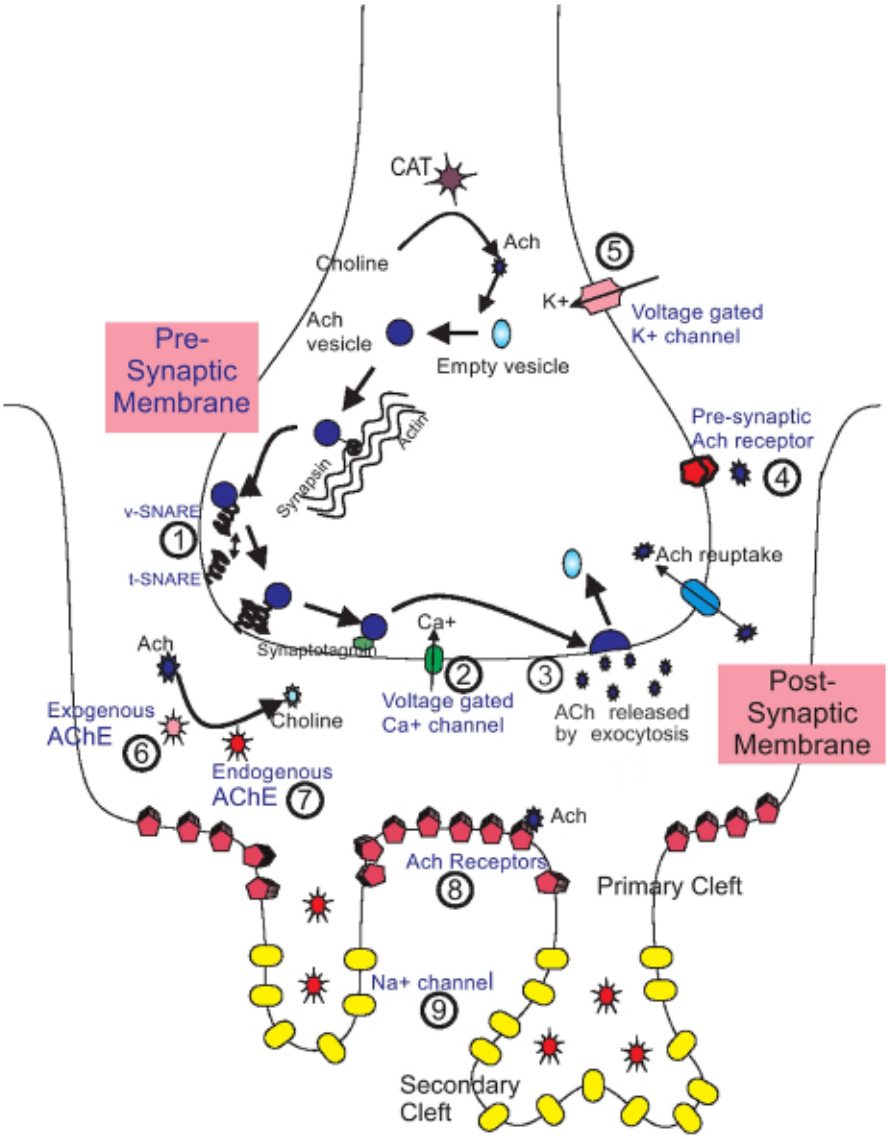


Рис. 6.11. Полимодальное действие нейротоксинов змеиных ядов на нервно-мышечный синапс: 1 – белки синаптических везикул: β-бунгаротоксин (*Bungarus* spp.), тайпоксин (*Oxyuranus scutellatus*); 2 – потенциал-управляемые кальциевые каналы: кальцисептин (*Dendroaspis* spp.), β-бунгаротоксин (*Bungarus* spp.); 3 – пресинаптическая мембрана: токсины с фосфолипаза A_2 активностью; 4 – пресинаптический ацетилхолиновый рецептор: кандоксин (*Bungarus candidus*); 5 – потенциал-управляемые калиевые каналы: дендротоксин (*Dendroaspis* spp.); 6 – ацетилхолин: лизис экзогенной ацетилхолинэстеразой яда кобры (*Naja* spp.); 7 – ацетилхолинэстераза: ингбиторы эндогенной ацетилхолинэстеразы в змеиных ядах – фасцикулины (*Dendroaspis* spp.); 8 – пост-синаптический ацетилхолиновый рецептор: α-бунгаротоксин (*Bungarus* spp.), кандоксин (*Bungarus candidus*), аземиопсин (*Azemiops feae*), вагперин (*Tropidolaemus wagleri*) (Ranawaka et al., 2013)

Содержание токсинов различных групп в ядах змей весьма неравномерно. Так, яд морских змей характеризуется высоким содержанием постсинаптических нейротоксинов, что типично и для яда кобр (род *Naja*), содержащих, кроме того, и МАП. В яде индийских змей рода *Bungarus* (крайт, пама) найдены токсины всех трех групп; яд австралийских змей (тайпана, тигровой змеи) характеризуется преимущественным содержанием пресинаптических токсинов. Последние характерны также для гремучих и гадюковых змей.

Активность индивидуальных токсинов змеиных ядов весьма высока, и токсичность ядов в основном определяется содержанием в них токсических полипептидов (табл. 6.3).

Таблица 6.3

Токсичность некоторых полипептидов из яда змей

Токсин	DL_{50}, мкг/кг
Тайпоксин *Oxyuranus scutellatus*	2
Нотексин *Notechis scutatus*	17
β-Бунгаротоксин *Bungarus multicinctus*	25
Кобротоксин *Naja n. atra*	74
Нейротоксин II *Naja oxiatia*	84
Кротоксин *Crotalus durissus terrificus*	100
α-Бунгаротоксин *Bungarus multicinctus*	1100
Цитотоксин *Naja oxiana*	1300
Кардиотоксин *Naja n. atra*	1480

Более подробная характеристика химического строения и механизма действия наиболее полно изученных нейротоксических полипептидов змеиных ядов будет дана при рассмотрении ядовитых змей соответствующих семейств.

6.1.5. Видовой состав ядовитых змей России и сопредельных стран

Предметом нашего рассмотрения будут ядовитые змеи, обитающие в России и сопредельных странах, токсинологическая характеристика которых в настоящее время является наиболее полной. Краткие видовые очерки змей в основном написаны на основе материалов фундаментальных сводок Ананьевой и др. (2004) и Дунаева, Орловой (2014). Ниже приведен список этих змей, составленный с учетом рекомендаций, изложенных в авторитетных отечественных руководствах (Ананьева и др., 2004; Животный мир…, 2005; Дунаев, Орлова, 2014; Бакиев и др., 2015).

Сем. Аспидовые змеи – Elapidae

Подсем. Аспиды – Elapinae

Род Настоящие кобры – Naja

Среднеазиатская кобра – *Naja oxiana* (Eichwald, 1831)

Подсем. Морские змеи – Hydrophiinae

Род *Hydrophis*

Двуцветная пеламида – *Hydrophis* (*Pelamis*) *platurus* (Linnaeus, 1766)

Сем. Гадюковые – Viperidae

Подсем. Гадюковые – Viperinae

Род Гигантские гадюки – Macrovipera

Гюрза, или левантская гадюка – *Macrovipera lebetina* (Linnaeus, 1758)

Род Настоящие гадюки – Vipera (Pelias)

Гадюка обыкновенная – *Vipera* (*Pelias*) *berus* (Linnaeus, 1758)

Гадюка Динника – *Vipera* (*Pelias*) *dinniki* Nikolsky, 1913
Гадюка Казнакова, или кавказская гадюка – *Vipera* (*Pelias*) *kazhakovi* Nikolsky, 1909
Гадюка Лотиева – *Vipera* (*Pelias*) *lotieyi* Nilson, Tuniyev, Orlov, Hoggren et Andren, 1995
Гадюка Никольского, или лесостепная гадюка – *Vipera* (*Pelias*) *nikolskii* Vedmederja, Grubant et Rudaeva, 1986
Гадюка Орлова – *Vipera* (*Pelias*) *orlovi* Tuniyev et Ostrovskikh, 2001
Восточная степная гадюка – *Vipera* (*Pelias*) *renardi* (Christoph, 1861)
Западная степная гадюка – *Vipera* (*Pelias) ursinii* (Bonaparte, 1835)
Сахалинская гадюка – *Vipera* (*Pelias*) *sachalinensis* (Tzarewsky,1916)
Гадюка армянская степная – *Vipera* (*Pelias*) *eriwanensis* (Reuss, 1933)
Гадюка великолепная (реликтовая) – *Vipera* (*Pelias*) *magnifica* Tuniev et Ostrovakich, 2001
Гадюка Даревского – *Vipera* (*Pelias*) *darevskii* Vedmederja, Orlov et Tuniyev, 1986
Гадюка закавказская носатая – *Vipera transcaucasiana* (*Vipera ammodytes*) (Linneus, 1758)

Род Малоазиатские гадюки – Montivipera

Гадюка армянская, или гадюка Радде – *Montivipera* (*Vipera) raddei* Boettger, 1890

Род Эфы – Echis

Среднеазиатская эфа – *Echis multisquamatus* Cherlin, 1981

Род Щитомордники – Gloydius

Обыкновенный щитомордник, или щитомордник Палласа *Gloydius halys* (Pallas, 1776)
Средний щитомордник *Gloydius intermedius* (Strauch, 1868)
Уссурийский щитомордник *Gloydius ussuriensis* (Emelianov, 1929)

Сем. Ужеобразные змеи – Colubridae

Род Бойги – Boiga

Индийская бойга – *Boiga trigonata* (Schneider, 1802)

Род Длиннозубые ужи – Rhabdophis

Тигровый уж – *Rhabdophis tigrina* (Boie, 1826).

Род кошачьи змеи – Telescopus

Кавказская кошачья змея – *Telescopus fallax* (Fleischmann, 1831).

Род Разноцветные полозы – Hemorrhois

Разноцветный полоз –*Hemorrhois* (*Coluber*) *ravergieri* Menetries, 1832

Род Platyceps

Краснополосый полоз *Platyceps* (*Coluber*) *rhodorachis* (Jan, 1865)

Род Лазающие полозы – Zamenis

Эскулапов полоз – *Zamenis* (*Elaphe*) *longissima* (Laurenti, 1768)

Род Водяные ужи – Natrix

Водяной уж *Natrix tessellata* (Laurenti, 1768)

Сем. Lamprophiidae

Род Ящеричные змеи – Malpolon

Ящеричная змея – *Malpolon monspessulanus* (Hermann, 1804)

Род Песчаные змеи – Psammophis

Стрела-змея – *Psammophis llneolatus* (Brandt, 1838)
Песочная змея, или зериг – *Psammophis schokari* (Forsskal, 1775).

6.2. Семейство Аспидовые змеи (Elapidae)

Аспидовые змеи (Elapidae) – обширное семейство ядовитых змей, в составе которого в настоящее время признаны 362 вида[150]. Согласно современной классификации, в семейство Elapidae включают два подсемейства – Elapinae (Аспиды – кобры, коралловые змеи и др.) – и Hydrophiinae (Морские змеи). Ранее морских змей рассматривали как отдельное семейство Hydrophidae.

6.2.1. Подсемейство Аспиды (Elapinae)

Токсинологическая характеристика. Своим внешним видом: стройным телосложением, гладкой спинной чешуей и крупными симметричными щитками на голове аспиды внешне напоминают ужей, поэтому их нередко называют также «ядовитыми ужами». Длина тела колеблется от 40 см у аризонского аспида (*Micruroides euryxanthus*) до 4 м у черной мамбы (*Dendroaspis polylepis*) и более 5.5 м у королевской кобры (*Ophiophagus hannan*). Голова у большинства видов закругленная спереди и не отграничена от туловища шейным перехватом. Зрачок круглый; у рода Смертельные змеи – вертикальный. Левое легкое рудиментарно или вообще отсутствует. Окраска разнообразная, но наиболее типичны два варианта. Крупные наземные и древесные формы (кобры, мамбы и др.) имеют серую, песочную, бурую или зеленую окраску, однородную или с неясным рисунком. Более мелкие формы (коралловые и украшенные аспиды) имеют на теле яркий, контрастный рисунок, состоящий из чередования красных, желтых, черных колец.

Аспиды широко распространены в субтропической и тропической зоне всех материков, за исключением Европы. 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. Примером может служить австралийская смертельная змея *Acanthophis antarcticus*, которая по морфологии и пищевому поведению очень сходна с наземными гадюками. Из австралийских змей очень опасной также является тайпан *Oxyuranus scutellatus*, достигающий 3–3.5 м в длину и обитающий в северо-восточной Австралии и на Новой Гвинее.

Африка также рассматривается как древний центр формирования аспидовых, но здесь встречаются эволюционно более молодые и прогрессивные виды. Только здесь встречаются настоящие древесные виды (мамбы) и чисто водные аспиды (водяные кобры).

В Азии распространены еще более молодые и специализированные формы, наибольшее число видов здесь образуют крайты и украшенные аспиды. В Азии наибольшую известность получили два вида: королевская кобра, или гамадриад *Ophiophagus hannan* и индийская кобра, или очковая змея *Naja naja*. Среднеазиатская кобра (*N. oxiana*[151]), отличающаяся от индийской отсутствием характерного рисунка в виде очков на капюшоне, встречается на юге среднеазиатских республик бывшего СССР. Один из подвидов очковой змеи, обитающей на островах Ява, Калимантан и Малые Зондские, получил название плюющая кобра (*Naja sputatrix*) за способность выбрызгивать яд в сторону своего противника на расстояние свыше 2 м через отверстие в ядовитом зубе, что достигается резким сокращением

[150] Reptile-database.org.

[151] Видовое название «oxiana» от греческого имени реки Амударья – «Oxos».



Рис. 6.12. Плюющая кобра *Hemachatus haemachatus* (Wikimedia Commons)

мускулатуры, окружающей ядовитую железу (рис. 6.12). Эта же способность наблюдается и еще у некоторых подвидов и видов кобр, например у сиамской, или индокитайской черно-белой кобры *Naja siamensis,* а также у африканских: черношейной кобры *N.* (*Afronaja*) *nigricollis,* ошейниковой плюющейся кобры (*Hemachatus haemachatus*) и др. Кстати, среднеазиатская кобра (*N. oxiana*) не использует «плевки» ядом.

Америка была заселена аспидовыми позже других материков, и видовое разнообразие здесь невелико. Аспиды Америки – очень однородная по своей морфологии и экологии группа. Отличаются высокоспециализированным зубным аппаратом: верхнечелюстная кость у них очень укорочена, и на верхней челюсти имеются только парные ядовитые зубы. Представлены аспиды в Америке самыми молодыми в эволюционном отношении и высокоспециализированными видами, которые объединяются всего в три рода, тогда как в Австралии их 22.

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.

Питание аспидов весьма разнообразно. Они могут питаться млекопитающими, птицами, змеями, ящерицами, лягушками, насекомыми, рыбой. 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. Полноценное питание кобр в серпентариях, впрочем как и других животных в неволе, составляет проблему, однако, по свидетельству одного из герпетологов, кобры охотно поедали тушки мышат, фаршированные поливитаминами и обмазанные растительным маслом. Многие из них кормятся практически любой подходящей пищей, которую могут найти, в то время как другие употребляют в пищу только один или два определенных вида животных. Например, африканская ошейниковая кобра *Hemachatus haemachatus* предпочитает головастиков. Большинство морских видов этого семейства обитают на коралловых рифах, где они питаются рыбой, угрями и кальмарами. Как правило, представители семейства Elapidae активно охотятся, используя свой ядовитый аппарат. Однако австралийская смертельная змея *Acanthophis antarcticus*, обнаружив добычу, подманивает ее к себе, двигая только кончиком хвоста, который имитирует личинку насекомого. При приближении жертвы – змея нападает.

Картина отравления. Наиболее грозным симптомом отравления ядами аспидов является вялый паралич скелетной и дыхательной мускулатуры, приводящий к прогрессивному 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 (тигровой змеи, тайпана 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, 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. 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 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, гутимина, кортикостероидов, а также налоксона.

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 уже упоминавшейся 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, иридиоциклиты, 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 острота зрения может сохраниться.

Несмотря на то, что на территории бывшего СССР обитает только один представитель аспидовых – среднеазиатская кобра *Naja naja oxiana*, целесообразно охарактеризовать особенности химического состава и механизмов действия яда змей подсемейства Elapinae в целом, поскольку достижения в этой области являются одними из наиболее впечатляющих в зоотоксинологии конца XX и начала XXI веков.

Химический состав и механизм действия яда. В настоящее время в яде элапид обнаружены ферменты, различные по строению и механизму действия токсических полипептидов и белков, в том числе: пост- и пресинаптические токсины, мембраноактивные полипептиды (цитотоксины, кардиотоксины), так называемые «слабые» токсины (WT, weak toxins), относящиеся к классу «необычных» токси-

нов, а также высокомолекулярные белки CRISP-типа[152] и др. Наиболее изученным является семейство так называемых трехпетельных (трехпальцевых, three-fingered) белков змеиных ядов, представленных полипептидами, состоящими из 58–74 аминокислотных остатков, с характерной пространственной структурой, похожей на кисть руки с тремя «пальцами» (рис. 6.13).

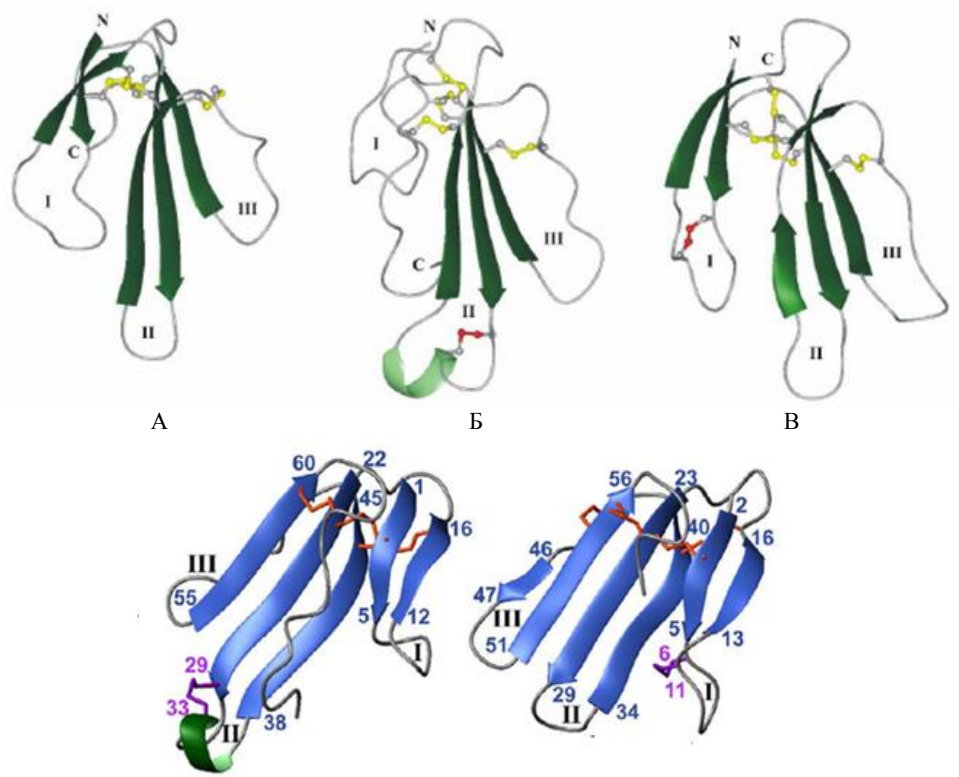


Рис. 6.13. Схема укладки полипептидной цепи α-нейротоксинов: А – короткий нейротоксин II из яда среднеазиатской кобры *Naja oxiana*; Б – длинный α-кобратоксин из яда *Naja siamensis;* В – «необычный», или «слабый» токсин (weak toxins, WTX) *кандоксин* из яда *Bungarus candidus*. Г – к-бунгаротоксин из яда *Bungarus multicinctus*; Д – «слабый» токсин *букандин* из яда *Bungarus candidus.* Римскими цифрами обозначены петли, образованные β-листами. На А–В желто-серыми линиями показаны консервативные S–S связи, красно-серыми линиями – дополнительная дисульфидная связь длинных и «необычных» нейротоксинов (Шулепко, 2009). На Г и Д – оранжевым цветом показаны консервативные S–S связи, фиолетовыми – дополнительные (Tsetlin, Hucho, 2004)

Такие трехпетельные полипептиды встречаются в ядах аспидов, относящихся к кобрам (Naja), крайтам (Bungarus) и мамбам (Dendroaspis), некоторых морских

[152] Белки GRISP-типа (cysteine-rich secretory proteins – секреторные белки с высоким содержанием остатков цистеина), для которых характерно наличие в молекуле 16 остатков цистеина, образующих 8 дисульфидных связей.

змей *sensu stricto* и, в последнее время, обнаружены в яде гадюк[153]. Вторичная структура представлена исключительно двумя антипараллельными β-слоями. Малый β-слой состоит из двух β-тяжей, остатки между которыми образуют так называемую первую петлю (в дальнейшем «петля I») молекулы. Большой β-слой состоит из трех β-тяжей, разделенных второй и третьей петлей соответственно.

Все трехпетельные белки содержат четыре или пять дисульфидных связей. Четыре дисульфидные связи, расположенные в гидрофобном ядре молекулы – верхняя часть молекул на рис. 6.13 – являются консервативными. Пятая дисульфидная связь может быть расположена в первой (кандоксин) или во второй (к-бунгаротоксин) петле молекулы (рис. 6.13В,Г). Несмотря на большую гомологию по пространственной структуре, трехпетельные белки сильно различаются по своей функции и спектру биологической активности. Особенности схемы укладки полипептидных цепей α-нейротоксинов с различной биологической активностью представлены на рис. 6.14. В настоящее время установлена первичная структура многих нейротоксинов змеиных ядов. Образующиеся в процессе посттрансляционной модификации белков дисульфидные связи служат для поддержания третичной и четвертичной структур полипептидных нейротоксинов, необходимых для реализации их функциональной активности. Далее целесообразно рассмотреть полипептидные токсины элапид в функциональном аспекте.

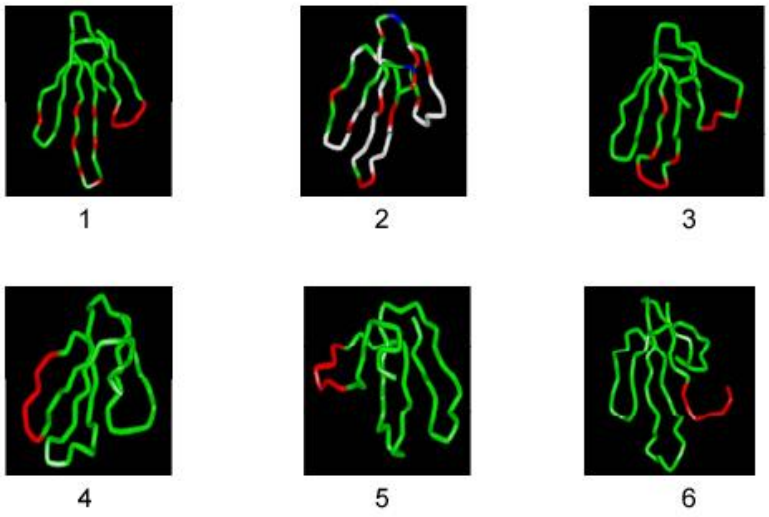


Рис. 6.14. Функциональные участки (обозначены красным цветом) трехпетельных токсинов (Pung, 2005): 1 – нейротоксический, 2 – цитолитический, 3 – фасцикулиновый[154], 4 – гипотензивный, 5 – антиагрегационный, 6 – анальгетический

[153] Кроме ядов змей, структурно гомологичные трехпетлевые домены встречаются в составе других белков. Например, субъединицы рецептора плазминоген-активатора уракиназного типа человека состоят из трех доменов, структура каждого из которых представляет трехпетельный белок.

[154] Токсин вызывает дрожание (фасцикуляцию) мышцы вследствие накопления ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе; содержится в яде мамб (Dendroaspis).

Постсинаптические нейротоксины. Функциональная активность постсинаптических α-нейротоксинов элапид (еще называемых кураreподобными) связана, в первую очередь, со способностью взаимодействовать с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (нАХР). Напомним, что нАХР представляет собой лиганд-зависимый ионный канал, встроенный в постсинаптическую мембрану нейронов, и является одним из наиболее распространенных рецепторов центральной и периферической нервных систем млекопитающих. В зависимости от локализации рецепторы семейства нАХР подразделяются на два больших класса: мышечные и нейрональные. нАх-Рецепторы мышечного типа состоят из 5 субъединиц (две α1, по одной β1, γ (или ϵ) и δ) и содержат два связывающих участка для агонистов/конкурентных антагонистов, локализованных на стыке двух α -субъединиц и прилегающих γ- и δ-субъединиц (рис. 6.15).

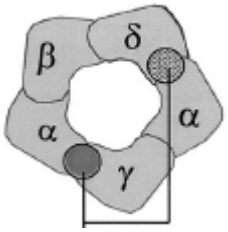


Рис. 6.15. Схема пентамерной структуры никотинового ацетилхолиного рецеаптора (Nirthanan, Gwee, 2004)

Нейрональные нАх-рецепторы состоят из субъединиц двух различных типов: α (α2–α10) и β (β2–β4) и могут быть гетеропентамерными (образованные различными комбинациями α- и β-субъединиц) и гомопентамерными (образованными α-субъединицами подтипов α7–α10) белками. Благодаря своей способности преобразовывать межклеточные сигналы, нАХР играют ключевую роль в возникновении и развитии целого ряда болезней нервной системы: шизофрении, эпилепсии, депрессии, никотиновой и алкогольной зависимостей, болезни Альцгеймера, паркинсонизма, мышечной дистрофии. В настоящее время показано, что нейрональные Ах-рецепторы присутствуют и в других клетках, например в клетках иммунной системы, где играют важную роль в регуляции воспалительных процессов.

α-Нейротоксины, как уже говорилось, имеют характерную «трехпетельную» β-структуру, стабилизированную 4–5 дисульфидными связями. Со структурной точки зрения α-нейротоксины из яда змей можно разделить на короткие и длинные. Кроме того, α-нейротоксины могут присутствовать в моно- и димерной форме. «Необычные» трехпетельные нейротоксины будут рассмотрены отдельно. Короткие α-нейротоксины (59–63 аминокислотных остатка, 4 дисульфидные связи) блокируют Ах-рецепторы мышечного типа, тогда как длинные нейротоксины (66–74 аминокислотных остатков с 5 дисульфидными связями – добавочный дисульфидный мостик в центральной петле II) взаимодействуют с мышечными Ах-рецепторами и гомопентамерным α7 подтипом нейрональных Ах-рецепторов. Следует подчеркнуть, что ни короткие, ни длинные α-нейротоксины не блокируют гетеропентамерные нейрональные Ах-рецепторы. Трехпетельные нейротоксины из других групп, например к-бунгаротоксин, способны блокировать гетеропентамерные α3β2 Ах-рецепторы, и в меньшей степени α43β2 и α7. Структурно они близки длинным α-нейротоксинам, но являются димерами. Однако в последнее время из яда кобры *Naja kaouthia* выделен дисульфид-связанный димер длинноцепочечного нейрotоксина α-кобратоксина (α-СТ-α-СТ). Особенностью этого димера является способность блокировать гетеропентамерный α3β2 Ах-рецептор. Как уже упоминалось, эффективно связываться с нейрональными нАХР способны только длинные α-нейротоксины, в то время как с мышечными нАХР взаимодействуют α-нейротоксины обоих типов. Это различие объясняется строением центральной петли коротких и длинных α-нейротоксинов. Исследования мутантных и

химически модифицированных длинных и коротких α-нейротоксинов позволили установить, что участок центральной петли длинных нейротоксинов, содержащий дисульфидную связь, необходим для взаимодействия с нейрональными нАХР. Поэтому длинные α-нейротоксины эффективно ингибируют нейрональные нАХР типа α7. Однако некоторые из длинных α-нейротоксинов, например к-бунгаротоксин из яда *Bungarus multicinctus*, способны ингибировать нейрональные нАХР других типов, например нАХР типа α3β2.

Сравнительный анализ аминокислотного состава центральной петли длинного α-кобратоксина из яда *Naja siamensis* (α-Cbtx), длинного α-нейротоксина I из яда *Naja oxiana* и к-бунгаротоксина показал, что концевые фрагменты центральных петель этих токсинов отличаются лишь одним аминокислотным остатком в 29 положении, который у к-бунгаротоксина представлен Лиз29, тогда как у α-нейротоксина I в этом положении находится Ала29. Можно предположить, что возможно именно это различие и определяет способность к-бунгаротоксина ингибировать как нАХР типа α7, так и нАХР типа α3β2.

Отметим также, к-бунгаротоксин, в отличие от α-бунгаротоксина, специфически и обратимо блокирует ганглионарные Н-холинорецепторы. Небольшие размеры и жесткая структура делают α-нейротоксины удобным инструментом для исследования свойств нАХР.

Кроме того, наличие для α-нейротоксинов большого числа гомологичных аминокислотных последовательностей делает возможным анализ структурно-функциональных взаимосвязей в их молекулах. Данные о структуре и свойствах α-нейротоксинов и знание механизма их действия на молекулярном уровне необходимы для разработки терапевтических средств лечения болезней нервной системы.

В настоящее время установлена первичная структура большого числа индивидуальных нейротоксинов змеиных ядов, аминокислотная последовательность которых показывает высокую степень гомологии. Несмотря на это, короткие и длинные нейротоксины различаются по антигенным свойствам (гомологичные антисыворотки не нейтрализуют нейротоксины другого типа), по ряду физико-химических характеристик, а также по количественным параметрам блокирования холинорецепторов. Как уже указывалось, 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 прогрессивному снижению амплитуды ПКП, вплоть до полного и необратимого блока синаптической проводимости.

Постсинаптические нейротоксины избирательно воздействуют только на холинорецепторы субсинаптической мембраны, не затрагивая функционирования пресинаптических нервных терминалей. Этот эффект проявляется не только на периферическом уровне, но и в ЦНС.

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 беспозвоночных (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 с особенностями морфофункциональной организации различных отделов нервной системы.

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 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 миноги устойчивы к их действию. Видовые различия в чувствительности отмечены также в опытах на ракообразных и разных представителях позвоночных (лягушках, цыплятах, котятах, крысах).

Изучение механизмов, лежащих в основе взаимодействия α-нейротоксин с нАХР, представляет интерес не только с фундаментальной точки зрения, но и необходимо для создания новых лекарственных препаратов, направленных на лечение заболеваний нервной системы, связанных с дисфункциями нАХР.

Слабые постсинаптические нейротоксины. Другая группа трехпетельных нейротоксинов известна как «слабые» (weak toxins, WTX) или необычные нейротоксины, состоящие из 62–68 аминокислотных остатков и 5 дисульфидных мостиков. Мишенями действия «необычных» токсинов с пятой дисульфидной связью, локализованной в N-концевой части петли I (рис. 6.13), выступают как мышечные нАХР, так и нейрональные нАХР, а также мускариновые ацетилхолиновые рецепторы, относящиеся к семейству G-белок сопряженных рецепторов. Свое название они получили из-за низкой токсичности: DL_{50} слабых токсинов варьирует от 5 до 82 мг/кг, тогда как для α-нейротоксинов DL_{50} составляет около 0.1 мг/кг. Известна первичная структура ряда «слабых» нейротоксинов: кандоксина из яда *Bungarus candidus* (Nirthanan et al., 2002), букандина из яда *Bungarus candidus* (Torres et al., 2001); установлена первичная структура слабого токсина из яда среднеазиатской кобры Naja oxiana (Старков и др., 2009). Сейчас известны свыше 30 слабых токсинов, но их группа постоянно пополняется новыми представителями. До недавнего времени слабые токсины обнаруживали исключительно в ядах элапид. Однако недавно из яда бойги, относящейся к сем. Colubridae, был выделен денмотоксин, также причисленный к группе слабых токсинов. Была разработана система продукции «слабого» токсина и его изотопномеченого и мутантных вариантов в штамме BL21(DE3) *E. coli*. Рекомбинантный токсин имел не только пространственную организацию, аналогичную организации природного «слабого» токсина из яда *Naja kaouthia*, но и обладал его молекулярно-динамическими свойствами (Шулепко, 2009).

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. Характерной особенностью пресинаптических токсинов является наличие фосфолипазной A_2 активности (Rosetto et al., 2006). Следует подчеркнуть, что пресинаптические нейротоксины обнаружены у представителей подсемейств Elapinae, Hydrophiinae, Crotalinae и Viperinae. Рассмотрим подробнее механизм действия пресинаптических нейротоксинов.

В настоящее время всеобщее признание получила везикулярная гипотеза[155] высвобождения медиатора, который в физиологических условиях концентрируется в синаптических везикулах и выделяется из них посредством экзоцитоза. В рамках везикулярной гипотезы известно, что процесс высвобождения медиатора состоит из нескольких этапов. Сначала пузырек прикрепляется (docking) к специальному участку синаптической мембраны – активной зоне, подготавливается (priming) к слиянию (fusion) с синаптической мембраной и, в конце концов, сливается с ней, высвобождая медиатор в синаптическую щель (*экзоцитоз*). Непосредственной причиной выделения кванта медиатора является увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция в месте освобождения медиатора за счет открытия кальциевых каналов при деполяризации пресинаптической мембраны потенциалом действия. Параллельно с процессом экзоцитоза осуществляется также рециклизация везикулы посредством эндоцитоза, то есть процесса образования новых везикул из фрагментов пресинаптической мембраны, которые постепенно обеспечиваются всеми необходимыми молекулами и медиатором для восполнения запаса везикул. В мембране везикулы имеется протонный насос, который, используя энергию АТФ, создает электрохимический градиент, обеспечивающий активный транспорт медиатора, синтезируемого в цитоплазме нервного окончания, в везикулу. В модели экзоцитоза без полного слияния рециклизация заключается в отхождении опустошенной везикулы от пресинаптической мембраны и повторном заполнении ее медиатором[156]. На рис. 6.16 представлена гипотетическая схема пресинаптического действия нейротоксической фосфолипазы A_2.

В физиологических условиях синаптические везикулы для высвобождения содержащихся в них молекул нейротрансмиттеров (голубые точки) должны состыковаться с пресинаптической мембраной и подготовиться (шаг 1) к последующему слиянию (шаг 2) с мембраной, вызванному локальным входом кальция. На этом этапе просвет везикулы сообщается с внеклеточным пространством, что обеспечивает проникновение нейротоксина в результате эндоцитоза внутрь везикулы (шаг 3). Нейротоксин (фосфолипаза A_2) гидролизует фосфолипиды внутренней поверхности мембраны везикулы с образованием жирных кислот (красные треугольники) и лизофосфолипидов (зеленые треугольники). В итоге обнажается белковая оболочка (шаг 4), а протонный насос АТФ-азы создает градиент pH через мембрану синаптической везикулы (шаг 5). Таким образом, создается движущая сила для поглощения и удержания нейротоксина в везикуле, при этом происходит транслокация жирных кислот в цитозольный слой везикулярной мембраны, а лизофосфофолипиды остаются в просвете везикулы. В результате комбинированного действия нейротоксической фосфолипазы A_2 и протонного насоса АТФ-азы создается асимметричное распределение жирных кислот и лизофосфолипидов. Эта асимметрия, в свою очередь, облегчает условия для слияния везикул, содержащих нейротоксин с мембраной нервной терминали на любом участке, где в физиологических условиях экзоцитоз не происходит (шаг 6). Нормальный

[155] Альтернативной является гипотеза пороцитоза (porocytosis), согласно которой медиатор секретируется в синаптическую щель благодаря синхронной активации гексагональных групп мест присоединения везикул (МПВ) и присоединенных к ним везикул.

[156] Таким образом, рассматриваются два механизма высвобождения: один с полным слиянием везикулы с плазмалеммой, второй – так называемый «поцеловал и убежал» (*kiss-and-run*), когда везикула соединяется с мембраной, и из нее в синаптическую щель выходят небольшие молекулы, а крупные остаются в везикуле. Второй механизм предположительно быстрее первого, с помощью него происходит синаптическая передача при высоком содержании ионов кальция в синаптической бляшке.

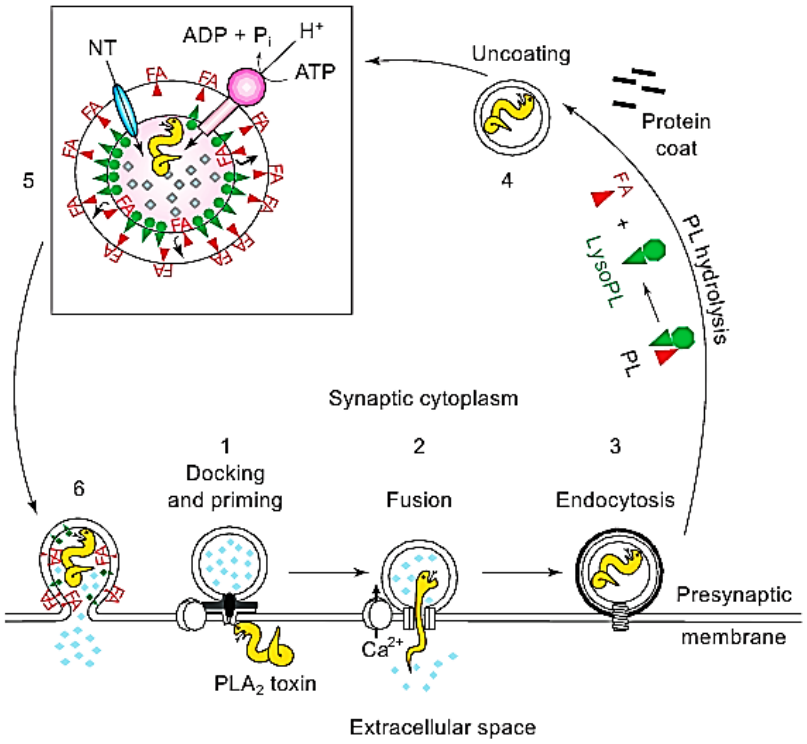


Рис. 6.16. Рециклинг синаптических везикул в нервной терминали и возможный механизм действия пресинаптических нейротоксических фосфолипаз A_2 змеиных ядов. Объяснение в тексте (Montecucco, Rossetto, 2000)

экзоцитоз нарушается и Ω-образные структуры (открытые везикулы) появляются на всех нервных терминалях. Электронная микроскопия действия пресинаптических токсинов показала увеличение размера везикул (возможно за счет их слияния) и уменьшение их количества в фазе облегчения.

Хорошо изученным представителем пресинаптических нейротоксинов является β-бунгаротоксин из яда южнокитайского многополосого крайта *Bungarus multicinctus* (рис. 6.17). Вид распространен на Тайване, юге Китая (включая Гонконг, Хайнань), Мьянме, Лаосе, Северном Вьетнаме, Таиланде. Поднимается до высоты 1500 м над уровнем моря.

β-Бунгаротоксин является гетеродимерным нейротоксином, обладающим Ca^{2+}-зависимой фосфолипазной A_2 активностью. Нейротоксин представлен ковалентным комплексом с M_r 20500 Да и состоит из двух связанных дисульфидной связью субъединиц. Субъединица А имеет M_r ~ 13500 (120 аминокислотных остатков и 6 дисульфидных связей), обладает активностью фосфолипазы A_2. Кислая субъединица В (M_r ~ 7000 Да, состоит из 60 аминокислотных остатков и имеет 3 дисульфидные связи. Мишенью, с которой взаимодействует ингибиторная субъединица β-бунгаротоксина, являются потенциал-активируемые K^+-каналы *Shaker*-типа[157] нервной

[157] Первый калиевый канал, у которого была установлена аминокислотная последовательность, был выделен у *Drosophila* sp. и был назван *Shaker* по генетическому мутанту, у которого был обнаружен дефект этого канала. Особенность этих мутантов заключалась в



Рис. 6.17. Южнокитайский многополосый крайт
Bungarus multicinctus (Wikimedia Commons)

мембраны. Таким образом, у β-бунгаротоксина фосфолипазная активность и «наведение на цель» разделены между гетерологичными субъединицами.

Напомним, что в яде крайта кроме β-бунгаротоксина содержатся так называемые трехпетлевые α-нейроткосины, блокирующие взаимодействие ацетилхолина с постсинаптическими рецепторами (постсинаптические нейротоксины): α-бунгаротоксин, действующий преимущественно на никотиновые Ах-рецепторы (Н-холинорецепторы) нервно-мышечного синапса, и к-бунгаротоксин, активный преимущественно в отношении нейрональных мускариновых Ах-рецепторов (М-холинорецепторов).

Заметим, что β-бунгаротоксин обладает более выраженным летальным эффектом, чем постсинаптические бунгаротоксины. Действие β-бунгаротоксина является комплексным. 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. На поздних стадиях действия β-бунгаротоксина наблюдается разрушение везикул

том, что они трепетали (shaking), когда для подсчета их анестезировали эфиром. Столь легко распознаваемая мутация обеспечила удобный методический подход для клонирования этого калиевого канала, не требующий обязательной идентификации белка. Генетический анализ позволил установить область примерного расположения гена *Shaker* в геноме *Drosophila.* Последующее сопоставление нормальной и мутантной последовательностей в этой области привело к идентификации гена *Shaker*.

вплоть до полного их исчезновения. Отмечается также набухание и вакуолизация митохондрий моторных нервных терминалей. Нейротоксин вызывает модификацию как вызванного стимуляцией высвобождения ацетилхолина, так и спонтанное высвобождение. После кратковременной начальной фазы слабого уменьшения высвобождения ацетилхолина следует пролонгированная фаза усиления высвобождения медиатора с последующей третьей фазой полного и необратимого ингибирования нейротрансмиссии. Эффект токсина является Ca^{2+}-зависимым, поскольку отсутствует в свободном от Ca^{2+} омывающем растворе (Motecucco, Rosetto, 2000).

Мембрано-активные полипептиды (МАП)[158]. Токсины этой группы найдены в ядах многих кобр и бунгарусов. Все они по химическому составу и структуре близки с «короткими» трехпетельными α-нейротоксинами элапид, но резко различаются фармакологическими свойствами. 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. МАП представляют собой β-структурные амфифильные одноцепочечные белки длиной 59–62 аминокислотных остатка и молекулярной массой 6–7 кДа. В настоящий момент известны аминокислотные последовательности большой группы МАП, в качестве иллюстрации приведем первичные структуры цитотоксинов (ЦТ) из яда кобр (Naja) (рис. 6.18).

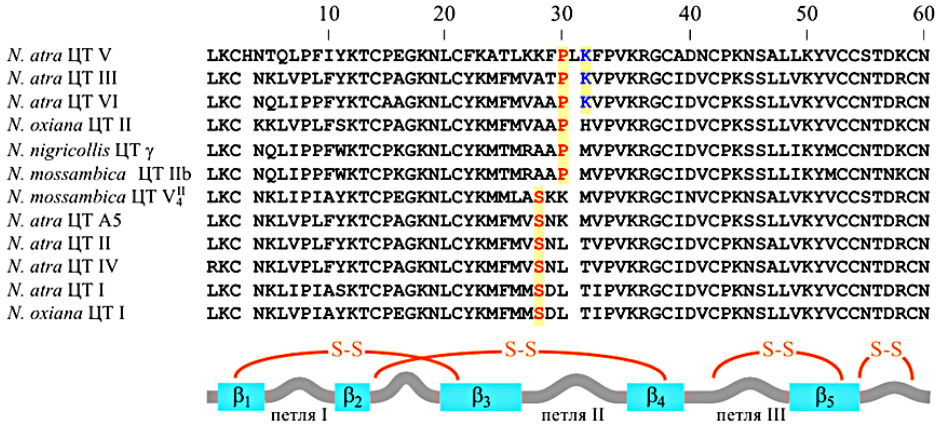


Рис. 6.18. Аминокислотные последовательности цитотоксинов, структура которых определена методом ЯМР или рентгеноструктурного анализа. Внизу: схема вторичной структуры цитотоксинов. Показаны элементы β-структуры, функциональные петли и S–S мостики (Дубинный, 2006)

Все известные цитотоксины имеют высокую степень гомологии по аминокислотной последовательности и пространственной структуре. Пространственная структура цитотоксинов включает два β-слоя, по два и три β-тяжа в каждом, а также три функционально важных «петли» цитотоксина. Структура стабилизирована четырьмя консервативными дисульфидными связями. Небольшие различия в

[158] В эту группу обычно включают так называемые кардиотоксины, цитотоксины и др.

аминокислотной последовательности и пространственном строении трех петель цитотоксинов определяют различие в спектре их биологической активности.

Сравнительный анализ химической структуры коротких α-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 и гидрофобных аминокислотных остатков (валина, лейцина, метионина), но в них, как правило, отсутствуют триптофан, гистидин и глутаминовая кислота. Цитолитические участки представлены во всех трех петлях, при этом положительно заряженные остатки лизина сгруппированы преимущественно в верхних частях петель. Химическая модификация положительных зарядов лизина подтвердила важность катионных остатков для проявления цитолитической активности.

МАП обладают наиболее широким спектром биологической активности во всем семействе трехпетельных белков. Характерным эффектом МАП является деполяризация возбудимых нервных и мышечных мембран (гладкой, поперечнополосатой и сердечной мускулатуры). Различные представители семейства МАП способны усиливать сердцебиение при низких концентрациях и вызывать остановку сердца при высоких. 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 МАП. Следует подчеркнуть, что потенцирующее действие имеет место только при одновременном применении обоих агентов. При этом было установлено, что присутствие фермента лишь ускоряет наступление эффекта МАП, не оказывая влияния на его пороговую дозу. Механизм деполяризующего действия МАП на клеточные мембраны связывают с увеличением тока входящего Ca^{2+}, возможно через поры (каналы), которые токсин формирует в мембране; кроме того, определенную роль может играть кальций, высвобождающийся во время деполяризации из саркоплазматического ретикулума.

МАП способны разрушать не только естественные, но и искусственные фосфолипидные мембраны, состоящие из клеточного монослоя. Так, кардиотоксин из яда среднеазиатской кобры *N. oxiana* увеличивает проводимость искусственных фосфолипидных мембран для катионов и совместно с фосфолипазой A_2 уменьшает среднее время жизни искусственных мембран. В больших концентрациях МАП вызывают лизис фосфолипидных везикул и клеточных мембран, дестабилизируют структуру липидного бислоя, вызывают межмембранное смешивание липидов. МАП обладают повышенной токсичностью по отношению к раковым клеткам.

Характерная особенность МАП – это их способность вызывать прямой гемолиз эритроцитов, что послужило основанием для термина «прямой литический фактор» (ПЛФ). В отличие от фосфолипаз A_2, которые гемолизируют эритроциты за счет образования литических продуктов гидролиза плазменных фосфолипидов (лизолецитина и др.), ПЛФ действует на отмытые от плазмы эритроциты. Имеются видовые различия в чувствительности эритроцитов к МАП, которая в случае яда кобры убывает в следующем порядке:

морская свинка > собака > человек > кролик > верблюд > баран.

Это обстоятельство позволяет использовать цитотоксины для выяснения функциональной архитектуры мембран клеток (как нормальных, так и патологически измененных), а также видовых особенностей организации клеточных мембран.

Таким образом, МАП обладает способностью «вскрывать» поверхностные структуры мембран, обнажая фосфолипидный субстрат для атаки фосфолипазой A_2. Синергизм в действии МАП и фосфолипазы A_2, всегда присутствующей в цельном яде, объясняет его деполяризующее действие на клеточные мембраны.

Другие биологически активные вещества яда аспидов. Кроме рассмотренных токсинов и ферментов, в яде аспидов присутствуют и другие белковые компоненты, обладающие выраженной биологической активностью.

Фактор роста нервов. Фактор роста нервов из яда кобры был первым нейротрофическим белком. Позже аналогичный компонент был описан в яде щитомордника *Agkistrodon piscivorus*. В настоящее время этот фактор обнаружен во многих ядах гадюк, гремучников и элапид. В яде кобр содержится фактор, стимулирующий рост афферентных и симпатических нервных клеток. Фактор роста – белок с молекулярной массой ~ 28000 – содержит остатки аминосахаров 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 секретируют белковый фактор роста нервов. Возможно, что экскреторные функции слюнных и ядовитых желез обеспечивают выведение избыточных количеств этого фактора из организма. В яде среднеазиатской кобры ФРН описан Салиховым (1999)[159].

Антикомплементарные факторы. Большой интерес представляют факторы яда кобры, воздействующие на систему комплемента. В настоящее время известны 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 (CVF) – гликопротеид, имеет молекулярную массу ~ 144000, состоит из трех цепей с M_r ~ 70000, 50000 и 30000 Да, соединенных дисульфидными связями. CVF вызывает резкое падение уровня С3 компонента комплемента, удерживающееся 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 (H-CoF) действует на ранних стадиях активации комплемента, его молекулярная масса ~ 800000, а эффект составляет 3% от общей антикомплементарной активности яда кобры.

Наконец, ингибитор комплемента (CI) – термолабильный гликопротеид с молекулярной массой ~ 26000, образующий комплексы с компонентами комплемента С3, С4 и их активными фрагментами С3b и С4b.

Отметим, что из яда среднеазиатской кобры *Naja n. oxiana* были выделены шесть белковых эффекторов комплемента человека, ингибирующих классический путь активации комплемента, а также, за исключением двух белков, и альтернативный путь. Причем один из эффекторов CFB-III усиливал альтернативный путь активации. Антикомплементарные свойства яда кобры находят применение в иммунологических исследованиях.

Весприны. Из яда королевской кобры *Ophiophagus hannah* выделен новый белок – *оханин*, представляющий собой одиночную полипептидную цепь, состоя-

[159] ФРН также обнаружен в яде щитомордника, эфы, гюрзы (Салихов, 1999).

щую из 107 аминокислотных остатков с M_r 11951 Да. Первичная структура оханина на 44% идентична структуре домена B30.2 (или домена PRY–SPRY), присутствующего во многих трансмембранных белках. Полагают, что оханин является первым представителем нового семейства, названного *веспринами*. Не исключено, что оханин и родственные белки имеют общий предковый ген. Оханин практически не токсичен при внутрибрюшинном введении в дозе 10 мг/кг. Однако способен вызывать снижение двигательной активности (гиполокомоцию) и повышение болевой чувствительности (гипералгезию) у мышей при внутрибрюшинном и интравентрикулярном введении. Полагают, что оханин способствует обездвиживанию и эмоциональному (болевому) стрессу и жертвы или хищника, пораженных ядом (Pung et al., 2005).

Белки семейства CRISP. Секреторные белки, богатые цистеином (cysteine-rich secretory proteins, CRISP), участвуют в работе иммунной системы и в процессах созревания гамет и оплодотворения, хотя их функция до конца не выяснена. Встречаются они и в растениях, и в животных ядах (змеиных – CRISP–Vs). Их аминокислотная последовательность содержит 16 высококонсервативных остатков цистеина, 10 из которых расположены в С-концевой трети молекулы, M_r 23–26 кДа (Осипов и др., 2001; Рамазанова, 2011 и др.). Полная аминокислотная последовательность известна для более чем 30 CRISP–Vs, однако биологическая активность изучена не у всех. CRISP–Vs выделены не только из нейротоксических ядов Elapidae, но из ядов Colubridae и Crotalinae, что указывает на возможную нейротоксичность последних. Действительно показано, что яды Viperidae могут блокировать ацетилхолиновые и потенциал-управляемые рецепторы в нейронах *Limnaea stagnalis*, то есть проявляют нейротоксичность. Так, псевдехетоксин из яда *Pseudechis australis* и псевдецин из яда *Pseudechis porphyriacus* блокируют управляемые циклическими нуклеотидами каналы. Некоторые CRISP–Vs, включая абломин из яда *Agkistrodon blomhoffi*, трифлин из яда *Trimeresurus* (*Protobothrops*) *flavoviridis* и латизимин из яда *Laticauda semifasciata* тормозят сокращение гладкой мускулатуры хвостовой артерии крысы, вызванное высокими концентрациями ионов K^+, что указывает на возможное взаимодействие с потенциал-управляемыми Ca^{2+}-каналами. Натрин из яда *Naja atra* взаимодействует как с кальций-активируемыми высокопроводящими калиевыми каналами, так и с потенциал-управляемыми калиевыми каналами $K_v1.3$. Скрининг кросс-реактивности с антисывороткой к трифлину показал возможность присутствия родственных белков в ядах *Hemachatus hemachatus, Naja mossambica, N. kaouthia, N. nivea, N. haje и O. hannah*. Из последнего яда был выделен основный белок офанин с молекулярной массой 25.0 кДа. Его аминокислотная последовательность, состоящая из 221 остатка, более гомологична с таковой охарактеризованных белков CRISP из ядов змей семейства Viperidae, чем Elapidae. Офанин, как и некоторые другие CRISP (например трифлин и латисемин), умеренно ингибирует сокращение мышц хвостовой артерии крысы, вызываемое высокой концентрацией ионов калия, но не кофеином. Взаимодействие с ионными каналами различного типа указывает на возможность нейротоксического действия (Yamazaki et al., 2003).

Подробней рассмотрим типичного представителя – среднеазиатскую кобру.

Среднеазиатская кобра – *Naja oxiana* (Eichwald, 1831) – ядовитая змея подсем. Elapinae. Кобры, или настоящие кобры (Naja) – род ядовитых змей этого же подсемейства. Это наиболее узнаваемые и широко распространенные змеи, которых называют «кобрами», хотя есть несколько других родов, пред-

ставителей которых называют тем же тривиальным названием. В род Naja входят, по разным классификациям, около 20 видов. Они встречаются в Африке, на Ближнем Востоке, в юго-восточной Азии и Индонезии. Общая длина тела среднеазиатской кобры с хвостом достигает более 2 м, обычно мельче – 160–180 см. Максимальная длина туловища 161 см. Длина хвоста в 4–8 раз меньше длины туловища. Окраска верхней части тела от светло-оливковой до темно-коричневой, брюхо светлое, желтоватое. У молодых кобр очень яркие темные поперечные полосы в виде замкнутых на брюхе колец. По мере роста змеи основной тон окраски темнеет, кольца тускнеют и становятся шире, на брюхе полосы исчезают, вместо них образуются крупные или мелкие пятна. Зрачок круглый. Чешуя гладкая. Потревоженная кобра поднимает вверх переднюю часть тела до 1/3 его длины, расширяя шею и примыкающую часть туловища, и издает громкое шипение (рис. 6.19).

Оборонительная демонстративная поза угрозы является врожденным элементом поведения, и только что вылупившиеся змейки принимают ее при любой опасности. Если же человек или животное, несмотря на предупреждение, приближается вплотную, кобра вначале часто пытается отпугнуть противника и наносит фальшивый укус, резко выбрасывая вперед переднюю часть тела и ударяя врага головой и закрытым ртом, оберегая, таким образом, от возможной поломки ядовитые зубы. На территории бывшего СССР распространена в Туркмении (кроме крайних северо-западных районов), юго-западном Таджикистане, южном Узбекистане (на север до хребта Нура-Тау, гор Бель-Тау-Ата и западных отрогов Туркестанского хребта), Киргизии (рис. 6.19Б), а также в Афганистане, Пакистане, северо-восточном Иране и северо-западной Индии. Обитает в глинистых и щебенистых предгорьях, невысоких горах, долинах рек с береговыми террасами, ущельях и на склонах среди камней и кустарников, нередко среди заброшенных строений, вдоль арыков на орошаемых землях, по краям полей и в садах. Часто встречается по берегам рек, заходит также в безводные песчаные пустыни, где придерживается колоний песчанок, расположенных между барханами и на их склонах. В горах распространена до высоты 2000 м над уровнем моря.

Весной и осенью активна днем, летом – в утреннее, вечернее и ночное время. Осенью появляется на поверхности гораздо реже, чем весной. В теплое время года укрытиями кобре служат норы грызунов, ниши под камнями, промоины и трещины почвы, заросли кустарников (ежевики, эфедры), тростники у водоемов. Зимует в глубоких норах песчанок, трещинах, иногда под жилыми постройками. Зимовка длится с конца сентября-конца октября до конца марта-апреля. Линька два раза в год, весной и осенью. Скоплений не образует, поэтому многочисленной нигде не бывает.

Около 40% рациона среднеазиатской кобры составляют земноводные, особенно в большом количестве поедает зеленых жаб. Популяции, обитающие в долинах рек, поедают озерных лягушек. Питается также пресмыкающимися, в том числе змеями (удавчиками и эфами, составляющими 30–35% рациона), мелкими млекопитающими (грызунами, 15–20%), птицами (мелкими воробьиными, козодоями и другими, 5–10%), птичьими яйцами. Молодые кобры могут поедать беспозвоночных.



А



Б

Рис. 6.19. Среднеазиатская кобра *Naja oxiana* (А) и ее ареал[160] (Б) (The Reptile Database)

[160] Здесь и далее регион обитания указан в соответствии со стандартом информации о биоразнообразии TDWG (Taxonomic Databases Working Group – рабочей группы таксономических баз данных), используемым в The Reptile Database, и не представляет собой точную карту встречаемости вида. Регионы TDWG генерируются автоматически в соответствии с упоминаниями о распространении вида, приведенными в тексте.

Нападая на добычу, кобра нередко, вцепившись в жертву, не сразу откидывается назад, а несколько раз с усилием сжимает и перебирает челюсти на ее теле, чтобы получше вонзить ядовитые зубы в ткани тела и впрыснуть нужную дозу яда.

В природе численность кобры повсеместно невысока, поэтому она подлежит охране. В песчаных пустынях ситуация более благоприятная, в других районах численность сокращается из-за уничтожения местообитаний. Особенно уязвимы популяции в речных долинах, подгорных пустынях и предгорьях, где местообитания разрушаются в результате интенсивного хозяйственного освоения. Как редкий вид (категория 3) была занесена в Красные книги СССР (1984), Узбекистана (1983) и Туркмении (1985). Охранялась в заповедниках Туркмении: Бадхызском, Репетекском, Копетдагском, Сюнт-Хасардагском и на Гасан-Кулийском участке Красноводского заповедника; в Узбекистане: в Арал-Пайгамбарском и Каракульском заповедниках; в Таджикистане – в Тигровой балке. В настоящее время этот сокращающийся по численности вид (категория 2) внесен в Красные книги Туркменистана (1999) и Узбекистана (2003) – категория 3, статус NT. В Международной Красной книге с 1986 до 1994 год среднеазиатская кобра значилась как вымирающий вид (Endangered). С середины 90-х по настоящее время в Красном списке МСОП является видом с неопределенным статусом из-за отсутствия современных данных о ее численности. Внесена в Приложение II CITES.

В начале 1980-х годов в зоопарках и серпентариях ежегодно содержались 300–350 кобр. Успешно проводились инкубации кладок яиц, полученных от самок, оплодотворенных в природе.

*Картина отравления***.** При укусе среднеазиатской кобры местные явления – боль и отек – выражены в гораздо меньшей мере, чем при укусах гадюк или щитомордников, хотя могут иметь место лимфаденит и лимфангоит. При тяжелой форме отравления после начальной кратковременной фазы возбуждения наблюдается прогрессирующее угнетение функций ЦНС, развивающееся на фоне ослабления дыхания. Отмечаются затруднения глотания, нарушения речи, опущение век. Рефлексы затормаживаются, наступает патологический сон, во время которого резко снижена тактильная и болевая чувствительность. Развивающаяся при отравлении ядом кобры асфиксия является наиболее грозным патологическим процессом, могущим привести к смерти. При попадании массивных доз яда в кровоток (укус вблизи крупных сосудов) может развиваться гемодинамический шок, в патогенезе которого принимают участие и высвобождающиеся в организме физиологически активные вещества: простагландины, гистамин, эндорфины.

*Первая помощь***.** См. с. 374. Кроме того, рекомендуется введение моновалентной сыворотки «Антикобра» или поливалентной противозмеиной сыворотки, применение антихолинэстеразных препаратов в сочетании с атропином, кортикостероидов, антигипоксантов. При глубоких расстройствах дыхания необходима искусственная вентиляция легких.

*Химический состав и механизмы действия яда***.** Яд кобры – сложная смесь токсических полипептидов, ферментов и белков со специфическими биологическими свойствами. В состав яда входят токсические полипептиды: нейротоксин I (M_r ~ 8000), нейротоксин II (M_r ~ 7000), цитотоксины I и II (M_r ~ 7000). Среди ферментов яда кобры известны фосфолипаза A_2, ацетилхолинэстераза, эндорибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, фосфодиэстераза, 5'-нуклеотидаза, оксидаза L-аминокислот, гиалуронидаза.

Наибольшее патогенетическое значение при отравлении ядом кобры имеют нейротоксины, вызывающие вялый паралич скелетной и дыхательной мускулатуры. Действие нейротоксинов развивается по типу недеполяризующего блока Н-холинорецепторов поперечнополосатых мышц, что позволяет отнести их к «кураreподобным» токсинам. «Короткий» нейротоксин II состоит из 61 аминокислотного остатка и стабилизирован четырьмя внутримолекулярными дисульфидными связями (рис. 6.20А), тогда как «длинный» нейротоксин I содержит 73 аминокислотных остатка и 5 дисульфидных связей (рис. 6.20Б). Пространственная структура нейротоксина II была уточнена на основании данных спектроскопии H^1-ЯМР (Golovanov et al., 1993; Голованов, Арсеньев, 1995).

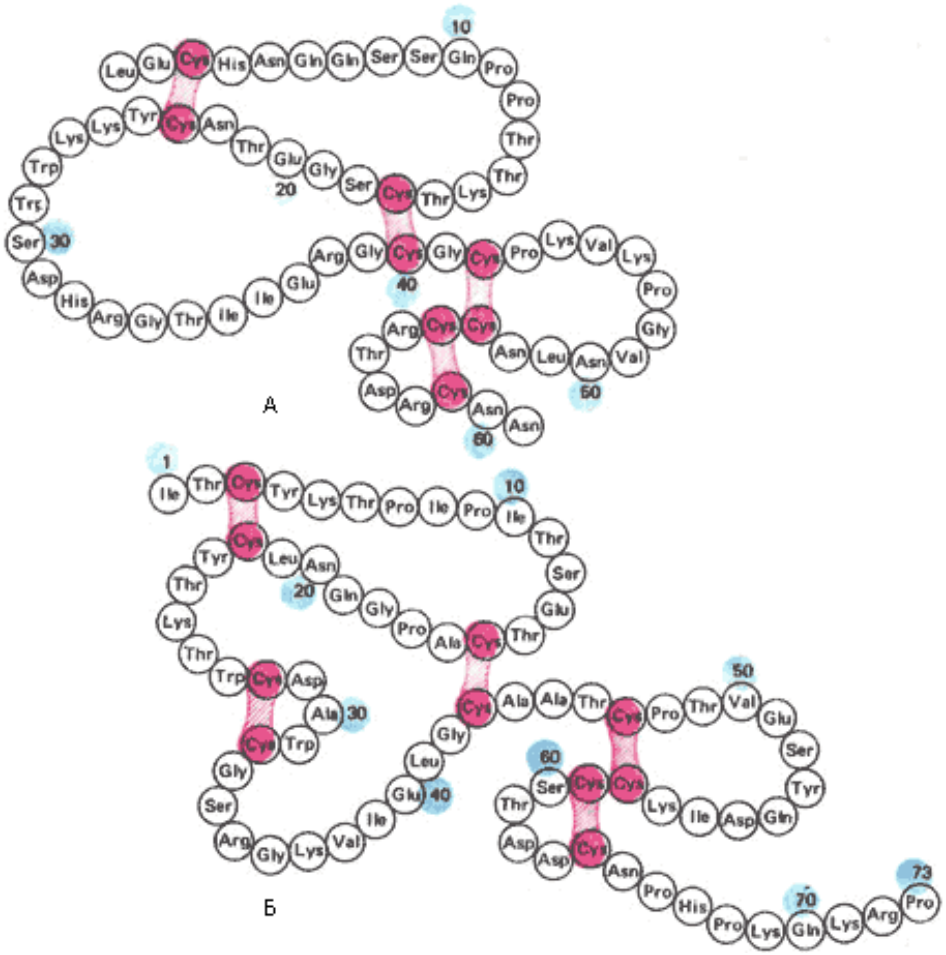


Рис. 6.20. Первичная структура нейротоксина II (А) (Grishin et al., 1973) и нейротоксина I (Б) (Grishin et al., 1974) из яда среднеазиатской кобры

Цитотоксины I и II яда среднеазиатской кобры состоят из 60 аминокислотных остатков с четырьмя внутримолекулярными дисульфидными связями (рис. 6.21). Они характеризуются высоким содержанием лизина и гидрофобных аминокислот с низким содержанием глицина и аргинина.

Цитотоксин I

```
          10        20        30        40        50
LKCNKLVPIA YKTCPEGKNL CYKMF**MM**SDL TIPVKRGCID VCPKNSLLVK
          60
YVCCNTDRCN
```

Цитотоксин II

```
          10        20        30        40        50
LKC**K**KLVPLF SKTCPAGKNL CYKMFMVAAP HVPVKRGCID VCPKSSLLVK
          60
YVCCNTDKCN
```

Рис. 6.21. Полная аминокислотная последовательность цитотоксинов I (А) и II (Б) из яда кобры *Naja naja oxiana* (Гришин и др., 1976). Жирным шрифтом выделены обсуждаемые в тексте аминокислотные остатки

Основное отличие цитотоксина II от всех известных ранее цитотоксинов – это наличие остатка Лиз(K)4 вместо аспарагина. Кроме того, в положении 31 находится гистидин, что отличало цитотоксин II от всех известных в то время аминокислотных последовательностей цитотоксинов. В то же время цитотоксин I отличается от цитотоксина II тем, что в нем содержится последовательность (-Мет(M)26-Мет(M)27-), которая ранее встречалась только в двух цитотоксинах. В целом обе структуры цитотоксинов обладают высокой степенью гомологии как между собой, так и по сравнению с известными структурами цитотоксинов. Цитотоксины яда кобр эффективно взаимодействуют с биомембранами, вызывая гемолиз эритроцитов (прямой литический фактор), деполяризуя нервную, мышечную и сердечную ткань (кардиотоксическое действие). Так, цитотоксины I и II яда *Naja naja oxiana* обладали цитолитическим, кардиотоксическим и гемолитическим действием. Цитотоксин II в концентрации 10 мкг/мл воспроизводил почти все эффекты цельного яда кобры на изолированном сердце лягушки: уменьшение амплитуды сердечных сокращений и остановку сердца в систоле. Цитотоксин I вызывал аритмию изолированного сердца лягушки в более высоких концентрациях и также приводил к его остановке. Цитотоксин II обладает и антикомплементарным действием.

Определение методом ЯМР вторичной структуры цитотоксина II показало, что он характеризуется конформационной гетерогенностью и присутствует в виде основной и минорной конформаций. Обе структуры представлены β-слоем из двух антипараллельных β-тяжей и β-слоем из трех антипараллельных β-тяжей и наиболее резко различаются характером β-поворота в позициях 6–9, который обусловлен *транс*-конфигурацией пептидной связи Вал7-Про8 в основной конформации и ее *цис*-конфигурацией в минорной (Дементьев и др., 1996)

Из яда кобры *Naja naja oxiana* с использованием различных видов жидкостной хроматографии выделен белок с M_r 7485 Да, содержащий пять дисульфидных связей. Методами белковой химии установлена полная аминокислотная последовательность белка, что позволило отнести его к группе так называемых слабых токсинов (рис. 6.22). Это первый слабый токсин, выделенный из яда *Naja naja oxiana*.

```
          10                  20                  30                  40                  50
LTCLICPEKY CNKVHTCRNG EKICFKKFDQ RKLLGKRYIR GCAATCPEAK
          60
PREIVECCST DKCNH
```

Рис. 6.22. Полная аминокислотная последовательность слабого токсина из яда кобры *Naja naja oxiana* (Старков и др., 2009)

Исследование биологической активности токсина *N. oxiana* показало, что, подобно другим слабым токсинам, он обладает способностью связываться с никотиновыми холинорецепторами мышечного и α7-типов (Старков и др., 2009).

Яд кобры вызывает широкий спектр патологических реакций организма, затрагивающих важнейшие системы и органы, в том числе центральную и периферическую нервную систему. 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. 6.23).

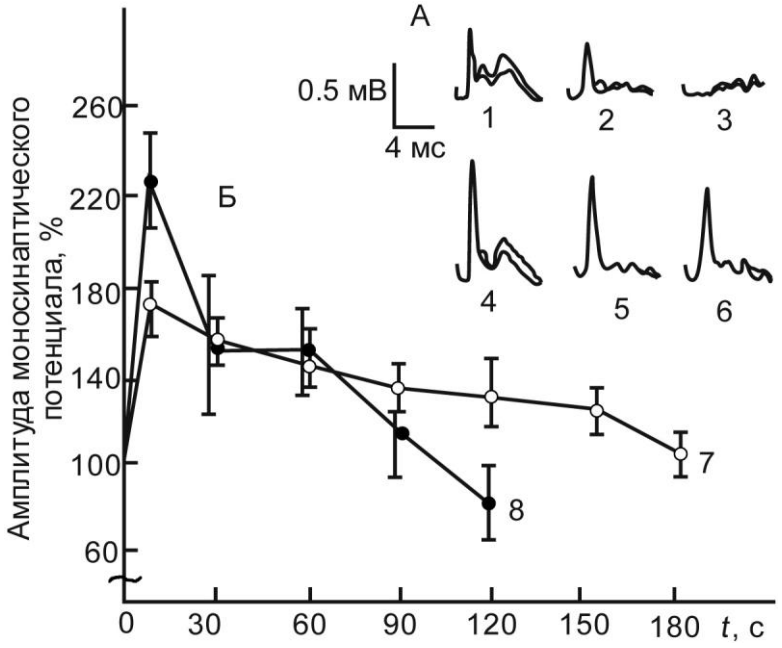


Рис. 6.23. Влияние яда среднеазиатской кобры *Naja oxiana* (0.5 мг/кг) на рефлекторную передачу в спинном мозге кошки (Орлов, Гелашвили, 1975): А – моно- и полисинаптические потенциалы передних корешков спинного мозга: 1 – фон, 2 – через 5 мин после введения яда, 3 – через 14 мин, 4 – фоновая запись моносинаптического потенциала после предварительной тетанизации задних корешков, 5 – через 6 мин, 6 – через 15 мин после введения яда; В – течение реакции посттетанической потенциации до (7) и после (8) введения яда (Орлов, Гелашвили, 1985)

Важное значение в действии яда играют ферменты. Так, ацетилхолинэстераза, гидролизуя ацетилхолин, тем самым усиливает парализующее действие нейротоксинов. Действие цитотоксинов на биомембраны потенцируется фосфолипазой A_2. Последняя, в свою очередь, способна вызывать истощение запасов ацетилхолина в нервных окончаниях, то есть оказывать пресинаптическое токсическое действие. Кроме того, фосфолипаза A_2 способствует высвобождению в организме многих физиологически активных веществ, усугубляющих течение отравления.

Таким образом, токсические компоненты яда кобры обеспечивают его высокую способность парализовать добычу.

Среди белков со специфическими биологическими свойствами отметим ФРН и антикомплементарные факторы. Большинство компонентов яда кобры присутствует в целом яде в виде нескольких изоформ, количество которых зависит от экологических факторов.

Значения токсичности цельного яда среднеазиатской кобры для экспериментальных животных приведены в табл. 6.4.

Таблица 6.4

Токсичность (DL_{50}) яда среднеазиатской кобры *Naja oxiana* для экспериментальных животных при разных способах введения (snakedatabase.org)

Вид животного	Способ введения	Значение DL_{50}, мг/кг
Крысы	Внутривенный	0.10
	Внутрибрюшинный	0.43
	Внутримышечный	0.43
Мыши	Внутривенный	0.27
	Внутрибрюшинный	2.00
	Подкожный	0.45
	Внутримышечный	3.30

Компоненты яда среднеазиатской кобры имеют следующую токсичность (DL_{50}) для мышей: нейротоксин I – 0.56 мг/кг (в/б); цитотоксин II – 1.75 мг/кг (в/б); фракции, соответствующие цитотоксину I – 1.1–2.4 мг/кг (в/б); фосфолипаза A_2 – 80 мг/кг.

Практическое значение. Яд кобры находит применение при производстве противозмеиных сывороток. Нейротоксины применяются для изучения молекулярной организации ацетилхолиновых рецепторов, антикомплементарные факторы используются в качестве иммунодепрессантов в научных исследованиях. Ферменты яда применяются в биохимических экспериментах. Эндонуклеаза и фосфолипаза A_2 выпускаются в качестве коммерческих препаратов.

6.2.2. Подсемейство Морские змеи (Hydrophiinae)

Как уже упоминалось, по современной классификации морские змеи, ранее составлявшие отдельное сем. Hydrophidae, включены теперь в сем. Аспиды (Elapidae) на правах подсемейства Hydrophiinae. Заметим, что к этому же подсемейству относят и ядовитых змей (сухопутных) Австралии.

Токсинологическая характеристика. С токсинологической точки зрения наиболее изученными являются представители родов Laticauda (плоскохвосты), Hydrophis (ластохвосты), Enchydrina и некоторые другие. Плоскохвосты еще сохраняют связь с сушей, тогда как ластохвосты являются исключительно водными

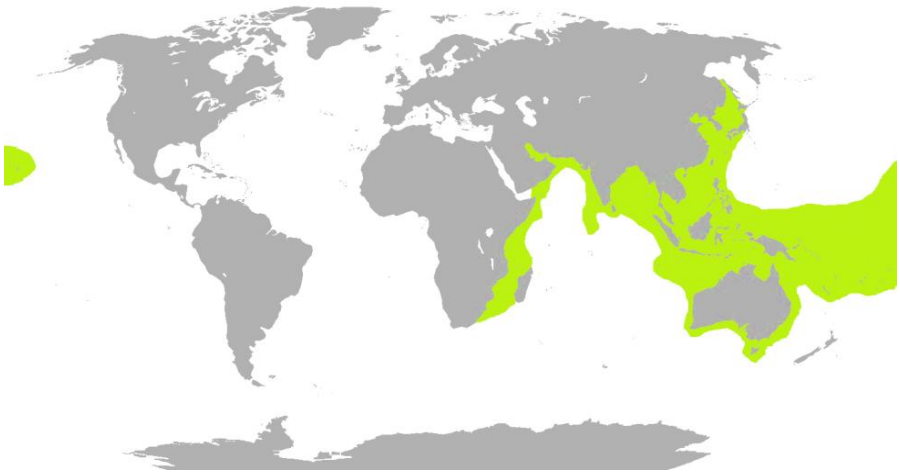


Рис. 6.24. Ареалы морских змей (Hydrophiinae)
(Wikimedia Commons)

обитателями. Ластохвостые морские змеи очень специализированная группа типичных морских обитателей, за исключением одного пресноводного вида (лусонский ластохвост *Hydrophis semperi*, 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. Один из наиболее широко распространенных видов морских змей – двухцветная пеламида *Pelamis platura* – имеет обширный ареал и встречается от восточных берегов Африки до тихоокеанских берегов Америки. Известен случай нахождения этой змеи на Дальнем Востоке (на берегу залива Посьет).

Считают, что холодные воды с температурой ниже 20°С мешают морским змеям обогнуть южные оконечности Африки и Южной Америки и проникнуть из Тихого и Индийского океанов в Атлантический. Таким образом, морские змеи (*sensu stricto*) населяют прибрежные тропические воды Индийского и Тихого океанов и Красного моря (рис. 6.24).

Образ жизни и внешний вид морских змей сильно отличаются от наземных змей. В первую очередь заметна сплющенность хвоста с боков, что общее для всех морских змей. К тому же у них сильно сокращено число брюшных чешуек, кроме рода Laticauda, которые хорошо передвигаются и на суше и имеют под языком солевые железы, выделяющие излишнюю соль из организма. Обычно они держатся у самой поверхности воды и вблизи берегов, но нередко удаляются от суши на 50–60 километров. Часто их можно встретить вблизи устьев рек, где они подстерегают свою добычу. Случается, что морские змеи даже заплывают в пресные воды реки, но надолго они там не задерживаются, поскольку пресные воды являются для них серьезным препятствием. Большинство морских змей питается рыбой. Добычу они глотают целиком, убив ее предварительно укусом ядовитых зубов. Рыбы менее чувствительны к змеиному яду, чем теплокровные животные, поэтому яд морских змей обладает высокой токсичностью.

Картина отравления. В южных широтах от укусов морских змей чаще всего страдают рыбаки, особенно в Индийском океане. Несмотря на распространенное мнение о не агрессивности морских змей, их укусы отнюдь не редкость. Несмотря

на мощный ядовитый аппарат, морские змеи практически не опасны для человека. Часто они запутываются в рыбачьих сетях, куда попадают вместе с преследуемой стаей рыб. Однако рыбаки безбоязненно вынимают змей из сети голыми руками и совершенно не боятся их ядовитых зубов. Дело в том, что морские змеи пускают в ход свое грозное оружие лишь при охоте и только в крайнем случае используют его для самообороны. Если морскую змею взять в руки осторожно, не причиняя боли, она никогда не укусит. В противном случае змея может нанести молниеносный укус, вызывающий тяжелые последствия, а иногда заканчивающийся смертью. Хотя яд морских змей, как говорилось выше, обладает высокой токсичностью, смерть наступает не всегда, так как в ранку вводится очень маленькая доза яда. 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. Подчеркнем, что сыворотка против сухопутной австралийской тигровой змеи *Notechis scutatus* нейтрализует яды некоторых морских змей: *E. schistosa*, *Lapemis hardwickii* и *Hydrophys cyanocinctus*, что указывает на близость антигенной структуры токсинов элапид и морских змей, хотя различия, безусловно, существуют.

Химический состав и механизм действия яда. Симптоматика экспериментального отравления ядом морских змей напоминает таковую при поражениях ядом элапид. Это сходство в первую очередь обусловлено высокой степенью гомологии между нейротоксинами элапид и морских змей. В то же время некоторые биологические особенности морских змей – небольшое количество выделяемого ими высокотосичного яда – делают их менее опасными, чем элапиды. Так, например, для получения около 8 г сухого яда пришлось выделить ядовитые железы у 3074 особей двухцветной пеламиды *Pelamis platurus*. Во избежание потерь при получении яда иногда используют отсасывание с кончика зуба змеи с помощью микропипетки.

Из яда *Laticauda semifasciata* выделена и структурно охарактеризована группа нейротоксинов, в частности *эрабутоксины a, b, c* (рис. 6.25, 6.26), имеющие сходство с короткими α-нейротоксинами элапид. Токсичность эрабутоксиов *a* и *b* составила 0.15 мкг/г для мышей при внутрибрюшинном введении.

Кроме того, в яде *Laticauda semifasciata* содержатся *атипичные длинные нейротоксины* (Lc-a и Lc-b), гомологичные длинным α-нейротоксинам элапид, имеющие 69 аминокислотных остатков. Подобно другим прототипам α-нейротоксинов, Lc-a и Lc-b, отличающиеся между собой только 5 позициями в первичной структуре, высоко специфически взаимодействуют с никотиновыми Ах-рецепторами электрического органа ската Torpedo ($K_д \sim 10^{-11}$ М). Однако, в отличие от типичных длинных α-нейротоксинов, в структуре Lc-a и Lc-b отсутствует пятая дисульфидная связь в петле II, что препятствует их эффективному связыванию с нейрональными Ах-рецепторами типа α7.

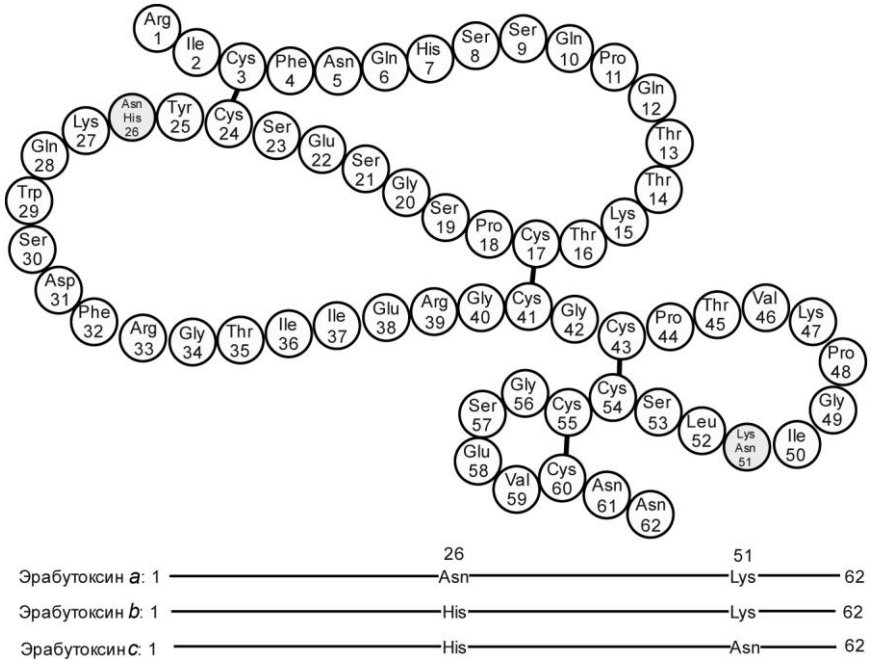
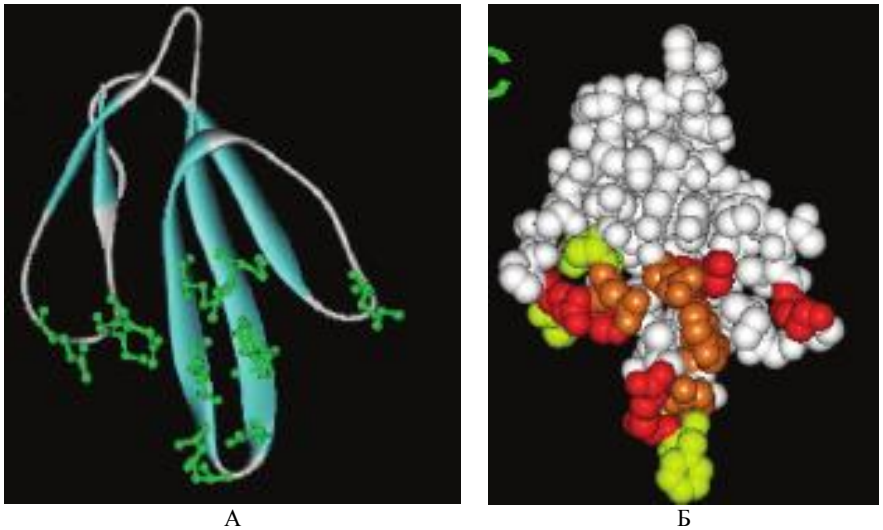


Рис. 6.25. Структура эрабутоксинов *a, b* и *c* из яда морской змеи *Laticauda semifasciata*



А Б

Рис. 6.26. Молекулярная структура эрабутоксина *a* из яда морской змеи *Laticauda semifasciata*. А. На трехпетельной риббон-диаграмме указаны (зеленым) функциональные участки молекулы эрабутоксина, взаимодействующие с никотиновым ацетилхолиновым рецептором. Б. Объемная модель молекулы эрабутоксина *a*. Аминокислотные остатки, окрашенные белым, не оказывают влияния на сродство к рецептору. Аминокислотные остатки, окрашенные желтым, коричневым и красным, при химической модификации уменьшают сродство в 4, 10 и 100 раз соответственно (Kini, 2002)

Несколько особняком стоит токсин LsIII из яда *Laticauda semifasciata*, состоящий из 66 аминокислотных остатков и 5 дисульфидных связей. Его токсичность для мышей при внутримышечном введении равна 0.64 мкг/г. Хотя известно, что аминокислотные остатки в С-концевом участке полипептидной цепи α-кобратоксина (Phe-65) и α-бунгаротоксина (Lys-70 и Arg-72) являются важными для взаимодействия с Ах-рецептором, длинный α-нейротоксин LsIII, имеющий короткий С-концевой участок, также эффективно связывается мышечными никотиновыми Ах-рецепторами. Это свидетельствует о минимальной роли С-концевых аминокислотных остатков в блокировании Ах-рецептора.

Функциональные участки, обеспечивающие токсические и антигенные свойства молекулы нейротоксина, не совпадают. На рис. 6.27 жирным кружком обозначены аминокислотные остатки гомологичных α-нейротоксинов, обеспечивающие их общие антигенные свойства. Эти аминокислотные остатки встречаются у большинства α-нейротоксинов. Специфические антигенные свойства эрабутоксина *b* связаны с Арг-1(R), Глн-12(Q), Глн-28(Q), Сер-57(S) и Глу-58(E) (заштрихованные кружки на рис. 6.27). При этом функционально-инвариантные аминокислотные остатки, обеспечивающие связывание токсина с холинорецептором, ориентированы на одну сторону молекулы (знак (+) на рис. 6.27), тогда как большинство антигенных детерминант направлено в противоположную сторону (знак (–) на рис. 6.27).

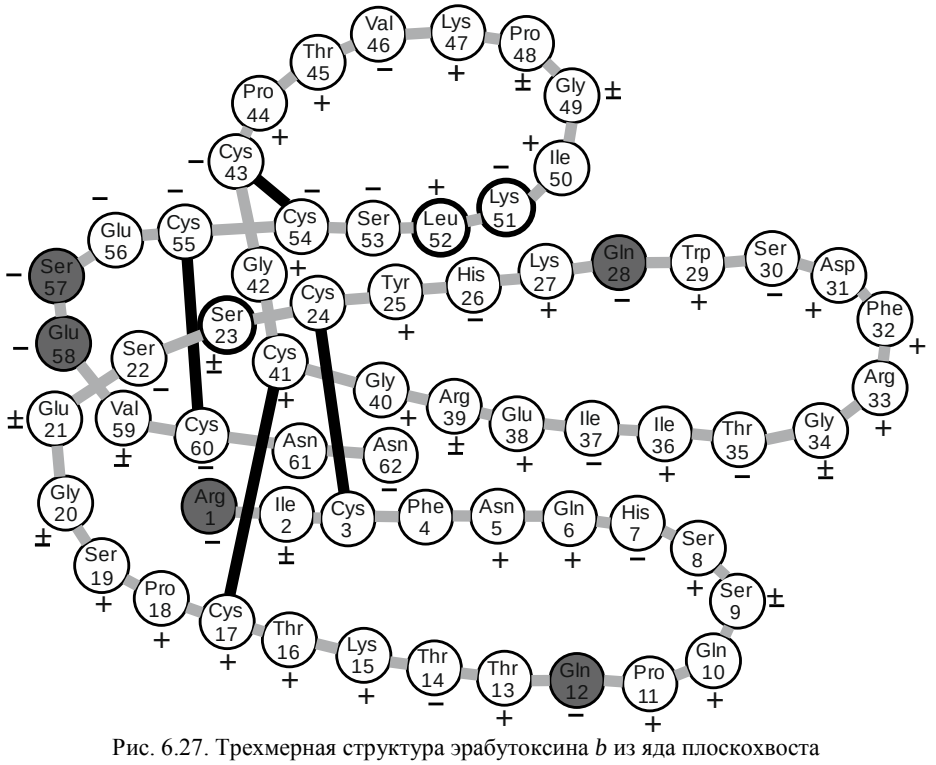


Рис. 6.27. Трехмерная структура эрабутоксина *b* из яда плоскохвоста *Laticauda semifasciata* (Abe, Tamiya, 1979). Подробности в тексте

У экспериментальных животных целые яды морских змей и выделенные из них нейротоксины вызывают блок нервно-мышечной передачи, скорость развития

которого носит дозозависимый характер. Причиной паралича является блокирование нейротоксинами холинорецепторов субсинаптической мембраны мионевронального синапса. В паралитических дозах (50 мкг/кг) эрабутоксин *a* 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 *(пеламистоксина a* из яда *Pelamis platurus* и др.). Следовательно, по характеру действия α-нейротоксины морских змей относятся к постсинаптическим токсинам змеиных ядов, хотя и обладают более обратимым блокирующим эффектом. Однако этим не исчерпывается фармакологическая активность яда морских змей.

Яд *Enchydrina schistosa* 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 a*, *b* и *c* – имеют DL_{50} 42, 45 и 52 мкг/кг соответственно. Их токсическое действие связано с необратимым блоком нервно-мышечной передачи в холинергических синапсах.

Яд *E. schistosa* также обладает миотоксическим эффектом, обусловленным активностью фосфолипазы A_2. 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 A_2 из яда элапид. Миотоксическое действие фосфолипазы A_2 усугубляет тяжесть отравления ядом *E. schistosa.*

В целом яды морских змей по химическому составу и механизмам действия напоминают яды элапид, что подчеркивает их филогенетическую близость.

Двухцветная пеламида – *Hydrophis* (*Pelamis*) *platurus* – ядовитая змея подсем. Hydrophinae. Двухцветная пеламида никогда не выходит из моря на сушу. В воде эта змея очень маневренна, она – отличный пловец, способный легко двигаться как назад, так и вперед. Собираясь в группы, пеламиды дрейфуют в поверхностных водах в так называемой позе отдыха, «опустив» голову и хвост вниз, или укрываются среди плавающих морских водорослей и мусора, подстерегая добычу. Иногда эти змеи цепляются хвостом за различные плавающие предметы и водоросли, прочно удерживаясь за них. Известен случай, когда исследователь снимал с рыболовного крючка пеламиду, которая ухватилась хвостом за более чем шестикилограммовый фонарь и длительное время удерживала его на весу.

Двухцветная пеламида редко превышает метровую отметку, обычная длина ее туловища – 60–80 см, хвоста – 8–9 см. Самки чуть крупнее самцов. Она имеет сильно уплощенное с боков (так называемое ремневидное) тело и тупо закругленный веслообразный плоский и короткий хвост. Форма головы напоминает утиный клюв. Окраска двухцветной пеламиды чрезвычайно изменчива. Наиболее широко распространен следующий вариант: верх головы и спины черный или темно-коричневый, широкая черная полоса проходит по спине, и в задней части туловища ее края приобретают волнисто-синусоидальный характер, превращаясь в соединенные тонкой полоской ромбовидно-клиновидные пятна, которые на хвосте приобретают округлые очертания, отделяясь друг от друга. Бока, живот и основ-

ной фон хвоста ярко-желтые, кремовые или палево-желтоватые (рис. 6.28А). Яркую окраску двухцветной пеламиды принято считать апосематической (предупреждающей, отпугивающей).

Двухцветная пеламида обладает наиболее широким ареалом из всех морских змей и распространена от восточного побережья Африки по Индийскому и Тихому океанам до западных берегов Америки в 300-километровой зоне от берега (рис. 6.28, Б). Трижды (в 1873, 2006 и 2011 гг.) она появлялась в российских территориальных водах (залив Посьета и бухта Сявучья) в периоды потепления морской воды, вследствие которого южные виды рыб (в частности сардины-иваси), являющиеся кормовой базой пеламиды, продвигались к северу (до российской прибрежной зоны).



А



Б

Рис. 6.28. Двухцветная пеламида *Hydrophis* (*Pelamis*) *platurus* (А) и ее ареал (Б) (The Reptile Database)

Находясь в засаде, пеламиды охотятся на крупных рыб, умерщвляя их ядом. Яд может быть смертелен для людей, но обычно пеламида при встрече с человеком ведет себя не агрессивно и не кусает. От врагов ее защищает секрет пахучих

анальных желез, который непроизвольно выбрасывается из удлиненного «мешка», не имеющего сфинктера. Линяют двухцветные пеламиды, «стягивая» с себя участки линной кожи в процессе трения частей тела друг о друга, как бы «завязываясь» туловищем в узел.

Двухцветная пеламида – живородящий вид. Самки рождают детенышей в воде, не выходя на берег и не заходя в устья рек, как делают некоторые другие морские змеи. В марте-октябре, в зависимости от широты обитания, появляется 3–4 (до 8) детенышей.

Химический состав и механизм действия яда. Токсичность цельного яда двухцветной пеламиды при внутривенном введении мышам составляет 0.090 мг/кг[161]. Из яда *Pelamis platurus* гель-фильтрацией на Сефадексе G-50 и колоночной хроматогафией на карбоксиметилцеллюлозе выделен основной токсин, названный *пеламистоксин а*. Токсичность (DL_{50}) пеламистоксина *а* составила 0.044 мкг/г для мышей, что соответствовало 10-кратномому увеличению после очистки. Токсин был гомогенен при электрофорезе на полиакриламидном геле выходил одним пиком при колоночной хроматографии в градиенте плотности на сахарозе. Изоэлектрическая точка токсина была равна 9.69, что характеризовало его как высокоосновный белок. Токсин состоял из 55 аминокислотных остатков и имел четыре дисульфидные связи. Когда все дисульфидные связи были восстановлены и алкилированы, токсическое действие чистого токсина исчезло, что свидетельствовало о роли вторичной структуры нейротоксина в реализации его токсического действия (Tu et al., 1975). Фармакологический анализ цельного яда (0.01-0.1 мг/кг) *Pelamis platurus* и пеламистоксина *а* (0.001–0.1 мг/кг) показал, что они при внутривенном введении кроликам вызывают после начальной стимуляции угнетение дыхания вплоть до полной остановки. В большинстве случаев угнетение дыхания сопровождалось значительным падением АД. В ЭКГ существенных изменений отмечено не было. Цельный яд и очищенные фракции угнетали нервно-мышечную передачу (Tu et al., 1976).

В этом же году Wang et al. (1976) сообщили об установлении первичной структуры пеламитоксина *а* – основного нейротоксина яда *Pelamis platurus,* но состоящего уже из 60 аминокислотных остатков (рис. 6.29). Причем аминокислотная последовательность пеламитоксина *а* оказалась идентичной таковой у «шистоза токсина 5», ранее выделенного из яда морской змеи *Enhydrina schistosa* (Freklund et al., 1972).

10
Met - Thr - Cys - Cys - Asn - Gln - Gln - Ser - Ser - Gln – Pro - Lys - Thr - Thr - Thr -
20 30
Asn - Cys - Ala - Glu - Ser - Ser - Cys -Tyr - Lys - Lys - Thr - Trp - Ser - Asp - His - Arq -
40
Glu - Thr - Arg - Ile - Glu - Arg - Gly - Cys - Gly - Cys - Pro - Gln - Val - Lys - Ser -
50 60
Gly - Ile - Lys - Leu - Glu - Cys - Cys - His - Thr - Asn - Glu - Cys - Asn - Asn

Рис. 6.29. Первичная структура пеламитоксина а из яда морской змеи *Pelamis platurus* (Wang et al., 1976)

[161] http://snakedatabase.org/pages/ld50.php.

Расхождение в числе аминокислотных остатков у пеламис токсина а (55 а.о.) и пеламитоксина а (60 а.о.) в то время считалось некритичным. У пеламистоксина *a* имеется одна свободная сульфгидрильная группа в положении Cys4, которая по данным Ishizaki et al. (1984) не играет существенной роли в связывании токсина холинорецептором электрического органа ската *Torpedo californica*, но ее модификация снижала токсичность. Так, DL_{50} модифицированного по свободной сульфгидрильной группе токсина составила 0.97 мкг/г, тогда как токсичность нативного токсина была равна 0.13 мкг/г.

Кроме основного токсического полипептида пеламистоксина *a*, в яде *Pelamis platurus* содержатся минорные изотоксины. Один из них – пеламистоксин *b* – был выделен и охарактеризован Mori et al. (1989). Токсин состоит также из 60 аминокислотных остатков и отличается от пеламистоксина *a* только наличием остатка глутаминовой кислоты вместо глутамина в позиции 10 (рис. 6.30).

```
                    10                  20                  30
M-T-C-C-N-Q-Q-S-S-E-P-K-T-T-T-N-C-A-E-S-S-C-Y-K-K-T-W-S-D-H-R-G-T-
          40                  50                  60
R-I-E-R-G-C-G-C-P-Q-V-K-S-G-I-K-L-E-C-C-H-T-N-E-C-N-N
```

Рис. 6.30. Первичная структура пеламистоксина *b* из яда морской змеи *Pelamis platurus* (Mori et al., 1989)

Пеламистоксин *b* имел токсичность (DL_{50}) 0.185 мкг/г для мышей при внутривенном введении. Он является типичным постинаптическим нейротокисном и конкурирует с α-бунгаротоксином за связывание с ацетилхолиновыми рецепторами.

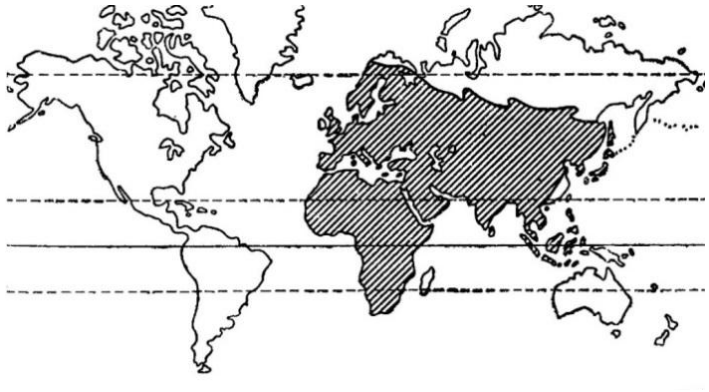
6.3. СЕМЕЙСТВО ГАДЮКОВЫЕ ЗМЕИ (Viperidae)

По современным представлениям семейство Viperidae (Гадюковые змеи) состоит из четырех подсемейств:

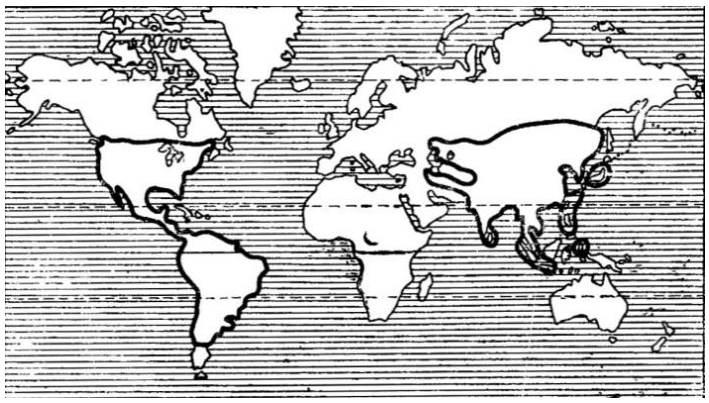
- подсемейство Viperinae – Гадюковые,
- подсемейство Crotalinae – Ямкоголовые, Гремучие змеи,
- подсемейство Azemiopinae – Бирманские гадюки,
- подсемейство Causinae – Жабьи гадюки.

Естественный ареал подсемейства Viperinae (гадюковые) охватывает всю Африку (без Мадагаскара) и часть Евразии (рис. 6.31А). При этом считают, 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.

Ямкоголовые змеи распространены на юге и востоке Азии и в Северной и Южной Америке (рис. 6.31Б). Считают, что эти змеи сформировались в Азии, где сейчас встречаются представители всего двух наиболее примитивных родов (Agkistrodon, Trimeresurus), а проникнув через Берингию в Америку, достигли здесь своего расцвета.



А



Б

Рис. 6.31. Ареалы семейства гадюковых змей (Viperidae): А – подсемейства Viperinae (Банников, Дроздов, 1969); Б – подсемейства Crotalinae (Дроздов, 1969)

Подсемейство Бирманские гадюки (Azemiophinae) представлено монотипическим родом Azemiops, в составе которого описан один вид – *Azemiops feae* (Бирманская гадюка-фея, или Китайская гадюка). Ареал включает территорию от юго-восточного Тибета на западе и прилегающих районов Бирмы, через китайские провинции Юньнань и Гуанси до северных районов Вьетнама на востоке.

Подсемейство африканские Жабьи гадюки (Causinae) – монотипичное семейство, включающее один род и 6 видов гадюк, обитающих к югу от Сахары. Ученые считают жабью гадюку примитивным видом гадюк. Среди гадюковых африканская жабья гадюка обладает другой уникальной характеристикой. Она заключается в том, что несколько видов имеют ядовитую железу не только в височной области, но и в нижней шейной. Эти ядовитые железы расположены по обе стороне позвоночника, могут быть до 10 см в длину, длинные каналы подключены к клыкам.

В книге будут рассмотрены представители первых двух подсемейств, обитающих на территории России и сопредельных стран: подсемейства Viperinae (Гадюковые) и подсемейства Crotalinae (Ямкоголовые, Гремучие змеи).

6.3.1. Подсемейство Гадюковые (Viperinae)

Гадюковые – второе по числу видов подсемейство (после аспидовых) ядовитых змей с совершенным ядозубным аппаратом. Представители этого подсемейства распространены в Старом и Новом Свете – они населяют Европу, Азию, Южную и Северную Америку, Африку (кроме Мадагаскара). Однако гадюки отсутствуют в Австралии, на островах Океании, на Новой Гвинее.

Все гадюковые имеют пару относительно длинных, полых внутри клыков, которые используются для выделения яда из ядовитых желез, находящихся за верхней челюстью, и, кроме того, 3–4 более мелких зуба-заместителя. Маленькие неядовитые зубы расположены на небных, крыловидных и зубных костях. Эти зубы помогают змее продвигать добычу вглубь пасти при заглатывании. Длина ядовитых зубов у обыкновенной гадюки составляет 0.5 см, у некоторых видов гремучих змей – 2.5 см, а у габонской полутораметровой гадюки – 3–4 см. Все гадюки ядовиты.

Голова у змей округло-треугольной формы, с притупленным носовым концом и сильно выпирающими вбок височными углами за счет располагающихся там ядовитых желез. На верхнем конце носа, между ноздрями, у некоторых видов имеются одиночные или парные выросты, образованные чешуйками. У других видов подобные выросты торчат над глазами, образуя нечто, подобное рожкам. Глаза небольшие, с вертикальным зрачком. Зрачки могут как раскрываться во всю ширину глаза, так и смыкаться почти полностью, что позволяет змеям видеть при любом свете. Над глазами обычно выступает небольшой валик, образованный чешуями. Сверху голова гадюк покрыта мелкими однородными чешуйками или неправильной формы щиточками, или же среди мелких (как у щиткоголовых гадюк рода Pelias) могут выделяться правильной формы крупные щитки.

Тело короткое, утолщенное – особенно в средней части. Хвост короткий. Окраска меняется сильно в зависимости от вида и среды обитания, но всегда покровительственная и скрывает змею на фоне ландшафта. Среди гадюковых змей попадаются как мелкие и средние, так и крупные виды – длина тела варьирует от 25 см до 3.65 м. Чешуя туловища обычно имеет резкие продольные ребрышки. Относительно небольшое число рядов брюшных щитков – следствие укороченного и утолщенного тела гадюковых змей. Окраска изменчива – у обитателей пустынь она песчано-бурая с расплывчатым рисунком; многим наземным формам свойственна яркая контрастная окраска, часто с геометрическим рисунком. Древесные гадюковые окрашены в зеленый или иной цвет, помогающий им оставаться незаметными среди древесной растительности.

Гадюковые приспосабливаются к любому ландшафту вплоть до 3000 метров над уровнем моря и, как правило, ведут наземный образ жизни. Обычно змеи являются хищниками, предпочитающими ночной образ жизни. По сравнению с другими змеями считаются более медлительными, охотясь, в основном, в ночное время, атакуя добычу из засады. Питаются мелкими грызунами, земноводными, птицами, некоторыми насекомыми в зависимости от среды обитания. Укушенная жертва, как правило, погибает в течение нескольких минут. После этого змея заглатывает жертву.

Род Гигантские гадюки (Macrovipera)

Крупные змеи, достигающие двух метров длины. Голова крупная, хорошо выражен шейный перехват. Тело массивное, слегка уплощено в спинно-брюшной



А



Б

Рис. 6.32. Гюрза *Macrovipera lebetina*:
А – внешний вид, Б – ареал
(The Reptile Database)

плоскости, покрыто килеватой чешуей. Голова покрыта мелкой чешуей, крупные упорядоченные щитки отсутствуют, нет даже крупных надглазничных щитков. Вокруг середины тела от 23 до 27 рядов. Подхвостовые щитки располагаются в два ряда. Населяют северную Африку, острова Средиземного моря, Аравийский полуостров, Ливан, Сирию, Ирак, Турцию, Иран, Афганистан, Пакистан, Северо-Западную Индию, страны Средней Азии, Южный Казахстан и Кавказ. Выделяют четыре вида, из которых в Северной Евразии встречается один. В Тунисе, Ливии и Восточном Алжире живет *M. deserti* (Anderson, 1892); из Туниса, Морокко и смежных областей Алжира известна *M. mauritanica* (Gray, 1849); с островов Киклады в Эгейском море описана *M. schweizeri* (Werner, 1935)

Гюрза, или левантская гадюка – *Macrovipera lebetina* (Linnaeus, 1758), перс. – «железная дубинка, булава, палица» (вид оружия с утолщенным концом) – вид ядовитых змей из рода гигантских гадюк (Macrovipera) семейства гадюковых. Гюрза – самый крупный представитель змей семейства гадюковых в фауне бывшего СССР. Длина тела вместе с хвостом может достигать почти 2 м, масса до 3 кг (рис. 6.32А).

Гюрза распространена в Северо-Западной Африке, на островах Средиземного моря, в Западной, Средней и Южной Азии. Она населяет Сирию, Аравийский полуостров, Иран, Ирак, Турцию, Афганистан, Западный Пакистан и Северо-Западную Индию. В пределах бывшего СССР змея встречается в Закавказье, на Апшеронском полуострове Азербайджана и в Средней Азии. Также изолированные популяции живут в Дагестане. На юге Казахстана гюрза в настоящее время почти истреблена и встречается крайне редко (рис. 6.32Б). В Израиле не встречается с середины XX века. Гюрза обитает в различных биотопах пустынной, полупустынной и горностепной зон. Гюрза – одна их самых опасных змей для домашних животных и человека. В критической ситуации она способна совершать броски на длину тела в сторону противника. Даже опытные ловцы-змееловы станови-

лись жертвами этой змеи. Мощное и мускулистое тело крупного экземпляра не так просто удержать в руке. Гюрза, пытаясь освободить голову, совершает резкие и сильные рывки. Иногда ей удается даже укусить ловца, пронзив для этого свою нижнюю челюсть. Во многих районах, включая и российскую часть ареала, численность ее сильно сократилась из-за бесконтрольного отлова и нарушения природных местообитаний в результате хозяйственной деятельности человека. В связи с этим вид включен в Красную книгу Казахстана (II категория), в новое издание Красной книги РФ (III категория) и Дагестана (II категория).

В настоящее время выделяют 6 подвидов гюрзы, один из которых, однако, остается под вопросом.

Три подвида населяют Кавказ и Среднюю Азию (в границах бывшего Советского Союза):

Macrovipera lebetina obtusa (Dwigubsky 1832) – закавказская гюрза населяет Дагестан, Закавказье, Турцию, Иран, Ирак, Сирию;

Macrovipera lebetina turanica (Chernov 1940) – среднеазиатская гюрза, распространена на юге Казахстана, в Туркмении, Узбекистане;

Macrovipera lebetina cernovi (Chikin et Shcherbak 1992) – встречается в Средней Азии.

В России встречается первый вид.

Род Настоящие гадюки – Vipera

Центральный род – Vipera, объединяющий более 30 видов, постоянно вызывает споры и дискуссии. В роде Vipera выделяют два подрода: щиткоголовые гадюки (Pelias) и Vipera sensu stricto (в узком смысле). В России встречаются только щиткоголовые гадюки, которым чаще придают статус подрода Pelias в роде Vipera, реже считают их самостоятельным родом. Из 19 видов в России встречается 9. Внутри рода выделяют три группы видов: комплекс видов *Pelias berus* (обыкновенная гадюка), *Pelias kaznakovi* (кавказская гадюка) и *Pelias ursinii* (степная гадюка). До сих пор нет единого мнения о таксономическом статусе черной лесостепной и сахалинской гадюки (первую иногда не признают даже подвидом обыкновенной гадюки, второй в лучшем случае присваивают подвидовой статус)[162] (Дунаев, Орлова, 2014).

Обыкновенная гадюка – *Vipera (Pelias) berus* (Linnaeus 1758) – вид ядовитых змей рода настоящих гадюк семейства гадюковых, часто встречающийся в Европе и Азии. Типовая территория – Упсала, Швеция. В отличие от других представителей семейства, предпочитает более низкие температуры, встречающиеся либо на более высоких широтах (вплоть до Полярного круга), либо в горах до 2600 м над уровнем моря. Относительно небольшая змея, чья длина вместе с хвостом обычно не превышает 65 см. Наиболее крупные экземпляры встречаются в северной части ареала: так, на Скандинавском полуострове были зарегистрированы змеи длиной более 90 см. Во Франции и Великобритании наиболее крупные особи достигали в длину 80–87 см. Самки несколько крупнее самцов. Окраска чрезвычайно изменчива – основной фон может быть серый, желтовато-коричневый, бурый или красноватый с медным оттенком. В отдельных областях до 50% популяции составляют черные гадюки-меланисты. У большинства особей на

[162] Для избежания разночтений мы будем употреблять оба родовых названия – Vipera (Pelias). Авт.

спине вдоль хребта развит контрастный зигзагообразный рисунок (рис. 6.33А). Брюхо серое, серовато-коричневое или черное, иногда с белыми пятнами. У молодых особей спина часто окрашена в медно-коричневатый цвет с зигзагообразной полосой Обыкновенная гадюка распространена мозаично в полосе лесов Евразии от Великобритании, Франции и Северной Италии на западе, до Сахалина и Корейского полуострова на востоке. Во Франции основной район обитания находится в пределах Центрального массива. В Европе южная граница ареала проходит через Северную Италию, Северную Албанию, Северную Грецию и европейскую часть Турции. В Восточной Европе гадюка местами проникает за Полярный круг – к примеру, она обитает в Лапландском заповеднике и на берегах Баренцева моря. Восточнее – в Сибири и на Дальнем Востоке – распространение во многих местах ограничено отсутствием подходящих зимовочных нор. Гадюка встречается к северу на Лене до 62-й параллели, в Западной Сибири до 64-й параллели, восточнее – до Забайкальского края. С юга ареал ограничен степными районами. Юго-восточная окраина области распространения расположена в Монголии (Монгольский Алтай), Северо-Западном и Северо-Восточном Китае (Синьцзян-Уйгурский автономный район и провинция Гирин) (рис. 6.33Б).



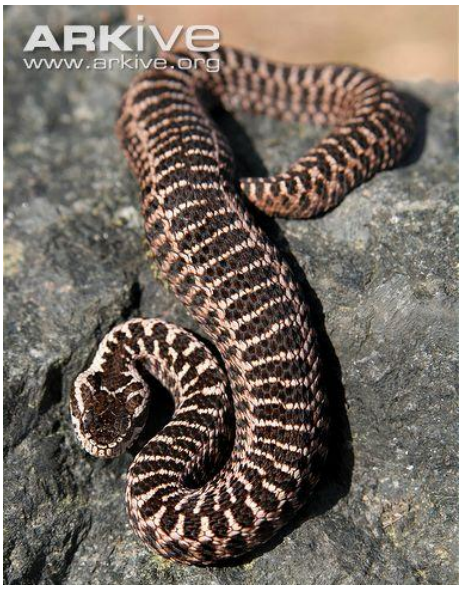
А



Б

Рис. 6.33. Обыкновенная гадюка *Vipera* (*Pelias*) *berus*: А – внешний вид обыкновенной гадюки из Нижегородской области (фото М.В. Пестова); Б – ареал (The Reptile Database)

Наибольшую опасность для обыкновенной гадюки представляет человек, в первую очередь его хозяйственная деятельность, направленная на вырубку лесов и иное изменение природных ландшафтов. В Европе также нередки случаи сознательного истребления и ловли гадюк ради продажи для содержания в частных террариумах. В Румынии практикуется незаконный отлов змей с целью сбора яда. Среди лесных обитателей главные враги гадюк – ежи, обладающие иммунитетом к змеиному яду. Еж использует следующую тактику при нападении: кусает змею за тело и немедленно сворачивается в клубок, подставляя свои иголки для ответного удара. Процедура повторяется несколько раз до тех пор, пока гадюка не ослабевает и не погибает. На змей также охотятся обыкновенная лисица, барсук, хорьки, совы, орлы-змееяды, реже аисты. Численность обыкновенной гадюки во многих местах сокращается в связи с изменением или разрушением ее местообитаний и зимовок, к которым прежде всего относятся болота. «Благополучные» популяции со стабильной численностью сохраняются в ненарушенных лесных массивах.



А



Б

Рис. 6.34. Гадюка Динника *Vipera* (*Pelias*) *dinniki*: А – внешний вид; Б – ареал (The Reptile Database)

Гадюка Динника – *Vipera* (*Pelias*) *dinniki* Nikolsky 1913[163] **–** змея небольшого размера общей длиной 500–550 мм и коротким хвостом (30–80 мм). Окраска верхней стороны тела серо-зеленая, оранжевая, лимонно-желтая, коричневая. По спине идет черная или коричневая зигзагообразная полоса, которая часто имеет ровные края. Рисунок спины гадюки в пределах ареала изменчив – обычно он представлен рядом косых поперечных пятен. Спинная полоса отделена от темноокрашенных боков тела более светлыми полосками. В популяциях этого вида встречаются полные меланисты (до 20–25%), в окраске которых нет ни единого светлого пятна, в отличие от меланистов кавказской гадюки, у которых сохраняются элементы рисунка красного цвета (рис. 6.34А).

[163] Этот вид гадюки с Кавказа, описанный А.М. Никольским в качестве подвида обыкновенной гадюки, получил свое название в честь Н.Я. Динника (1847–1917) – путешественника и исследователя фауны Кавказа.

Типовая территория – верховье р. Малая Лаба, Северный Кавказ, Краснодарский край, Россия. Гадюка Динника распространена на Большом Кавказе в пределах России, Грузии и Азербайджана. Ее ареал охватывает субальпийский пояс гор как на северном, так и на южном склонах от Фишт-Оштена на западе до Восточной Грузии и Северо-Западного Азербайджана (до Лагодехского и Закатальского заповедников) на востоке. Сплошной ареал простирается на востоке до реки Большая Лаба, а далее известен ряд изолированных популяций из Карачаево-Черкесии, Кабардино-Балкарии, Северной Осетии, Ингушетии, Чечни, Дагестана, Северной и Восточной Грузии (рис. 6.34Б). Гадюка Динника, в отличие от кавказской, не живет на равнине и встречается преимущественно в субальпийской и альпийской зонах гор в диапазоне высот от 1500 до 3000 м над уровнем моря. Она заселяет субальпийские местообитания и пояс криволесья, чаще всего встречается на зарастающих осыпях. По долинам рек, где отсутствуют темнохвойные леса, гадюка Динника и кавказская гадюка обитают совместно, образуя узкую зону интерградации (сочетание признаков обоих видов у отдельных особей). В ряде районов численность гадюки Динника сокращается в связи с деградацией ее мест обитаний (из-за перевыпаса скота на субальпийских лугах).

Гадюка Казнакова[164]**, или Кавказская гадюка – *Vipera* (*Pelias*) *kazhakovi* Nikolsky, 1909 –** лесной вид, населяющий предгорные и горные широколиственные леса до высоты 600–800 м над уровнем моря: пояс субтропических лесов с вечнозеленым подлеском, светлые каштановые и буковые леса. По долинам рек поднимается до границы пихтарников. Живет и в преобразованных ландшафтах: в садах, на чайных плантациях, виноградниках. В отличие от других видов гадюк этого комплекса, в окраске преобладают красные и оранжевые тона. Нередко встречаются особи черного цвета, у которых, по сравнению с меланистами гадюки Динника, сохраняются элементы желтого и красного цвета на верхне- или нижнегубных щитках. На верхней стороне туловища по хребту проходит широкая, слегка зигзагообразная полоса черного или темно-коричневого цвета (рис. 6.35А). Типовая территория – Цебельда, окрестности г. Сухуми, Абхазия, Кавказ. Ареал вида вытянут вдоль берега Черного моря, охватывая облесненные предгорья Кавказа до 800 м над уровнем моря от с. Хопа в Турции и Сурамского перевала на востоке через Колхиду до Михайловского перевала на западе, где он переходит на северный склон Большого Кавказа и по предгорьям тянется до ст. Убинской на западе до г. Майкоп на севере и устья реки Уруштен на востоке. В целом ареал представлен двумя фрагментами: аджаро-лазистанским (Турция, Аджария) и северо-колхидским (Западная Грузия, Абхазия и Краснодарский край России) (рис. 6.35Б). Населяет облесненные склоны гор, днища влажных ущелий и послелесные поляны.

[164] Пять экземпляров этих ярких гадюк были отловлены знаменитым ботаников и географом Ю.Н. Вороновым на своей даче в окрестностях Сухуми. Эти гадюки были отправлены в Кавказский музей (ныне Государственный музей Грузии), а оттуда – профессору А.М. Никольскому, который назвал этот вид с Кавказа в честь А.Н. Казнакова – директора Кавказского музея естественной истории в Тифлисе, известного натуралиста, географа и путешественника, участника экспедиций в Среднюю Азию, Монголию и Тибет.



А



Б

Рис. 6.35. Гадюка Казнакова *Vipera* (*Pelias*) *kazhakovi*: А – внешний вид; Б – ареал (The Reptile Database)

Отмечена в азалиевых и скумпиево-кизиловых дубравах, смешанно-субтропичеких лесах с вечнозеленым подлеском, в каштанниках, букняках, прирусловых ивняках, ольшанниках, полидоминантных лесах на речных террасах и на крупных зарастающих осыпях. На верхнем пределе высотного распространения этот вид достигает пояса хвойных лесов, где он отмечен в экотоне буко-пихтарника папоротниково-разнотравного, но не проникает вглубь хвойного леса. На Черноморском побережье Кавказа повсеместно редка, во многих местах уже полностью исчезла. Популяции с более высокой плотностью сохранились на каменистых осыпях лесного пояса гор в Кавказском заповеднике. На состояние популяций отрицательно влияют антропогенные факторы: рекреационный пресс в курортной зоне Черноморского побережья, распашка предгорных районов, сенокосы на послелесных полянах и опушках лесов. В ряде курортных районов эта змея полностью исчезла. В связи с этим вид включен в Красную книгу МСОП (категория EN A1cd+2cd), в Красные книги СССР (1984) и Российской Федерации (2001): категория 2 – сокращающийся в численности вид на северной периферии ареала.



Рис. 6.36. Внешний вид гадюки Лотиева *Vipera* (*Pelias*) *lotievi*
(фото М.В. Пестова)

Гадюка Лотиева[165] **– *Vipera (Pelias) lotievi* Nilson, Tuniyev, Orlov, Hoggren et Andren, 1995 –** горно-степной вид, общая длина тела не превышает 50 см. Окраска тела светло-серая или серо-коричневая, рисунок изменчив (рис. 6.36). Вдоль хребта выражена характерная темная зигзагообразная полоса или широкая, едва заметная продольная полоса на бронзовом фоне. Гадюка Лотиева очень близка к степной гадюке (*Vipera renardi*), от которой отличается более широким туловищем, более закругленными краями и особенностями окраски.

Типовая территория: Армхи, Чечено-Ингушетия, Россия; подножье горы Столовая, 2000 м над уровнем моря (Чечня, Россия). Встречается в горностепных ландшафтах Северного Кавказа в пределах Кабардино-Балкарии, Северной Осетии, Чечни, Ингушетии и прилегающих районов Грузии от 1200 до 1800 м над уровнем моря. Населяет семиаридные склоны гор с ксерофитной восточно-средиземноморской растительностью и горные котловины. Чаще всего встречается в каменных россыпях, зарастающих лишайниками и редкой кустарниковой растительностью, а также в колониях полевок на склонах. В некоторых зонах симпатрии этого вида с гадюкой Динника (хребет Абишира-Ахуба, верховья р. Тиберда, склоны горы Эльбрус, Итум-Калинская котловина). *Vipera lotievi* населяет семиаридные котловины, тогда как более мезофильная *V. dinniki* занимает верхние влажные пояса гор. Природоохранный статус не определен в связи со слабой изученностью вида.

[165] Гадюка названа в честь нашего современника К.Ю. Лотиева – знатока герпетофауны Северного Кавказа.



Рис. 6.37. Гадюка Никольского *Vipera* (*Pelias*) *nikolskii* (Ананьева и др., 2004)

Гадюка Никольского[166]**, или Лесостепная гадюка – *Vipera* (*Pelias*) *nikolskii* Vedmederja, Grubant et Rudaeva, 1986.** Радужная оболочка глаз черная. Взрослые особи всегда черного цвета, на верхнегубных щитках иногда сохраняются белые пятнышки (рис. 6.37). Кончик хвоста снизу желтый или желто-оранжевый. Молодые особи имеют серо-коричневую окраску с коричневым зигзагом на спине. К третьему году жизни окраска темнеет и рисунок исчезает. От обыкновенной гадюки отличается более стройным телосложением, только черной окраской взрослых особей и биохимическим составом яда. Габитус более стройный, чем у обыкновенной гадюки. Длина тела достигает 76.5 см, длина хвоста – 8 см; самки крупнее самцов.

Голова крупная, широкая, слегка выпуклая, хорошо отграничена от шеи. Радужная оболочка глаз черная. Взрослые особи всегда черного цвета, на верхнегубных щитках иногда сохраняются белые пятнышки. Кончик хвоста снизу желтый или желто-оранжевый. Молодые особи имеют серо-коричневую окраску. Типовая территория – берег р. Уда, между селами Безлюдовка и Васищево, Харьковская область, Украина. Населяет лесные и лесостепные районы Украины и европейской части России к югу от линии Канев–Курск–Тамбов–Бузулук. По влажным луговым и лесным долинам рек проникает на восток в степные районы Саратовской и Самарской областей. Придерживается массивов широколиственных лесов по долинам рек Дон, Северский Донец, Медведица, Самара. В Самарской области гадюка Никольского – обычный вид, населяет смешанные леса, реже – сосняки, встречается и в черте города. В Саратовской области населяет различные пойменные ландшафты, но избегает остепненные целинные участки и агроценозы. Максимальная плотность населения во влажных местообитаниях составляет

[166] Этот вид назван в честь известного ученого А.М. Никольского, внесшего большой вклад в развитие отечественной герпетологии.



Рис. 6.38. Окраска и рисунок тела гадюки Орлова *Vipera* (*Pelias*) *orlovi* сверху и сбоку (Дунаев, Орлова, 2014)

более 500 особей на 1 км^2. В лесопарковой зоне г. Самара в течение 15 лет наблюдается зимовка, где на площади менее 5 га весной насчитывается более 2000 особей. До сих пор точно не установлены границы ареала на юге и востоке. Долгое время считали, что это лишь цветовая форма *Vipera berus*, так как практически во всех популяциях в западной и центральной частях ареала обыкновенной гадюки нередко встречаются меланисты. Есть точка зрения о подвидовом статусе гадюки Никольского. Так, по мнению Бакиева (2013), в Волжском бассейне обыкновенная гадюка представлена номинативным подвидом *V. b. berus* (Linnaeus, 1758) и гадюкой Никольского *V. b. nikolskii* Vedmederja et al., 1986. Вид включен в Красную книгу Российской Федерации (2001): категория и статус 4 – неопределенный по статусу малоизученный вид.

Гадюка Орлова[167] ***Vipera* (*Pelias*) *orlovi* Tuniyev et Ostrovskikh, 2001.** Мелкая гадюка (общая длина тела самца 44.7 см, длина хвоста – 6.7 см). У половины особей в окраске верхней стороны туловища преобладают коричневые тона, но встречаются также зелено-серые, желто-серые, розово- и красно-коричневые. Зигзагообразная спинная полоса у большинства особей имеет разные оттенки темно-коричневого цвета, с черной и желтой окантовкой; особи с черным или красно-коричневым зигзагом очень редки. Брюхо обычно черное, с многочисленными или немногими светлыми пятнами. Нижняя часть хвоста обычно темная, кончик окрашен в различные желтые тона. Голова более светлая, чем окраска туловища; на голове часто присутствует Х-образный рисунок. Для гадюки Орлова типичны белые или светло-бежевые кантальные щитки (по краю верхней стороны головы, занятой крупными и более мелкими щитками) и все или только задние верхнегубные (рис. 6.38).

[167] Недавно описанный вид назван в честь известного современного герпетолога, сотрудника Зоологического института РАН – Николая Люцианович Орлова, внесшего большой вклад в изучение гадюк Кавказа и фауны земноводных и пресмыкающихся Юго-Восточной Азии.

Типовая территория – гора Папай, Краснодарский край, Россия. Ареал вида лежит в пределах Краснодарского края и охватывает оба склона наиболее низкой северо-западной части Большою Кавказа от горы Папай на западе до вершины горы Большой Псеушхо на востоке. Обитает в различных средиземноморских и субсредиземноморских ландшафтах: от интразональных прирусловых полян до остепненных лугов и экотонов можжевеловых лесов на высотах от 450 до 950 м над уровнем моря. Природоохранный статус не определен.

Восточная степная гадюка, или Гадюка Ренара – *Vipera* (*Pelias*) *renardi*[168] (Christoph, 1861) – относительно купная змея с длиной тела около 55 см и длиной хвоста 7–9 см, самки часто крупнее самцов. Сверху гадюка окрашена в буровато-серые тона, с более светлой серединой спины и с черной или темно-коричневой зигзагообразной полосой по хребту, иногда разбитой на отдельные пятна. По бокам туловища – ряд темных нерезких пятен. На верхней стороне головы расположен темный рисунок. Брюхо серое, со светлыми крапинами. Меланисты встречаются очень редко (рис. 6.39А).

Типовая территория – Сарепта, немецкая колония на Нижней Волге, Россия. Заселяет степную, лесостепную и полупустынную зоны юго-восточной Европы, Центральной Азии и северо-запада Средней Азии, включая Крым, Южную Украину, степные районы Предкавказья и Большого Кавказа, Казахстана и Южной Сибири. На севере ареал достигает Волжско-Камского края, на востоке – Алтая и Джунгарии (рис. 6.39Б). Обитает в равнинных и горных полынных степях, остепненных альпийских лугах, солончаковых полупустынях и закрепленных песках. При распашке земель исчезает и остается только по оврагам, обочинам дорог и береговым обрывам. Так, например, на нижнем левобережье р. Днепр в Запорожской, Днепропетровской и Херсонской областях гадюка сохранилась только в узкой полосе обрывистого, поросшего кустарником берега между водой и пашней. В Волжском бассейне ареал *V. renardi* охватывает лесостепную, степную, полупустынную и пустынную зоны, простираясь от устья Волги на север примерно до 55° с.ш. в Татарстане. В горы поднимается до 1500 м над уровнем моря. Подвиды: номинативный *V. r. renardi* (занимает большую часть ареала, исключая ряд восточных, центрально- и среднеазиатских популяций); *V. r. tienshanica* Nilson et Andren, 2001 (живет в Киргизии, Восточном Узбекистане, северном Таджикистане и Юго-Восточном Казахстане); *V. r. parursinii* Nilson et Andren, 2001 (встречается в Северном Синьцзяне в Китае). В России (левобережье Волги в границах Татарстана, Самарской и Ульяновской областей) обитает подвид *V. r. bashkirovi* Garanin et al., 2004. До сих пор остается не ясным таксономический статус популяций из Казахского Алтая. Повсюду в Европе и европейской части бывшего СССР численность резко сокращается в связи с распашкой степных земель. Во многих районах совершенно исчезла. Вид внесен в Красную книгу МСОП (категория EN A1c+2c), в Красную книгу Украины (1994) – категория 2 и Узбекистана (2003) – статус и категория 2, VU:D, а также в «Аннотированный перечень таксонов и популяций, нуждающихся в особом внимании к их состоянию в природной среде» (Приложение к Красной книге Российской Федерации, 2001).

[168] Х.Т. Христоф назвал новый вид гадюки в честь своего друга и покровителя, статского советника К.И. Ренара (Renard). Фамилия Renard – французского происхождения, с непроизносимой буквой «d» на конце. Поэтому предпочтительней писать по-русски в данном случае «Ренар», а не «Ренард» (Бакиев и др., 2015). Этот вид связан со степными местообитаниями, что нашло отражение в русском названии.



А



Б

Рис. 6.39. Гадюка Ренара *Vipera* (*Pelias*) *renardi*: А – внешний вид восточной степной гадюки *Vipera renardi renardi* светлой окраски из Красноярского района Астраханской области (Бакиев и др., 2014); Б – ареал (The Reptile Database)

Западная степная гадюка – *Vipera (Pelias) ursinii* (Bonaparte, 1835). Крупная змея с длиной тела около 55 см и длиной хвоста 7–9 см, самки часто крупнее самцов. В Поволжье максимальная длина тела самцов достигает 61 см, самок – 63 см. Голова слегка вытянута, края морды приподняты. Верхняя поверхность головы впереди лобного и надглазничных щитков покрыта мелкими щитками неправильной формы. Межчелюстной щиток обычно касается одного апикального щитка. Носовое отверстие прорезано в нижней части носового щитка. Сверху гадюка окрашена в буровато-серые тона, с более светлой серединой спины и с черной или темно-коричневой зигзагообразной полосой по хребту, иногда разбитой на отдельные пятна. По бокам туловища – ряд темных нерезких пятен. На верхней стороне головы расположен темный рисунок. Брюхо серое, со светлыми крапинами (рис. 6.40А). Меланисты очень редки и встречаются, в частности, в Самарской области.



А



Б

Рис. 6.40. Западная степная гадюка *Vipera* (*Pelias*) *ursinii*: А – внешний вид; Б – ареал (The Reptile Database)

Типовая территория – Абруццкие горы (Апеннины), провинция Асколи, Италия. Ареал расположен в Юго-Восточной Европе и охватывает Центральную Италию, Юго-Восточную Францию, Австрию, страны Балканского полуострова, Румынию, Венгрию и Молдавию (рис. 6.40Б). Обитает на горных остепненных альпийских и субальпийских лугах, относительно сухих склонах, поросших кустарником, в частности карликовым можжевельником, на каменистых осыпях. Во Франции известна до 2400 м над уровнем моря. Ранее объем вида *V. ursinii* понимался значительно шире и включал в себя также весь комплекс форм *V. renardi*, которые теперь отнесены к самостоятельному виду. *V. ursinii sensu stricto* сейчас включает пять подвидов: номинативный *V. u. ursinii* (Италия и Франция), *V. u. macrops* Meheli, 1911 (территория бывшей Югославии и Северная Албания); *V. u. graeca* Nilson et Andren, 1988 (Южная и Центральная Греция); *V. u. racosiensis* Meheli, 1893 (долина реки Дунай в пределах Восточной Австрии, Венгрии, Южной Румынии, Северной Югославии, Северной Болгарии) и *V. u. moldavica* Nilson, Andren et Joger, 1993. В рассматриваемом регионе в западной части Молдавии встречается только подвид *V. u. moldavica*. Вид внесен в Красную книгу Молдавии (2001) – категория 2, а также в Красную книгу МСОП (категория EN A1c+2c).

Сахалинская [169] **гадюка *Vipera* (*Pelias*) *sachalinensis* (Tzarewsky, 1916).** Длина тела до 78 см, хвоста – до 15 см. Сверху сахалинская гадюка темно-серого или буровато-серого цвета, по хребту проходит ряд продольных темных пятен, иногда сливающихся в зигзаг. На верхней стороне головы Х-образный рисунок разделен на две половины светлым пятном. Нижняя сторона тела темно-серая со светлыми пятнами. Горло и передняя часть снизу белые (рис. 6.41).



Рис. 6.41. Рисунок верхней стороны тела сахалинской гадюки *Vipera* (*Pelias*) *sachalinensis* (Дунаев, Орлова, 2014)

Заселяет равнинные и горные хвойно-мелколиственные леса (подтаежные и таежные), предпочитает опушки и поляны. В Хабаровском крае гадюка селится в лесах северного типа – лиственнично-березовых или лиственнично-еловых, вблизи стоячих или проточных водоемов, где встречается нечасто. Численность гадюки в Приморском крае также небольшая, но достаточно высокая на острове Сахалин, где встречается практически во всех типах горнолесных ландшафтов, за исключением болотистого полуострова Терпения, районов побережья севернее 50º с.ш. и самой северной тундровой части острова. Наиболее высокая плотность населения отмечена в популяциях юго-западной части острова на границе елово-пихтовых лесов и открытых пространств, в зарослях папоротников и мелкого бамбучника вблизи термальных источников. Некоторые герпетологи считают сахалинскую гадюку подвидом гадюки обыкновенной.

Гадюка армянская степная *Vipera* (*Pelias*) *eriwanensis* (Reuss, 1933) – некрупная гадюка, длина тела достигает до 48 см, длина хвоста 7–8 см. Голова сильно вытянута, край морды слегка приподнят и приострен. Крупные надглазничные и теменной щитки слегка вогнуты, как и вся поверхность передней части головы. Количество брюшных щитков 137–148, подхвостовых – 25–34 пары. Вокруг середины тела 19–21 ряд чешуи, чаще 21. Змея имеет сверху светло-серый окрас с четким черно-коричневым зигзагообразным рисунком (рис. 6.42А). Брюхо темно-серое в черных крапинах. Армянская степная гадюка отличается от гадюки Даревского более узкой и низкой головой с более заостренной мордой с приподнятыми краями. От армянской гадюки – более мелкими размерами и отсутствием выступающих надглазничных щитков.

[169] Название вида связано с типовым местонахождением (остров Сахалин), где был добыт типовой экземпляр, впоследствии описанный герпетологом С.Ф. Царевским в качестве нового подвида обыкновенной гадюки.



А



Б

Рис. 6.42. Гадюка армянская степная *Vipera* (*Pelias*) *eriwanensis*: А – внешний вид; Б – ареал (The Reptile Database)

Типовая территория – Эривань (Ереван), Армения. Встречается в провинциях Карс и Эрзурум в Северо-Восточной Турции и горностепных районах Армении на высоте 1000–2200 м над уровнем моря (рис. 6.42Б). Горностепной вид. Населяет сухие склоны гор, каменистые горные степи, берега каньонов, поросшие кустарниками. Местообитания армянской степной гадюки разрушаются из-за перевыпаса скота, распашки и застройки. В настоящее время вид не имеет особого природоохранного статуса.

Реликтовая гадюка (великолепная гадюка) – *Vipera* (*Pelias*) *magnifica* (Tuniyev, Ostrovskikh, 2001) – змея мелких размеров (длина тела взрослого самца – 43.6 см, длина хвоста – 6.1 см. Окраска и рисунок реликтовой гадюки очень сходны с таковой гадюки Динника, но менее яркие. Этот вид обитает на очень ограниченной территории с характерной реликтовой растительностью. Рисунок и окраска яркие, поэтому иногда его называют великолепной гадюкой (рис. 6.43).



Рис. 6.43. Рисунок и окраска передней части тела реликтовой гадюки *Vipera* (*Pelias*) *magnifica* (Дунаев, Орлова, 2014)

Типовая территория – Шахгиреевское ущелье, река Малая Лаба, Краснодарский край, Россия. Встречается вдоль южного склона Скалистого хребта в пределах Республики Адыгея (гора Афонка) и Краснодарского края (хребет Малый Бамбак). Вероятно присутствует и в Карачаево-Черкесской республике. Биотопы представлены светлыми травянистыми дубравами и участками сухих лугов и кустарников на скальных карнизах известняковых массивов в интервале высот от 700 до 1000 м над уровнем моря. Природоохранный статус не определен.

Гадюка Даревского[170] ***Vipera* (*Pellas*) *darevskii* Vedmederja, Orlov et Tuniyev, 1986** – длина тела самцов достигает 260 мм, длина хвоста 39–43 мм, в то время как длина тела самок больше, достигает 420 мм, длина хвоста – 45–50 мм. Голова широкая, боковые края морды чуть приострены, передний край немного закруглен. Гадюка Даревского имеет желтовато-серый или желтовато-коричневый окрас. По спине вдоль тела проходит бурая зигзагообразная полоса, по бокам – по одному ряду темных слабозаметных пятен (рис. 6.44А). Брюхо черноватое со светлой окантовкой брюшных щитков. Новорожденные особи имеют типичную для данного вида окраску.



А Б

Рис. 6.44. Гадюка Даревского *Vipera* (*Pellas*) *dareyskii*: А – внешний вид; Б – ареал (The Reptile Database)

[170] Свое название получила в честь известного герпетолога Ильи Сергеевича Даревского, обнаружившего первые экземпляры этого вида в Армении.

Типовая территория – гора Легли, Мокрые горы, Гукасянский район, Армения. Встречается в юго-восточной части Джавахетского хребта в пределах Армении, которая носит название «Мокрые горы», на высоте 2600–3000 м над уровнем моря. Недавно обнаружены два местонахождения этого вида в Северо-Восточной Турции: в 2 км к востоку от деревни Закерия и окрестностях села Пософ (и то, и другое в провинции Артвин) (рис. 6.44Б). Высокогорная змея, живет на каменных осыпях, выходящих прямо из-под снега, щебнистых склонах с большим количеством крупногабаритных россыпей вулканических пород с крутизной 35–45°. Очень редкий, узкоареальный вид, включен в Красную книгу МСОП (категория R).



А



Б

Рис. 6.45. Гадюка закавказская носатая *Vipera transcaucasiana*: А – внешний вид; Б – ареал (The Reptile Database)

Гадюка закавказская носатая *Vipera transcaucasiana* (*Vipera ammodytes*) (Linneus, 1758), другое название – Носатая гадюка. Общая длина достигает 84 см. Змея получила свое название за мягкий вырост на кончике морды, направленный вверх на 3–5 мм и покрытый мелкими чешуйками. Голова сверху покрыта мелкой ребристой чешуей. Окраска верхней стороны тела серая или буровато-красная с узкими темными поперечными полосками вдоль спины. Брюхо желтовато-серого цвета, покрыто мелкими темными пятнышками. Кончик хвоста снизу желто-зеленый или оранжевый (рис. 6.45А). Типовая территория – Боржоми, Грузия. Распространение: Грузия, Северо-Западный Азербайджан, Северная Турция, Иран (рис. 6.45Б). Любит ксерофитные горные леса, придерживается каменистых склонов, поросших дубом, сосной и грабом, лесных полян. Встречается на высоте до 1700 м над уровнем моря. В летнюю жару эта гадюка активна только в утренние и вечерние часы. Питается грызунами, птицами и ящерицами. Идет на зимовку в конце октября. Это яйцеживородящая змея. Выход из зимовки и спаривания происходят в марте-апреле. В конце августа-начале сентября самка рожает 4–10 детенышей длиной до 22–23 см. Вид охраняется в заповеднике Алгети (Грузия). Включен в Красные книги СССР (1984 г.) и Грузии (1982 г.).

Род Малоазиатские гадюки (Montivipera)

Малоазиатские гадюки (Montivipera) – род ядовитых змей из семейства гадюковых, ранее включался в качестве подрода в род *Vipera*. Род включает 6–8 видов. Распространены в Закавказье, Турции, Греции, Иране, Сирии, Иордании, Израиле и Ливане.



А



Б

Рис. 6.46. Гадюка Радде *Montivipera* (*Vipera*) *raddei*: А – внешний вид; Б – ареал (The Reptile Database)

Гадюка армянская, или Гадюка Радде[171] ***Montivipera* (*Vipera*) *raddei* Boettger, 1890** – ядовитая змея из семейства Гадюковые. Взрослая особь имеет плотное широкое туловище, плоскую и широкую голову. У змеи сильно выражен шейный перехват. Длина тела самок до 79 см, длина хвоста – 43–61 мм, длина тела самцов достигает до 99 см, хвоста – 54 до 81 мм. Верхняя поверхность головы покрыта ребристой чешуей. Верхняя часть тела имеет темно-серую, буроватую окраску. Вдоль хребта по обеим сторонам проходит ряд желто-оранжевых или красно-коричневых пятен. На затылке находятся две черные косые полосы, соединенные в задней части. Брюхо темно-серое, испещренное черными пятнышками. Хвост снизу имеет желтовато-оранжевый окрас (рис. 6.46А). Типовая территория – Казикопоран в Армении, Северо-Восточная Анатолия, Турция (рис. 6.41Б). Образует два подвида: *M. r. raddei* (Boettger, 1890), который встречается в южных районах Армении и в Нахичевани, а также в смежных районах Турции и Ирана, и *M. r. kurdistanica* Nilson et Andren, 1986, известная из Северо-Восточного Ирана к западу от оз. Урмия (рис. 6.46Б). Обитает на высоте от 1000 до 2700 м над уровнем моря в горно-ксерофитных, в частности дубовых лесах, в можжевеловых редколесьях, на каменистых склонах гор с редкой кустарниковой растительностью, в горных степях. Характер расселения по южным отрогам хребтов Малого Кавказа мозаичен, что четко соответствует мозаичности пригодных для нее биотопов.

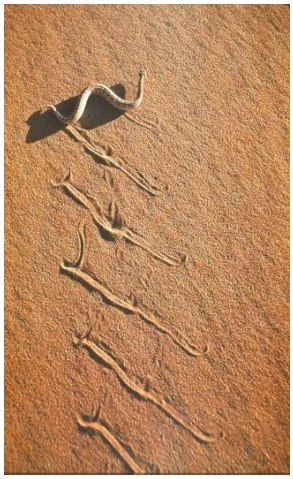
Выделяют 2 подвида гадюки Радде:

- Армянская гадюка (*Montivipera raddei raddei*) – распространена в Армении, Азербайджане, Северо-Восточной Турции, Северо-Западном Иране и прилегающих районах Туркменистана;
- Курдистанская гадюка (*Montivipera raddei kurdistanica*) – Юго-Восточная Турция и прилегающие регионы на северо-западе Ирана.

[171] Видовое латинское название дано в честь русского натуралиста Густава Радде (1831–1903).



А



Б

Рис. 6.47. Среднеазиатская эфа *Echis multisquamatus*: А – внешний вид; Б – «боковой ход» (Wikimedia Commons)

Иногда гадюк *Montivipera albicornuta* из Северо-Западного Ирана и *Montivipera latifii* рассматривают как подвиды армянской гадюки – *Montivipera raddei albicornuta* и *Montivipera raddei latifii*. Численность вида с годами резко сокращается в связи с хозяйственной деятельностью человека: распашкой и застройкой горных склонов, уничтожением горных лесов, перевыпасом скота. Охраняется в Хосровском заповеднике в Армении. Вид внесен в Красную книгу СССР и Армении (I категория), в Красную книгу Международного союза охраны природы.

Род Эфы (Echis)

Средних размеров змеи – до 90 см длины. Голова резко отграничена от шеи и покрыта мелкой ребристой чешуей. Глаз отделен одним или несколькими рядами мелких чешуй от верхнегубных щитков; зрачок вертикальный. Имеются межносовые щитки. Ноздри между двумя или более щитками. Спинная чешуя с резко выраженными ребрышками. На боках тела четыре–восемь рядов косых чешуй с сильно зазубренными ребрышками. Подхвостовые щитки образуют один ряд. Распространены в Северной Африке, на Аравийском полуострове, в Передней, Средней и Западной Азии, Индии и Шри-Ланке. Традиционно в роде рассматривались два вида с большим числом подвидов. В настоящее время некоторые специалисты выделяют до 12 видов, из которых восемь относят к Северной Африке, а четыре – к Азии. Несмотря на относительно небольшие размеры, эфа известна как очень опасная ядовитая змея. В Северной Евразии встречается один вид.

Среднеазиатская эфа *Echis multisquamatus* Cherlin, 1981. Некрупная змея, в длину около 50–60 см (до 75 см). По боковой стороне тела идет зигзагообразная светлая полоса. На спине и голове – белые пятна, у разных подвидов яркость пятен различна (рис. 6.47А). Чешуя мелкая, ребристая, спинная чешуя имеет выступающие ребра. По бокам тела проходит несколько (4–5) рядов мелких косо направленных вниз чешуек, снабженных зубчатыми ребрами. Подхвостовые щитки расположены в один продольный ряд. По сильно сыпучим пескам может пере-

двигаться так называемым «боковым ходом», при котором змея сначала отбрасывает голову вбок, затем заднюю часть туловища выносит вбок и вперед, затем подтягивает переднюю часть туловища. При таком способе движения остается след, состоящий из отдельных косых полосок с крючковатыми концами (рис. 6.47Б). Обитает в лессовых и глинистых пустынях, зарослях кустарников, на речных обрывах. Типовая территория – Байрам-Али, Марыйская область, Туркменистан. Живет в различных аридных биотопах, от бугристых песков с саксаульниками до лессовых и глинистых пустынь. Нередко придерживается речных обрывов, колоний песчанок, редких зарослей кустарников. В горы поднимается до 1000 м над уровнем моря. Населяет пустыни в Туркменистане, Узбекистане, Юго-Западном Таджикистане, Афганистане и Восточном Иране, Пакистане. Ряд систематиков рассматривают этот вид как подвид *Echis carinatus* (Schneider, 1801). Обычный вид, состояние популяций не требует специальных мер охраны.

6.3.2. Подсемейство Ямкоголовые змеи (Crotalinae)

Ямкоголовые змеи (Crotalinae) очень похожи на гадюк, но они более стройные. Название подсемейства Ямкоголовые змеи обусловлено наличием у них ямки, расположенной между ноздрей и глазом, с самым чувствительным терморецептором. Одним из основных признаков, отличающих ямкоголовых змей от гадюк, является наличие лицевых ямок, расположенных между ноздрями и глазами, и соответствующих им углублений (ямок) в верхнечелюстной кости, за которые они и получили свое название. Отсюда и название подсемейства. Лишь в 30-е годы прошлого века было установлено, что указанные ямки являются чрезвычайно совершенными инфракрасными терморецепторами, 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. Рецепторы способны воспринимать даже очень слабые изменения температуры воздуха, менее 0.1°С. Для змеи грызуны и птицы имеют значительно более высокую температуру, и змея распознает их даже в полной тьме. Подобно примитивным глазам, эти ямки позволяют змее выбирать жертву и нападать на нее с большой точностью. Поскольку ямкоголовые, как и другие представители семейства гадюковых, предпочитают охоту в ночное время из засады, это качество им хорошо помогает. Ямкоголовые змеи – единственное подсемейство гадюковых, обитающее на американском континенте.

Род Щитомордники (Gloydius)

До недавнего времени азиатских щитомордников объединяли в один азиатско-американский род Agkistrodon, который в настоящее время разделен на 5 самостоятельных родов, и прежнее название осталось за крупными американскими видами. Один из них – Gloydius Hoge et Romano-Hoge, 1981 – с 10 видами, населяющими Центральную и Восточную Азию, Монголию, Китай, Корею, Японию (кроме архипелага Рюкю), Пакистан, Северную Индию, Непал, Иран, Афганистан, государства Средней Азии, Казахстан, Южное Закавказье, включая Южный Азербайджан. В Северной Евразии распространены три вида этого рода. Щитомордники – змеи мелких и средних размеров, достигающие в длину 80 см. Голова – крупная и широкая, четко отделенная от туловища шейными перехватами, сверху покрыта 9 крупными щитками, образующими своеобразный щит (с этим связано

их русское название). Кончик морды чуть вздернутый, зрачок глаза вертикальный. Между ноздрей и глазом расположена термочувствительная ямка, характерная для змей подсемейства Crotalinae. Чешуя туловища с ребрышками и двумя апикальными порами. Подхвостовые щитки располагаются в два ряда. Щитомордники обладают парными трубчатыми ядовитыми зубами, расположенными на очень подвижной верхнечелюстной кости. Кости черепа тонкие, облегченные, что способствует высокой степени его кинетизма. Щитомордники обитают на равнине и в горах, на степных и лесных участках. Самки рождают живых детенышей (яйцеживорождение). Род Gloydius включает 10 видов и 16 подвидов, населяющих обширную территорию от Передней до Восточной Азии. В России обитают три вида щитомордников, распространенных от Южной Сибири до Хабаровского края и Южного Приморья на востоке. До сих пор нет единого мнения специалистов о таксономическом статусе отдельных форм.



А



Б

Рис. 6.48. Обыкновенный щитомордник *Gloydius halys*: А – внешний вид обыкновенного щитомордника из Мангыстауской области Казахстана (фото М.В. Пестова); Б – ареал (The Reptile Database)

Обыкновенный щитомордник, или Щитомордник Палласа[172] **– *Gloydius halys* (Pallas, 1776).** Змея среднего размера – длина тела достигает 690 мм, длина хвоста – 110 мм. Голова широкая, с хорошо выраженным шейным перехватом, сверху покрыта крупными щитками, образующими подобие щита. Между ноздрей и глазом расположена лицевая термочувствительная ямка; зрачок глаза вертикальный. Окраска верхней стороны тела обыкновенного щитомордника бурая или серо-коричневая, с поперечными темно-коричневыми пятнами, число которых варьирует от 29 до 50. По бокам тела проходит по одному продольному ряду более мелких темных пятен. На голове четкий пятнистый рисунок, а по ее сторонам расположена темная заглазничная полоса (рис. 6.48А). Брюхо от светло-серого до бурого цвета, с

[172] Обыкновенный щитомордник описан известным российским ученым, исследователем фауны Российской империи – П.С. Палласом.

мелкими темными и светлыми крапинами. Встречаются одноцветные кирпично-красные или почти черные особи.

Обыкновенный щитомордник – самый широко распространенный вид рода. Типовая территория – Боргайская степь, 85 км от г. Кяхта. Населяет самые разнообразные биотопы: равнинные и нагорные степи, полупустыни; по колониям грызунов заходят даже в закрепленные пески; каменистые осыпи в горных лесах; глинисто-песчаные берега степных и лесных рек и озер; субальпийские луга, где поднимаются до 3000 м над уровнем моря. Широко распространен от Заволжья и полуострова Мангышлак на западе-северо-западе до Монголии, верховий реки Хуанхэ и окрестностей г. Баотоу во Внутренней Монголии (Китай) на востоке-юго-востоке. Южная граница распространения проходит по южному берегу оз. Иссык-Куль (Киргизия) и верховьям реки Сырдарья (в Узбекистане и Киргизии). На север ареал простирается до гор Кузнецкого Алатау (Кемеровская область) и западного берега оз. Байкал в Иркутской области. Известна популяция из Восточного Афганистана, представленная подвидом *G. h. boehmei* (Nilson, 1983). Всего выделяют шесть подвидов, из которых три встречаются на территории Северной Евразии. *G. h. halys* встречается в восточной части ареала (от реки Зея и Большого Хингана на востоке через Южную Сибирь, Монголию и Северо-Западный Китай на запад до 74^{o} с.ш. в горах Киргизского Тянь-Шаня и Казахского Мелкосопочника; на юго-востоке доходит до северного участка реки Хуанхэ, с юга ограничен пустынями Алашань и Такла-Макан; на севере граница ареала проходит по самым низовьям реки Зея, по южному склону Яблоневого хребта, по долине реки Селенга и берегам оз. Байкал до Станового Нагорья, через Восточный Саян и Алтай Восточного Казахстана. *G. h. caraganus* (Eichwald, 1831) – в западной части ареала (типовая территория: полуостров Мангышлак, восточный берег Каспийского моря, западный Казахстан); от северо-восточного побережья Каспийского моря и устья Волги на западе до оз. Балхаш и восточной части Казахского Мелкосопочника на востоке, его ареал охватывает Северный Туркменистан в пределах южной части плато Устюрт, Таджикистан, Узбекистан, Казахстан и Киргизию, избегая высокогорий, где его сменяет *G. h. halys*. *G. h. caucasicus* (Nikolsky, 1916) населяет Юго-Восточный Азербайджан (Талышские горы), Южный Туркменистан (Копетдаг), Северный Иран (горы Эльбурс и Копетдаг) и Северо-Западный Афганистан к северу от Герата (типовая территория: Ленкоранский уезд, Талышские горы, Азербайджан) (рис. 6.48Б). Кавказский подвид *G. h caucasicus* был внесен в Красную книгу Туркменистана (1985) как редкий подвид на территории республики (категория 3). В настоящее время исключен из списка охраняемых видов (Красная книга Туркменистана, 1999).

Средний щитомордник *Gloydius intermedius* (Strauch, 1868). Общая длина тела достигает 80 см и более, при этом самцы крупнее самок. Голова крупная, хорошо отграничена от шеи. Сверху голова покрыта крупными щитками, образующими вдавленный щит. Окраска верхней стороны тела темная, красно-коричневая или светлая, красновато-коричневая. Поперек тела проходят 28–45 темно-серых, коричневых или черных полос; поперек хвоста – 9–13 полос (рис. 6.49А). Брюхо от светло-серого до почти черного в крапинах. По бокам тела располагаются темные пятна, иногда сливающиеся с поперечными полосами в одну изломанную линию.



А Б

Рис. 6.49. Средний щитомордник *Gloydius intermedius*: А – внешний вид; Б – ареал (The Reptile Database)

Типовая территория – Мыс Тир, река Амур, Амурская область, Дальний Восток России. Распространение: русский Дальний Восток на север до низовьев Амура (до г. Николаевск-на-Амуре), в южной части Хабаровского края и на самом юге Амурской области на запад до Зейско-Буреинского междуречья; на востоке распространение ограничено побережьем Японского моря и Татарского пролива; Северо-Восточный Китай (Манчжурия) и полуостров Корея. Мезофильный вид, населяет лесные районы Дальнего Востока, не избегает глухих участков уссурийской тайги (рис. 6.49Б). Большой плотности достигает на лесных каменистых осыпях в горах Сихотэ-Алиня в Уссурийском, Лазовском и Сихотэ-Алинском заповедниках, на побережье Японского моря на границе леса и пляжа, где каменистый щитомордник с юга доходит до г. Советская гавань. В целом ареал вида лежит в зоне кедрово-широколиственных лесов маньчжурского типа. В горах Сихотэ-Алиня поднимается до верхней границы кедрово-широколиственного леса (до 1100–1300 м над уровнем моря), который на севере состоит преимущественно из корейского кедра, тополя, амурской липы, кленов, березы, тиса, а в южной части – из пихты цельнолистной, граба, японской ольхи, сахалинской вишни. В отечественной литературе часто встречается под названием каменистый, или рыжий щитомордник *Agkistrodon saxatilis* (Emelianov, 1937), которое должно считаться младшим синонимом рассматриваемоuo вида. Обычный вид, состояние популяций не требует специальных мер охраны.

Уссурийский щитомордник[173] ***Gloydius ussuriensis* (Emelianov, 1929).** Уссурийский щитомордник – самый мелкий вид рода фауны бывшего Советского Союза. Длина тела взрослых змей достигает обычно 65 см (редко превышает 68 см), длина хвоста – 8 см. Голова крупная, край морды слегка закруглен. Уссурийский щитомордник окрашен в темные тона – верхняя сторона тела бурая или коричневая разной интенсивности, иногда почти черная. По бокам тела, начиная от головы, расположен ряд эллиптических или округлых темных пятен со светлой серединой и более темными краями. На середине спины кольца противоположных сторон часто соединяются. Вдоль границы с брюшными щитками идет ряд коричневых или черных ромбических пятен (рис. 6.50А). Брюхо серое, с мелкими белыми пятнами в передней части. Верхняя сторона головы с рисунком и характерной темной заглазничной полосой.

[173] Уссурийский щитомордник описан известным советским герпетологом А.А. Емельяновым – основоположником современных исследований герпетофауны Дальнего Востока.



А Б

Рис. 6.50. Уссурийский щитомордник *Gloydius ussuriensis*: А – внешний вид (Дунаев, Орлова, 2014); Б – ареал (The Reptile Database)

Типовая территория – русский Дальний Восток, Приморский край, долина реки Тетюхе, деревня Владимиро-Мономахово**.** Очень влаголюбивый вид, населяет берега рек, болота, не избегает рисовых полей. Как правило придерживается открытых пространств, покрытых травой или кустарником орешника, ракитника. В лесных районах Сихотэ-Алиня обычно придерживается лесных опушек и прогреваемых каменистых осыпей на склонах гор. Нередок на побережье Японского моря. В горы поднимается до 1300 м над уровнем моря. Встречается на Дальнем Востоке на север до нижнего Амура, на запад до рек Аргунь и Шилка (Читинская область); на востоке распространение ограничено побережьем Японского моря и Татарского пролива; вне пределов России – в Манчжурии и на севере Кореи (рис. 6.50Б). До недавнего времени рассматривался в объеме вида *Gloydius bIomhoffii* (Boie, 1826), широко распространенного в восточной Азии на материке и Японских островах. Обычный вид, состояние популяций не требует специальных мер охраны.

6.3.3. Картина отравления ядами гадюк и ямкоголовых змей

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, действующих подобно трипсину, тромбину и каллекреину. Кроме ферментов, в их яде присутствуют нейротоксические компоненты, обладающие высокой активностью и в целом ряде случаев обеспечивающие летальный эффект яда. В отличие от яда элапид и морских змей, тяжелое отравление, вызванное ядом гадюк и гремучников, характеризуется геморрагическим отеком и некрозом тканей в зоне инокуляции яда, в тяжелых случаях требующих ампутации. Наряду с местными симптомами поражения, при тяжелых формах на первый план выступают признаки системного отравления, при этом 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, следует указать следующие: 1) развитие сердечной недостаточности; 2) снижение веноз-

ного возврата; 3) нарушение структуры и функций форменных элементов крови; 4) сгущение крови; 5) тромбоэмболия; 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, вызывает развитие цепи сопряженных и взаимно связанных патологических процессов, в частности геморрагий, обусловленных как повышением проницаемости сосудистой стенки, так и нарушениями в свертывающей системе крови.

Высвобождение из тканей под действием ядов биологически активных веществ (гистамина, брадикинина и др.) и образование эндорфинов 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 плазма- и кровопотерей. Важное значение в развитии геморрагических отеков большинство исследователей придает протеолитическим компонентам ядов. Под действием геморрагических факторов яда происходит ферментативный разрыв базальной мембраны капилляров с последующим диапедезом эритроцитов. 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. Таким образом, токсическое действие яда гадюк и гремучников приводит к массивной не только наружной, но и внутренней (внутритканевой) кровопотере, глубоким нарушениям свертываемости крови и тяжелому анемическому синдрому.

Определенную роль в развитии отравления играет влияние ядов на форменные элементы крови, приводящее 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. Показано, что при действии ядов гадюковых змей происходит перераспределение объема циркулирующей крови, изменение ее свертываемости, развитие тромбогеморрагического синдрома (ДВС-синдрома[174]) и нарушение микроциркуляторных процессов в жизненно важных органах. ДВС-синдром характеризуется многочисленными тромбозами, развитием ишемии в тканях и дальнейшим их некрозом, осложненным действием ряда лизирующих ферментов и физиологически активных веществ яда, запускающих простагландин-тромбоксановую систему: брадикинина (увеличение проницаемости капилляров, дилятация артериол); гистамина (гипотензивное действие и увеличение сосудистой проницаемости) и т.п. Экзогенный гистамин яда приводит к высвобождению субстанции Р из С-волокон афферентной сенсорной системы, иннервирую-

[174] ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание, коагулопатия потребления, тромбогеморрагический синдром) – нарушенная свертываемость крови по причине массивного освобождения из тканей тромбопластических веществ.

щей соединительную ткань, гладкую мускулатуру и кровеносные сосуды, которая высвобождает эндогенный гистамин из перитонеальных мастоцитов и мукозных клеток.

Естественно, что тромбогеморрагический 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.

Первая помощь. При отравлении ядами гадюковых и гремучих змей важное значение приобретает патогенетическая терапия, направленная на восстановление объема циркулирующей крови (в том числе переливание эритроцитарной массы), ее свертываемости и осмотического давления, купирование тромбогеморрагического 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.

Наиболее прогрессивным и эффективным методом лечения отравлений ядами гадюк и гремучих змей является, несомненно, серотерапия. Сыворотки против этих ядов выпускаются во многих странах. 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 протеиназ. 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 рекомендуют 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.

6.3.4. Химический состав и механизмы действия яда гадюк и ямкоголовых змей

Токсичность. Острая токсичность – один из важнейших параметров токсикометрии змеиных ядов, интегрально характеризующих их биологическую активность. Теоретические вопросы токсикометрии зоотоксинов были рассмотрены в главе 1. В этом разделе приведена обобщенная информация по токсикометрии яда гадюковых змей при разных способах введения для мышей по данным snakedatabase.org (табл. 6.5), гадюк Волжского бассейна (табл. 6.6–6.8) для насекомых, млекопитающих и амфибий (Бакиев и др., 2015), а также яда нескольких видов эфы для членистоногих (Richards et al., 2012).

Как правило, токсичность змеиных ядов при тестировании на лабораторных животных, чаще всего мышах, зависит от способа введения и достигает наиболее высоких значений при внутривенном введении (табл. 6.5).

Таблица 6.5

Токсичность (DL_{50}, мг/кг) яда некоторых гадюковых змей России для мышей при различных способах введения
(http://snakedatabase.org/pages/ld50.php)

Вид змеи	Способ введения			
	Внутривенный	Подкожный	Внутрибрюшинный	Внутримышечный
Macrovipera lebetina Гюрза	0.568	2.720	6.600	0.01
Vipera (*Pelias*) *berus* Гадюка обыкновенная	0.010	1.000	0.860	–
Vipera (*Pelias*) *lotieyi* Гадюка Лотиева	0.608	–	–	–
Montivipera (*Vipera*) *raddei* Гадюка армянская	0.190	–	–	–
Echis carinatus Песчаная эфа	0.120	5.500	0.196	–
Gloydius halys Обыкновенный щитомордник	0.304	4.000	–	–
Gloydius intermedius Средний щитомордник	–	–	0.380	–

В свою очередь, видовая чувствительность тест-объектов во многом определяется пищевыми преференциями змей. Так, например, исследования токсичности яда гадюковых змей для банановых сверчков, проведенные разными авторами (табл. 6.6), показали, что наиболее токсичным является яд номинативного подвида восточной степной гадюки *Vipera r. renardi*, тогда как яд гадюки Никольского *Vipera b. nikolskii* обладал наименьшей токсичностью. По мнению Бакиева и др. (2015), эти данные согласуются с имеющимися материалами о характере питания гадюк, а именно: отсутствию насекомых в рационе обыкновенной гадюки и их большим процентом в питании гадюки Ренара.

Таблица 6.6

Токсичность (DL_{50}, мг/кг) яда гадюк для банановых сверчков (Бакиев и др., 2015)

Подвид змеи	Источник информации		
	Starkov et al. (2007)	Ширяева (2011)	Бакиев и др. (2015)
Vipera r. renardi	19.3	21.1±3.3	21.3±2.8
Vipera r. bashkirovi	–	54.4±4.4	25.0±4.0
Vipera b. berus	81.9	128.5±11.8	82.2±11.6
Vipera b. nikolskii	84.8	–	113.9±21.7

Напротив, тестирование этих же образцов яда на мышах при внутрибрюшинном введении показало (табл. 6.7), что наиболее токсичен для мелких млекопитающих яд гадюки Никольского *Vipera b. nikolskii*, в рационе которой мелкие грызуны составляют почти 100%. Яд номинативного подвида восточной степной гадюки *Vipera r. renardi* оказался наименее токсичным. Яды *Vi-*

pera b. berus и Vipera r. bashkirovi занимали промежуточное положение. Наименьшая токсичность для мышей ядовитого секрета восточных степных гадюк номинативного подвида возможно объясняется меньшей долей в их питании мелких грызунов и увеличением в рационе доли прямокрылых насекомых и ящериц (Бакиев и др., 2015).

Таблица 6.7

Токсичность яда гадюк Волжского бассейна для мышей при внутрибрюшинном введении (Бакиев и др., 2015)

Подвид змеи	Значение DL_{50}, мг/кг
Vipera b. nikolskii	0.93±0.046
Vipera b. berus	1.58±0.094
Vipera r. bashkirovi	2.42±0.025
Vipera r. renardi	2.96±0.066

Наконец, сравнение токсичности ядов гадюки Никольского *Vipera b. nikolskii* и номинативного подвида обыкновенной гадюки *Vipera b. berus* для амфибий (табл. 6.8), показало, что образцы последнего в разы уступают по токсичности яду гадюки Никольского. Однако объяснить это только лишь пищевыми преференциями не представляется возможным, поскольку по данным Бакиева и др. (2015) земноводные в питании гадюки Никольского характерны лишь для молодых змей, тогда как в рационе гадюк номинативного подвида земноводные составляют в некоторых северных регионах Волжского бассейна и на сопредельных территориях значительную часть.

Таблица 6.8

Токсичность (DL_{50}, мг/кг) яда *Vipera b. nikolskii и Vipera b. berus* из различных регионов Волжского бассейна для сеголетков озерной лягушки при внутрибрюшинном введении (Бакиев и др., 2015)

Vipera b. nikolskii		*Vipera b. berus*	
Пензенская обл.	8.9 ±1.59	Самарская обл.	48.8±5.05
Липецкая обл.	10.9±1.13	Нижегородская обл.	37.2±2.60
Саратовская обл.	9.2±1.68	Московская обл.	32.7±4.58

Изучение диеты нескольких видов эфы (Richards et al., 2012) также показало коррелированность токсичности яда с пищевыми преференциями. В настоящее время в роде Echis, в который входит 9 видов, выделяют четыре видовых комплекса, рацион которых существенно различается по преобладанию членистоногих и позвоночных (рис. 6.51). Исследование токсичности яда четырех представителей этих видовых комплексов: *Echis coloratus* (Саудовская Аравия), *E. ocellatus* (Нигерия), *E. carinatus sochureki* (Пакистан), *E. pyramidum leakeyi* (Кения) для членистоногих – пустынной саранчи *Schistocerca gregaria* и скорпиона *Scorpio maurus* – было проведено в сравнении с токсичностью для этих же объектов яда африканской гадюки *Bitis arietans* (Гана), в рационе которой преобладают мелкие млекопитающие, реже птицы и амфибии.



Рис. 6.51. Круговые диаграммы показывают долю членистоногих (черный сектор) и позвоночных (серый сектор), потребляемых четырьмя видовыми комплексами Echis. Числа в скобках показывают число обследованных образцов (Richards et al., 2012)

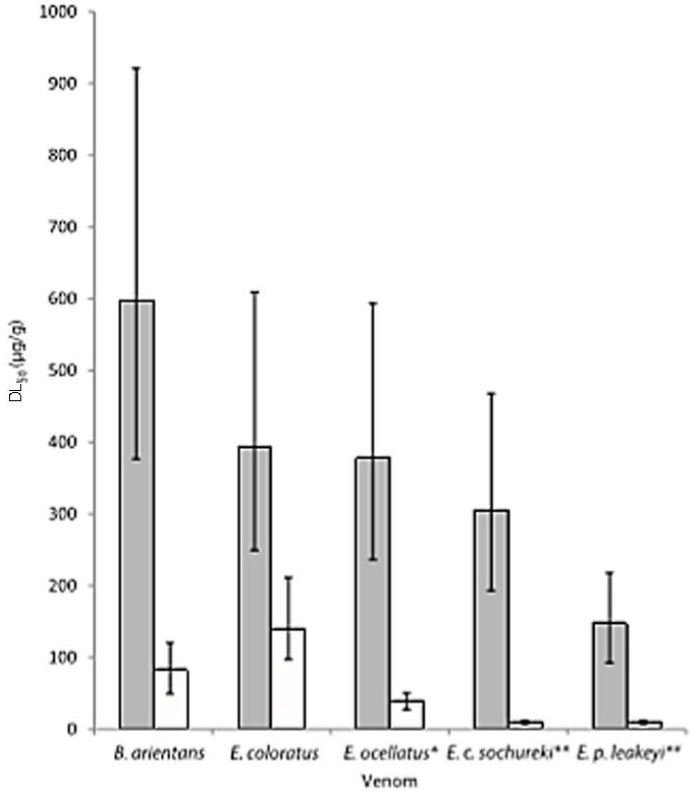


Рис. 6.52. Значения DL_{50}, показывающие токсичность ядов четырех видов эфы и африканской гадюки для пустынной саранчи *Schistocerca gregaria* (серые столбики) и скорпиона *Scorpio maurus* (белые столбики) (Richards et al., 2012)

* В рационе преобладают членистоногие.

** Выбор членистоногих в питании случаен.

Сравнение параметров токсикометрии (рис. 6.52) показывает, что наибольшей токсичностью для пустынной саранчи и скорпиона обладал яд *E. pyramidum leakeyi* (Кения) – представителя видового комплекса *E. pyramidum*, в рационе которого преобладают членистоногие.

Протеолитические ферменты яда гадюк и ямкоголовых змей

Общая характеристика. Поражающее действие яда гадюковых змей (геморрагическое, прокоагулянтное, антикоагулянтное, мионекротическое) во многом обусловлено действием комплекса ферментов с фосфодиэстеразной, гиалуронидазной, щелочной фосфомоноэстеразной, 5′-нуклеотидазной, аргининовых эфиров гидролазной, фосфолипазной A_2, L-аминокислот оксидазной и протеазной активностью. Существует видовая и географическая специфичность в механизмах действия и составе биологически активных компонентов, присутствующих в яде гадюк, которую следует учитывать при анализе и сопоставлении результатов, полученных разными авторами (Рамазанова, 2011; Кукушкин и др., 2012; Макарова, 2016; Кульбекова, Кульбеков, 2017; Yamazaki et al., 2003; Valenta et al., 2016; Kovalchuk et al., 2016; Hempel et al., 2018 и др.). Эти результаты достаточно типичны для поражающего действия яда гадюк, хотя, как уже отмечалось, существуют и видовые особенности их патофизиологических механизмов, которые целесообразно рассмотреть специально.

В настоящее время из змеиных ядов, в основном гадюковых змей, выделено и в разной степени очищенно более 150 различных протеаз. Полный аминокислотный состав известен для около 40 протеаз; получен он либо анализом аминокислотных последовательностей, либо нуклеотидной последовательности ДНК. Именно с ними связывают местное повреждение тканей, геморрагические отеки, мионекрозы, а также фибриногенолитическое, фибринолитическое, коагулирующее и брадикининлибераторное действие. Хотя нельзя исключить действие на систему гемостаза и других компонентов ядов.

Протеолитические ферменты змеиных ядов, как правило, относятся к сериновым протеазам и Zn^{2+}-зависимым металлопротеиназам. Нередко в одном яде содержатся компоненты с фибринолитическим (антикоагулянтным) и фибриногенолитическим (коагулянтным) действием, или протеазы, обладающие обоими видами активности. В таком случае коагулянтное или антикоагулянтное действие яда будет зависеть от его дозы. Таким образом, 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 (Воротников, 2005; Баркаган, Момот, 2008; Григорьева и др., 2018; Markland, 1998; Sajevic et al., 2011 и др.). 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. Таким образом, протеазы змеиных ядов (ПЯЗ) действуют на разные звенья гемокоагуляционного каскада (рис. 6.53).

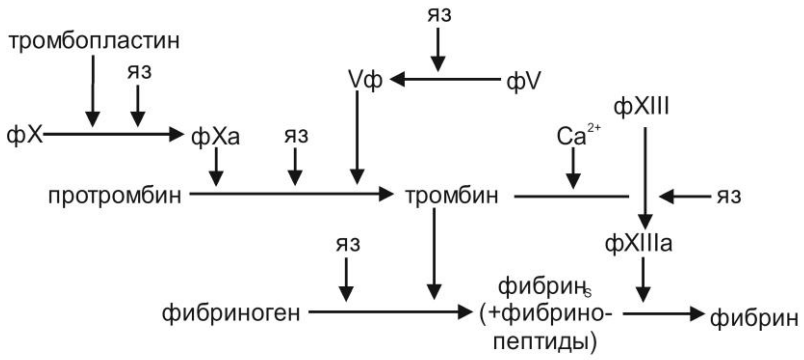


Рис. 6.53. Схема гемокоагуляционного каскада и участки воздействия ядов змей (ЯЗ) (Орлов, Гелашвили, 1985)

Все это предопределило широкое применение змеиных ядов в *гемостазиологии* – науке о гемостазе, под которым понимают совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, обеспечивающих остановку кровотечения и, вместе с тем, поддерживающих кровь в жидком состоянии. Расшифровка дефектов в определенных звеньях системы свертывания крови связана со способностью ферментов змеиных ядов к специфическому воздействию на свертывающую систему, что послужило основой их применения в диагностической и лечебной практике. При помощи компонентов змеиных ядов оказалось возможным выявлять количественный дефицит ряда факторов свертывания крови, их качественную неполноценность, а в совокупности с рутинными коагуляционными тестами проводить углубленное изучение отдельных компонентов системы гемокоагуляции. Так, протеазы коагулирующего действия, содержащиеся в змеиных ядах, получили широкое применение в диагностике ряда нарушений гемостаза при определении дефицита фактора Виллебранда и протеина С. Оказались они пригодными и для диагностики тромбофилии, обусловленной резистентностью фактора V к активированному протеину С, и в целом ряде других коагулопатий. Использование ядов змей и входящих в их состав коагуляционных протеаз в расшифровке патологии свертывания крови основывается на сходстве и, вместе с тем, на существенном отличии их от естественных ферментов, участвующих в процессе свертывания крови.

В настоящее время гемокоагулирующие фракции ядов применяются в гемостазиологии при решении перечисленных ниже четырех основных задач.

1. Для расшифровки патогенетических механизмов и создания экспериментальных моделей некоторых широко распространенных видов патологии гемостаза, в частности тромбозов и ДВС-синдромов.

2. Для углубленного изучения малоизвестных механизмов функционирования и взаимодействия отдельных компонентов системы гемостаза при нарушениях конечного этапа свертывания.

3. В качестве реагентов для лабораторной диагностики нарушений гемостаза и контроля за эффективностью проводимой терапии.

4. В качестве лечебных препаратов, например дефибринирующего антитромботического действия.

Согласно локусам воздействия на систему гемостаза, все гемокоагулирующие эффекты ядов подразделяются на следующие четыре группы:

1) активация фактора X (фактора Стюарта–Прауэра);
2) активация фактора V (проакцелерина);
3) активация фактора II (протромбина);
4) активация фактора I (фибриногена).

Металлопротеиназы. В ядах змей, относящихся в основном к Crotalinae и, в меньшей степени, к Viperinae, обнаружены различные матричные металлопротеиназы (ММП). Свое название ММП получили за способность специфически гидролизовать основные белки межклеточного матрикса. Они также играют важную роль во многих нормальных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и ремоделирование ткани, а также в различных патологических процессах: артритах, злокачественном росте и сердечно-сосудистых заболеваниях.

Металлопротеиназы змеиных ядов ответственны за геморрагические эффекты, нарушения свертывания крови, активацию/инактивацию белков системы комплементы, фибрин(-оген)олитическое действие, действие на активатора протромбина, проявляют проапоптозную активность, активацию фактора X свертывания крови.

ММП змеиных ядов являются мультидоменными Zn^{2+}-зависимыми металлопротеиназами. Структура всех ММП представлена сигнальным пептидом, необходимым для успешной секреции из клетки; пропептидным участком, при отщеплении которого ММП активируется; каталитическим доменом, имеющим координационные связи с катионом цинка каталитического центра, и шарнирным регионом.

Сериновые протеазы. Это термолабильные эндопептидазы, активные по отношению к синтетическим субстратам аргининовых эфиров. Сериновые протеазы играют важную роль в действии змеиных ядов на свертывающую систему крови, они ингибируются фосфорорганическими ингибиторами и по характеру действия близки с тромбино-подобными ферментами и кининогеназами. Такие белки, называемые тромбино-подобными ферментами (ТПФ), представлены в ядах многих змей подсемейств Crotalinae и Viperinae. Исследования, посвященные изучению влияния на коагуляцию компонентов ядов змей, позволили выделить и охарактеризовать большое число ТПФ, однако полные первичные структуры определены далеко не для всех выделенных ферментов. В основном это было сделано с применением молекулярного клонирования, причем подавляющее число сериновых протеаз, вызывающих коагулопатии, обнаружено в яде гремучих змей. Некоторые сериновые протеазы обладают как фибринолитической, так и фибриногенолитической активностью, но только фибриногенолитически активные яды называют тромбино-подобными, поскольку они проявляют фибрино-свертывающее действие. Однако тромбино-подобные сериновые протеазы змеиных ядов по своим свойствам все же отличаются от тромбина. Например оказалось, что яд гадюки Рассела, так же как тромбин и трипсин, превращает присутствующие в плазме разновидности фактора X в активную форму этого белка – фактор Xa, однако, в отличие от тромбина и трипсина, яд не активирует фактор II (протромбин), хотя гемокоагулирующий эффект яда блокируется преимущественно нефракционированным гепарином и в меньшей степени – низкомолекулярными гепаринами.

Нередко эти сериновые протеазы активируют высвобождение брадикинина, действуя аналогично калликреину (или кининогеназе) и поэтому называются калликреин-подобными протеазами. Кроме того, есть сообщения о сериновых протеазах с уникальными свойствами, такими как активация фактора V, белка С, плазминогена или тромбоцитов. Это хорошо согласуется с симптомами отравления ядами этих змей – образованием микроциркуляторных и макроциркуляторных тромбозов.

В яде эфы многочешуйчатой (*Echis multisquamatus*) содержится фермент (экарин), обладающий полным прямым активирующим действием на протромбин (фактор II) с образованием мейзотромбина. Экарин применяется для лабораторного контроля за терапией антагонистами витамина К, количественного определения фактора II и дифференциации дефицита и качественной аномалии протромбина и других факторов свертывания. Однако механизмы превращения протромбина в тромбин при физиологическом свертывании крови и действии экарина существенно отличаются. Так, активация протромбина ядом эфы не потенцируется тромбоцитами и кефалином. Вместе с тем, образующийся мейзотромбин, в отличие от обычного альфа-тромбина, не блокируется гепарином и комплексом «антитромбин III – гепарин», однако сохраняет чувствительность к антикоагулянтному действию низкомолекулярных гепаринов. Это обстоятельство позволяет использовать тест с ядом эфы (эхитоксовый тест) для оценки фонового состояния гемокоагуляционного каскада на фоне проводимой терапии гепарином, а также для дифференциальной диагностики между гепарининдуцированной гипокоагуляцией и гипокоагуляцией, вызванной нарушениями свертывания крови при ДВС-синдроме. Одним из важных свойств яда эфы является способность свертывать не только обычный фибриноген, но и тромбинрезистентное высокомолекулярное производное фибриногена, так называемый «заблокированный» фибриноген, количество которого резко возрастает при тяжелых формах внутрисосудистого свертывания крови. При этом тест с ядом эфы наиболее достоверно и надежно, в отличие от других коагуляционных тестов, выявляет гиперкоагуляционный сдвиг при тромбозах магистральных сосудов у больных с острым ДВС-синдромом, в том числе на фоне гепаринотерапии, а также в стадии гипокоагуляции при ДВС-синдроме, определяя истинное содержание в плазме производных фибриногена. Это делает яд эфы уникальным инструментом при лабораторной диагностике ДВС-синдрома и позволяет более полно оценивать содержание в плазме и сыворотке крови компонентов фибриногенового пула.

Тромбиноподобным действием характеризуется и яд щитомордника обыкновенного (*Agkistrodon halys halys*), в нем содержится протеаза, отщепляющая от фибриногена только фибринопептиды А и образующая тем самым рыхлый дез-АА-фибрина. В настоящее время его используют как анцистродоновый диагностикум с тромбиноподобным действием. В отличие от естественного тромбина, коагулаза яда от каждой молекулы фибриногена отщепляет лишь пептиды А, оставляя интактными пептиды В, не активирует фактор XIII и не вызывает ретракцию кровяного сгустка, образует нестабилизированный фибрин, легкорастворимый в 5М мочевине. Яд щитомордника с успехом используется не только для расшифровки нарушений конечного этапа свертывания крови, но и в терапии тромбозов. Коагуляционный эффект яда щитомордника не блокируется нефракционированным гепарином и комплексом «антитромбин III – гепарин», но чувствителен к антикоагулянтному действию низкомолекулярных гепаринов.

К активаторам факторов X и V относится яд гюрзы обыкновенной (*Macrovipera lebetina turanica*). Установлено, что гемокоагуляционный эффект этого яда, действующего через прямую активацию фактора X, реализуется в присутствии ионов кальция, фактора V и фосфолипидного компонента тромбоцитов. На этой основе были разработаны лабораторные методы исследования системы гемостаза, в том числе способ количественного определения фактора X. Совсем недавно были обнаружены новые свойства яда гюрзы обыкновенной, коагуляционный эффект которого в значительной степени зависит от уровня ПФМ в крови. В связи с этим тест с указанным ядом (лебетоксовый тест) получил новое применение – выявление «волчаночных» антикоагулянтов (ВА), циркулирующих в крови при таком широко распространенном состоянии как антифосфолипидный синдром (АФС).

В разные годы и по настоящее время 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.

Токсические фосфолипазы яда гадюк. Из яда гадюк выделено несколько семейств токсических полипептидов, в том числе обладающих фосфолипазной активностью. Фосфолипазы A_2 (ФА2) змеиных ядов являются низкомолекулярными энзимами (13–15 кДа) и классифицируются на две группы. Группа 1 содержит ФА2 ядов элапид и морских змей (протероглифоидных змей), тогда как группа 2 включает ФА2 ядов гадюк и гремучников (соленоглифоидных змей). Известна первичная структура приблизительно 724 энзимов, входящих в группу 2, причем ФА2 гадюк изучены менее подробно, чем гремучников. Для небольшого числа ФА2 гадюк известны их гены. Все гены, кодирующие ФА2 гадюк, состоят из 5 экзонов и 4 интронов. Полагают, что ФА2 гадюк являются результатом дупликации генов. Фосфлипазы A_2 яда гадюк могут быть представлены в форме мономеров и гетеродимеров. В Европе наиболее распространены три вида гадюк: *Vipera aspis, Vipera berus* и *Vipera ammodytes.* Их яд вызывает местные симптомы (боль, отек, инфильтраты роговицы – фликтены), которые сопровождаются с системными эффектами (желудочно-кишечными расстройствами, гипотензией). Кроме того, могут наблюдаться нейрологические симптомы (расстройства зрения – диплория, параличи), которые вызываются ядами *V. ammodytes* или *V. aspis zinnikeri.*

Патофизиологические механизмы действия яда гадюк во многом определяются особенностями их химического состава. Так, яды *V. aspis aspis* и *V. berus berus*

подобны в своей активности и содержат белки, вызывающие нарушения гемостаза, гемодинамики и местную реакцию: дозозависимое местное повреждение тканей, включая отек, геморрагию и мионекроз (рис. 6.54).

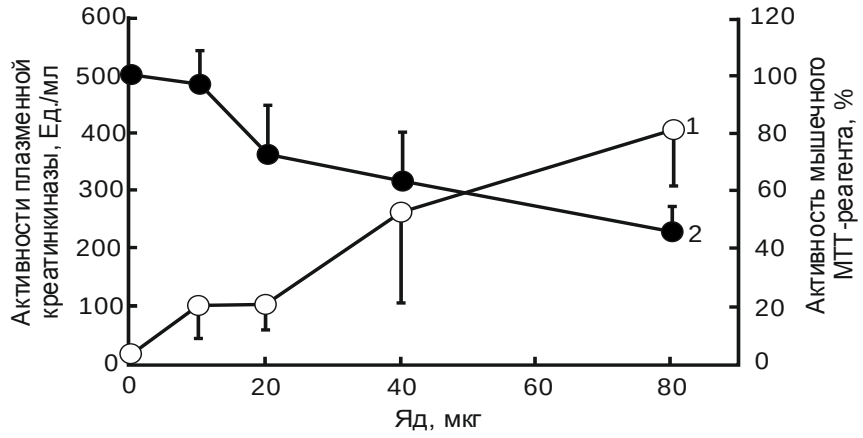


Рис. 6.54. Дозозависимая миотоксическая активность яда *Vipera berus* при введении в икроножную мышцу мыши. Светлые точки – увеличение активности плазменной креатинкиназы; черные – снижение активности МТТ-реагента[175] (Calderon et al., 1993)

В свою очередь, яд *Vipera ammodytes* отличается от яда *V. aspis aspis* и *V. berus berus* наличием токсической фосфолипазы A_2, которая может быть представлена как в мономерной, так в гетеромерной форме. Мономерная фосфолипаза A_2 присутствует и в яде *V. ammodytes ammodytes*: она состоит из трех изоформ, названных *аммодитоксинами* A, B и C, которые блокируют высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе. Примером гетеродимерной фосфолипазы A_2 служит *випоксин* из яда *V. ammodytes meridionalis* Boulenger, 1903, являющийся постсинаптическим нейротоксином. Он состоит из пресинаптического нейротоксического щелочного белка с активностью фосфолипазы A_2 и нетоксического, неэнзиматического кислого белка, защищающего щелочную субъединицу от деградации и модифицирующего ее фармакологическую активность. Подобные гетеродимерные нейротоксины были найден в яде *V. aspis zinnikeri* (*васпин*) и яде *Vipera nikolskii.*

Фосфолипаза A_2 яда Vipera b. berus. Из яда обыкновенной гадюки *Vipera berus berus* была выделена и очищена щелочная фосфолипаза A_2, представляющая собой одиночную полипептидную цепь, состоящую из 122 аминокислотных остатков и стабилизированную 7 дисульфидными мостиками (Krizaj et al., 1993). Для полученного фермента характерны высококонсервативные элементы: Гис48, Асп99, Тир28, Гли30 и 32, Асп49 и 14 остатков цистеина, присутствующие в фосфолипазах A_2 других ядов. Установлена высокая степень гомологии первичной

[175] МТТ-тест – используется для оценки цитотоксичности соединений в эксперименте и основан на способности дегидрогеназ живых клеток восстанавливать неокрашенные формы 3-4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтераразола (МТТ-реагента) до голубого кристаллического фармазана, растворимого в диметилсульфоксиде.

структуры фосфолипазы A_2 из яда *Vipera berus berus* с другими токсичными фосфолипазами: випоксином (69.7%), каудоксином (60.6%), аммодитоксинами (свыше 57%).

Фосфолипаза A_2 яда Vipera nikolskii. В яде *Vipera nikolskii* содержатся одновременно две гетеродимерные фосфолипазы A_2 (HDP-1 и HDP-2), что впервые обнаружено в яде гадюк (Ramazanova et al., 2008). Каждая фосфолипаза A_2, в свою очередь, состоит из мономерных субъединиц: гидрофобной щелочной энзиматической субъединицы HDP-1P (M_r 13798 кДа) и HDP-2P (13827 кДа) и кислой субъединицы HDP-In, лишенной ферментативной активности. Субъединица HDP-In не обладает биологическим действием. N-Концевые последовательности HDP-1 и HDP-2 имеют высокую степень гомологии с випоксином из яда *Vipera ammodytes* и васпином из яда *Vipera aspis*. В то же время N-концевая последовательность компонента HDP-In является гомологичной кислым субъединицам васпина и випоксина. Следует отметить, что ферментативно активные субъединицы HDP-1P и HDP-2P проявляли более высокую по сравнению с гетеродимерами биологическую активность. Они обладали более высокой ферментативной и антикоагулянтной активностью и более эффективно ингибировали агрегацию тромбоцитов. В то же время кислая субъединица HDP-In была практически лишена биологической активности. Исследование биологической активности гетеродимерных фосфолипаз показало наличие у них пресинаптической нейротоксической активности. Поскольку в яде *Vipera berus berus* подобные токсины не обнаружены, авторы полагают, что *Vipera nikolskii* можно рассматривать как самостоятельный вид.

Белки семейства CRISPs (цистеин-богатые секреторные белки). В яде змей обнаружены белки, относящиеся к семейству цистеин-богатых секреторных белков (cysteine-rich secretory proteins – CRISPs), которые обозначаются аббревиатурой CRISP-Vs. В настоящее время эти белки обнаружены в яде змей сем. Elapidae и Colubridae, а также подсемейства Crotalinae. CRISP-Vs не обладают ферментативной активностью, представляют собой одиночную полипептидную цепь с M_r 23–26 кДа, содержат 16 остатков цистеина и стабилизированы 8 дисульфидными связями. Из яда *V. nikolskii* и *V. berus* выделены высокогомологичные CRISP-белки (рис. 6.55). Они различаются только наличием в белке *V. nikolskii* остатка Lys92, тогда как у *V. berus* в этом положении находится Glu92 (Ramazanova et al., 2009).

NVDFDSESPRKPEIQNEIIDLHNSLRRSVNPTASNMLKMEWYPEAAANAERWA- (1)

NVDFDSESPRKPEIQNEIIDLHNSLRRSVNPTASNMLKMEWYPEAAANAERWA- (2)

Рис. 6.55. N-Концевые последовательности CRISP-белков из яда *V. nikolskii* (1) и *V. berus* (2) (Рамазанова, 2011, с изменениями)

Аминокислотные последовательности (1) и (2) имеют высокую степень гомологии с аналогичными CRISP-белкам из яда *Protobothrops jerdonii* (85.5%), аблomина из *Agkistrodon blomhoffi* (83.7%) и трифлина из *Protobothrops flavoviridis* (82.8%).

Необходимо отметить несколько уникальных аминокислотных замен, характерных для CRISP-белков из ядов *V. nikolskii* и *V. berus.* Так, упоминавшийся остаток Lys92 имеется только в белке *V. nikolskii*. Другой уникальной заменой является Ser215, тогда как в других белках положение занимает остаток фенилаланина. Известно, что CRISP-белки могут взаимодействовать с различными ионными каналами. Однако в яде *V. nikolskii* и *V. berus* из необходимого набора функционально важных остатков аминокислот присутствует только Gln198, что ставит под сомнение наличие каналоблокирующей активности этих белков. Однако, по мнению Рамазановой (2011), имеющиеся у CRISP-белков из ядов *V. nikolskii* и *V. berus* уникальные замены (Glu/Lys92 и Ser215) позволяют выдвинуть гипотезу о том, что эти белки обладают биологической активностью, отличной от других CRISPs.

Трехпетельные токсины змей подсемейства Viperinae. До последнего времени трехпетельные токсины рассматривались как характерные компоненты яда змей семейства Elapidae. Несмотря на то, что экспрессия мРНК, кодирующих такие токсины, была обнаружена также в ядовитых железах некоторых ямкоголовых и ужеобразных змей, сами трехпетельные токсины в ядах этих змей до сих пор не идентифицированы. Отсутствовали также данные об экспрессии трехпетельных токсинов у гадюк. Однако в последнее время появились данные о клонировании кДНК, кодирующих трехпетельные белки в ядовитых железах *V. nikolskii* и *V. berus*, и установлении их аминокислотной последовательности для пяти изоформ (3FTx1–3FTx5). Интересно, что, в отличие от большинства трехпетельных токсинов, содержащих четное число остатков цистеина, образующих внутримолекулярные дисульфидные связи, изученные белки гадюк содержат 9 остатков цистеина, что делает возможным образование межмолекулярных дисульфидных связей (рис. 6.56).

Сравнение установленных последовательностей с таковыми трехпетельных токсинов показало, что белки гадюк имеют наибольшее сходство с так называемыми «необычными» или «слабыми» токсинами элапид, у которых дополнительная пятая дисульфидная связь расположена в первой полипептидной петле. Наличие свободной сульфгидрильной группы может приводить к образованию дисульфидных связей как между двумя трехпетельными белками, так и с другими белками. Еще раз подчеркнем, что, хотя транскрипты аналогов трехпетельных токсинов на уровне мРНК находили у змей подсемейств Crotalinae и Colubrinae, а теперь найдены и у представителей подсемейства Viperinae, сами токсины в ядах этих змей до сих пор не обнаружены и, следовательно, идет ли их трансляция – пока также остается невыясненным.

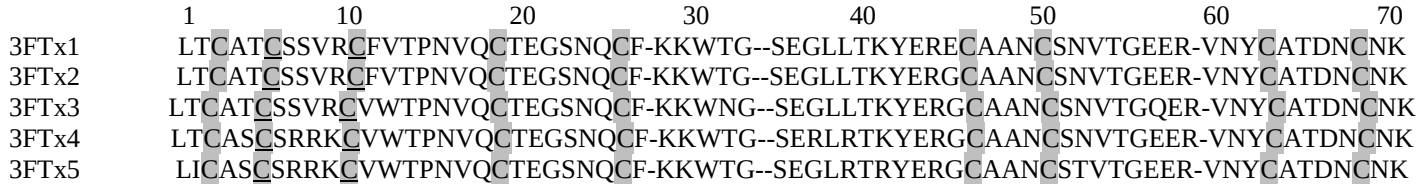


Рис. 6.56. Аминокислотные последовательности предполагаемых трехпетельных токсинов из яда гадюк *V. nikolskii u V. berus* (3FTx1–3FTx5). Остатки цистеина выделены серым фоном (Рамазанова, 2011)

6.4. СЕМЕЙСТВО УЖЕОБРАЗНЫЕ ЗМЕИ (Colubridae)

Мелкие, средних размеров и крупные змеи. Нижняя поверхность туловища полностью покрыта одним продольным рядом щитков, сильно расширенных поперек. Глаза расположены открыто. Рудименты конечностей отсутствуют. Развито только правое легкое, левое отсутствует, либо представлено в виде рудимента. Ярко выражена гетеродонтность: зубы несут зубные, верхнечелюстные, крыловидные и небные кости. Верхнечелюстные кости не сочленены с межчелюстной. Самое многочисленное семейство змей, включающее более 2000 современных видов и около 300 родов. Разделяется различными авторами на 10–12 подсемейств, ряд из которых иногда рассматривается в ранге самостоятельных семейств[176]. Ужеобразные змеи представлены широким диапазоном экологических форм, в частности роющими, древесными, наземными и полуводными видами. Имеют всесветное распространение, живут на всех континентах, кроме Антарктиды, и на многих океанических островах. В Евразии достигают Полярного круга, на юге ареал семейства доходит до мыса Доброй Надежды в Африке (рис. 6.57). В фауне Северной Евразии ужеобразные представлены 21 родом и 45 видами этого семейства.

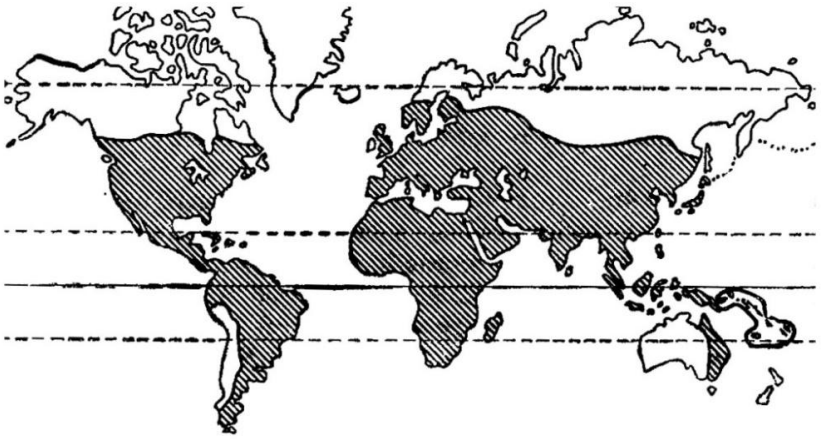


Рис. 6.57. Области распространения семейства ужеобразных змей (Colubridae) (Даревский, 1969)

Большая часть видов ужеобразных змей неядовита, но некоторые из них обладают расположенными в задней части верхнечелюстной кости бороздчатыми ядовитыми зубами. Яд этих змей, как правило, имеет определенную избирательность и действует, в основном, на мелких позвоночных, служащих обычной пищей для тех или иных

[176] Colubridae не является естественной группой, поскольку многие представители семейства ближе к таким группам змей, как аспидовые, чем к другим ужеобразным. Систематика ужеобразных – одна из сложнейших задач герпетологии – в настоящее время пересматривается и меняется, и в последние годы ученые часто отказываются от перечисления подсемейств. Это семейство исторически используется в качестве «мусорного таксона» для змей. Однако недавние исследования в области молекулярной филогенетики стабилизировали классификацию, и в настоящее время семейство представляет собой монофилетическую кладу.

видов ложных ужей. Ниже приведена характеристика наиболее изученных в токсинологическом плане ужеобразных змей России и сопредельных стран (Даревский, 1969; Банников и др., 1977; Ананьева и др., 2004; Дунаев, Орлова, 2014 и др.).

Род Бойги (Boiga)

Среднего размера и крупные змеи длиной тела до 280 см, у которых голова резко отграничена от шеи, а туловище сильно уплощено с боков. Морда укорочена, глаза крупные, с вертикальным зрачком. Ноздря расположена между двумя щитками. Чешуя гладкая, на конце каждой чешуи апикальные поры. Вокруг середины туловища 17–31 ряд чешуй, брюшных щитков 202–272, подхвостовых 75–156 пар, а вдоль хребта один ряд сильно расширенных чешуй. Брюшные щитки образуют киль по бокам тела. Подхвостовые щитки располагаются в два ряда. Хвост длинный и цепкий (рис. 6.58А). Максиллярная кость несет 10–14 зубов равной величины, а в ее задней части два-три крупных бороздчатых клыка, отделенных беззубым промежутком. Все бойги по типу ядовитого аппарата относятся к заднебороздчатым змеям. Обычно змеи этой группы опасны для мелких животных, которых змеи легко достают и поражают глубоко посаженными ядовитыми зубами. В роде более 30 видов, распространенных в тропиках Старого Света; два очень близких к бойгам вида встречаются в Африке (в настоящее время их выделяют в род Toxicodryas Hallowell, 1857), один вид интродуцирован в северную Австралию и Океанию, а подавляющее большинство видов живет в южной и юго-восточной материковой и островной Азии, включая Индийский субконтинент с Андаманскими и Никобарскими островами и Шри-Ланкой, Индокитай, южный Китай с островами Тайвань и Хайнань, Филиппины и Индо-Австралийский архипелаг; на северо-западе эта группа змей достигает Ирана и Средней Азии[177]. Населяют тропические дождевые леса, мангровые заросли и даже песчаные пустыни и сухие предгорья. В тропических горных лесах поднимаются на высоту до 3000 м над уровнем моря. Ночные древесные змеи. Яйцекладущие, в кладке от пяти до 25 яиц. В фауне Северной Евразии это единственный вид рода, приспособившийся к аридным условиям Средней Азии.

Индийская бойга *Boiga trigonata* (Schneider, 1802). Типовая территория – Визагапатам, Индия. Распространена от Восточной Индии, Шри-Ланки и Непала до Пакистана, Афганистана, Восточного Ирана и юга Средней Азии. В Средней Азии (в Южном Туркменистане, Южном Узбекистане и Юго-Восточном Таджикистане) встречается подвид Черноголовая бойга, *B. t. melanocephala* (Annandale, 1904) (типовая территория: «персидско-белуджистанская граница»), ареал которого занимает также районы Ирана, Афганистана и Западного Пакистана (рис. 6.58Б).

[177] В конце Второй мировой войны коричневая бойга (*B. irregularis*) была ненамеренно вместе с военным имуществом завезена на о. Гуам, где стала настоящим бедствием для местной фауны. Змеи уничтожили 9 из 11 обитавших на Гуаме видов животных, в том числе практически всех птиц. Раньше на Гуаме змей не было, сейчас их плотность составляет 2000 на квадратный километр – одна из самых высоких в мире. В 2013 году в Национальном центре исследований дикой природы, который работает под эгидой министерства сельского хозяйства США, было принято решение о существенном сокращении гуамской популяции коричневой бойги. Для этой цели в декабре 2013 года на места наибольшего скопления змей (в основном джунгли) были сброшены с вертолетов мертвые мышата, начиненные парацетамолом – смертельным для коричневой бойги ядом.



А



Б

Рис. 6.58. Индийская бойга *Boiga trigonata*: А – внешний вид; Б – ареал (The Reptile Database)

Придерживается бугристых песков с кустами каллогониума и редкой травянистой растительностью глинистых и песчаных пустынь, встречается на такыровидных почвах, поросших полынью и солянкой. Использует для убежищ норы в колониях грызунов. Редкий вид, достоверных данных о численности нет. Был внесен в Красные книги СССР (1984) и Туркменистана (1985) как вид с недостаточно изученной экологией (категория 4). Включен в Красную книгу Узбекистана (2003) как уязвимый, естественно-редкий, локально-распространенный подвид, категория и статус 2, VU:R.

Род Длиннозубые ужи (Rhabdophis)

Средних размеров змеи длиной до 150 см. Туловище цилиндрическое, хвост средней длины, голова крупная, отграничена от туловища шейным перехватом. Зрачок глаза круглый. Межносовые щитки имеют трапециевидную форму. Чешуя килеватая, образует 17–21 ряд вокруг тела. Подхвостовые щитки расположены в два ряда. Верхнечелюстная кость несет 18–26 мелких зубов, а также два загнутых назад крупных зуба, отделенных от остальных, более мелких зубов беззубым промежутком. Зубы на нижнечелюстной кости равной величины. Под кожей спины в области позади головы располагаются специализированные нухо-дорзальные железы. Длиннозубые ужи населяют субтропические и тропические леса; как правило, придерживаются берегов различных водоемов; в горы поднимаются более чем на 3000 м над уровнем моря. Активность смешанная: дневная и ночная. Род включает около 20 видов, распространенных в Восточной и Юго-Восточной Азии от южной части Дальнего Востока (Россия) и Японии через Восточный и Центральный Китай на юг до Индо-Австралийского архипелага включительно и на запад до Индии, Непала и Шри-Ланки. В фауне Северной Евразии и России обитает один вид.

Тигровый уж *Rhabdophis tigrina* (Boie, 1826). Тигровый уж достигает в длину 1.1 м, длина хвоста 18–28 см. Голова обособлена от остального туловища слабовыраженным шейным перехватом. Зрачок округлый. Окраска взрослых особей тигровых ужей сверху – от темно-оливковой до светло-коричневой, обычно с поперечными полосами и пятнами, которые, сливаясь, образуют специфичный «тигровый» (полосатый) рисунок (рис. 6.59А). На передней трети тела часто бывают выражены красноватые (ржавые, темно-оранжевые) или зеленоватые тона. Встречаются особи с голубоватой и черной окраской спины. По хребту иногда тянется светлая линия, как бы сдвигая назад отдельные чешуи черных пятен, которые она пересекает.



А Б

Рис. 6.59. Тигровый уж *Rhabdophis tigrina*: А – внешний вид; Б – ареал (The Reptile Database)

От глаза к светлым (беловатым, салатовым) верхнегубным щиткам отходит черная косая клиновидная полоса. Более крупная черная косая полоса тянется от заднего края глаза к углу рта. Брюхо желтовато-оливковое, иногда с черными поперечными пятнами или черными швами между брюшными щитками. Встречаются особи с почти полностью черным брюхом. Типовая территория – Япония. Встречается в Корее и Японии; широко распространен в Китае, исключая его западную и южную части. На территории России живет на Дальнем Востоке (в Приморском и Хабаровском краях) (рис. 6.59Б) и представлен подвидом *R. t. lateralis* (Berthold, 1859). Обычно держится вблизи водоемов или в увлажненных местах, поросших влаголюбивой растительностью, однако известны находки и вдали от водоемов как в смешанных и лиственных лесах, так и на безлесных пространствах, включая морское побережье. Численность относительно стабильна.

Род Ужи, или Настоящие ужи (Natrix)

Ужи, или Настоящие ужи (Natrix) – род неядовитых змей семейства ужеобразных – змеи средних размеров, хотя отдельные особи могут достигать 1.2–2.4 метра в длину. Характеризуются чешуей с отчетливо выраженными ребрышками, треугольными межносовыми щитками, разделенным анальным щитком. Зубы на верхнечелюстных костях увеличиваются в размерах по направлению вглубь пасти, последние 1–2 зуба наиболее крупные. Зрачки круглые, ноздри направлены в стороны и вверх. Брюшная сторона, как правило, пятнистая. Большинство ужей обитает во влажных биотопах и в той или иной мере связаны с водоемами. Ужи хорошо плавают и ныряют, могут подолгу оставаться под водой. Питаются, в основном, амфибиями, рыбой, гораздо реже – мелкими млекопитающими, птицами и беспозвоночными. Добычу проглатывают живьем, не умертвляя. Яйца откладывают в кучи гниющего растительного мусора, навоз, влажный мох, под лежащие на земле предметы, в норы. При опасности ужи могут притворяться мертвыми. Схваченный уж выделяет из клоакальных желез густую неприятно пахнущую жидкость.

Водяной уж *Natrix tessellata* (Laurenti, 1768). В отличие от ужа обыкновенного (*Natrix natrix*), водяной уж не имеет характерных оранжево-желтых височных пятен. На их месте есть V-образное черное пятно, обращенное вершиной вперед. Окраска его, как правило, оливковая с расположенными в шахматном порядке темными пятнами. Изредка встречаются однотонно-оливковые или даже черные

особи (рис. 6.60А). Размер водяного ужа – до 1.6 м, но обычно 1–1.3 м. Самки крупнее самцов. Сильно связан с водоемами (как солеными, так и пресными), где проводит гораздо больше времени, нежели обыкновенный уж. Питается, в основном, рыбой (60%), реже земноводными. Ночь проводит на суше, утром прогревается на солнце и отправляется в воду на охоту. Поймав добычу, выползает обратно на берег, где заглатывает ее и либо отправляется за новой рыбой, либо устраивается переваривать добычу.



А



Б

Рис. 6.60. Водяной уж *Natrix tessellate*: А – внешний вид; Б – ареал (The Reptile Database)

Водяной уж неагрессивен, при виде человека он обычно старается скрыться в воде или в укрытии. Обороняется выделением сильно пахнущего трудносмываемого вещества, шипением. Укусы крайне редки. Тем не менее, водяной уж обладает ядовитыми заднебороздчатыми зубами длиной от 1.9 до 6 мм, размеры которых коррелируют с массой тела змеи (Камилова, 2000). Железа Дювернуа питает многочисленные альвеолярные дольки, обеспечивающие эффективный биосинтез компонентов яда. Для человека практически не представляет никакой опасности. Однако это не мешает местному населению и туристам активно истреблять водяных ужей, называя их «шахматными гадюками» или «гибридами ужа и гадюки» и не без основания считая их ядовитыми. Водяной уж распространен повсеместно в Южной Европе, в южных районах России и Украины (Дон, Волга, Кубань, побережье Черного и Азовского морей, лиманы, Каховское водохранилище), а также в Закавказье и Средней Азии (рис. 6.60Б) В целом это более южный вид, нежели обыкновенный уж.

Род Кошачьи змеи (Telescopus)

Средних размеров стройные змеи длиной тела 80–180 см. Туловище цилиндрическое, слегка уплощенное. Голова покрыта крупными упорядоченными щитками и отграничена от туловища резким перехватом. Глаза средней величины, с вертикальным зрачком. Чешуя гладкая, образует 19–23 ряда. Верхнечелюстная кость несет 10–12 зубов, уменьшающихся по направлению вглубь пасти, и в задней части кости пару крупных бороздчатых клыков, отделенных от остальных зубов беззубым пространством. Передние зубы на нижнечелюстной кости длиннее, чем задние.



А



Б

Рис. 6.61. Кошачья змея *Telescopus fallax*: А – внешний вид; Б – ареал (The Reptile Database)

Кавказская кошачья змея *Telescopus fallax* (Fleischmann, 1831). Свое название кошачья змея получила, видимо, за вертикальный (кошачий) зрачок и манеру охоты: она осторожно, как бы крадучись, обследует норы, трещины грунта в поисках спящих ящериц.

Кошачья змея достигает в длину 1 м (в России – до 80 см). Хвост составляет 16–22 см. Самки крупнее самцов. Эта стройная и гладкая змея с заметным шейным перехватом. Окрашена в сероватые тона (от желто- до розовато-серого). По хребту тянется ряд косых серо-черных или буровато-коричневых пятен, между которыми расположены более светлые (иногда белые), чем по бокам тела, участки, где также находятся ряды более мелких пятен или полос (рис. 6.61А).

В передней части тела темные пятна иногда могут располагаться в шахматном порядке. Встречаются особи и без рисунка. Между теменными щитками у кошачьей змеи часто заметно темное вытянутое пятно, которое иногда соприкасается с темным пятном в области шеи. Радужная оболочка глаз этого вида розовая или золотисто-желтоватая, с сероватым оттенком по краям и черными извилистыми линиями, создающими сетчатый рисунок. Голова снизу белая, а брюхо – сероватое, с многочисленным, порой сливающимся крапом. Типовая территория – Триест (берег Адриатического моря), Италия. Распространена на Балканском полуострове и островах Эгейского и Средиземного морей, в Иране, Ираке, Сирии, Ливане, Турции и Израиле. В Дагестане и Закавказье (Армении, Азербайджане и Восточной Грузии) встречается подвид *T. f. iberus* (Eichwald, 1831) (типовая территория: Тифлис (= Тбилиси), Грузия). На территории России вид известен только по находкам с территории Дагестана (рис. 6.61Б). Встречается на каменистых склонах, поросших редкой травянистой и кустарниковой растительностью, обитает в горно-ксерофитной степи, в полупустынях и значительно реже – на окраине горных лесов. Она великолепно лазает по ветвям кустов и стенам домов, цепляясь изгибами тела и брюшными щитками за неровности. Поэтому на Кавказе ее называют «домовой змеей». В горы поднимается на высоту до 1800 м над уровнем моря. Как исчезающий редкий вид, встречающийся на территории России и Закавказья на периферии своего ареала (категория 3), включена в Красные книги Российской Федерации (2001) и Армении (1987). Охраняется на территории Вашлованского и Лагодехского заповедников в Грузии.

Род Разноцветные полозы (Hemorrhois)

Крупные змеи с длиной тела до 2 м, хвост занимает около трети этой длины. Голова массивная. Вокруг середины туловища расположены 21–25 продольных рядов ребристых чешуй с двумя апикальными ямками. Ноздря расположена по шву между носовыми щитками. Зрачок округлый. Верхнечелюстные зубы постепенно увеличиваются вглубь рта, 2–3 последних зуба отделены от остальных небольшой диастемой. Виды рода обладают токсичной слюной. Род объединяет 4 вида, из которых один встречается в России. До недавнего времени всех их относили к роду Coluber.



А



Б

Рис. 6.62. Разноцветный полоз *Hemorrhois* (*Coluber*) *ravergieri*: А – внешний вид разноцветного полоза из Мангыстауской области Казахстана (фото М.В. Пестова); Б – ареал (The Reptile Database)

Разноцветный полоз *Hemorrhois (Coluber) ravergieri* (Menetries, 1832). Достигает в длину 1.2 м, редко до 1.5 м (хвост при этом составляет до половины длины туловища). Тело цилиндрическое. Шейный перехват хорошо заметен. Зрачок округлый. Верхняя сторона туловища буровато-серая, иногда несколько коричневатая, с серией (более 60) черных или буро-коричневых ромбовидных пятен или поперечных полос в светлой окантовке. Иногда пятна сливаются в зигзагообразную полосу, переходящую на хвосте в три тонкие продольные полоски. По бокам тела расположены по 1–2 ряда более мелких пятен. Сверху головы – парные черные пятна и мелкие крапинки разной формы (от точек до извилин), в затылочной и шейной областях – грушевидно вытянутое пятно. Надглазничные пятна иногда сливаются в поперечную полоску. От глаза к углу рта – темная косая полоса, а под глазом расположена короткая полоска. Радужная оболочка глаз желтоватая с густым темным крапом (рис. 6.62А). Брюхо белое, желтовато-розовое, часто с темными крапинками. В питании преобладают лягушки, жабы, ящерицы, птицы и их птенцы, грызуны и др. Добычу полоз часто находит на кустах и деревьях, по которым великолепно лазает. Проглатывает ее целиком или сначала удушает, придавливая жертву к земле. В случае опасности шипит и нападает на неприятеля, нанося ему болезненные укусы.



А



Б

Рис. 6.63. Краснополосый полоз *Platyceps* (*Coluber*) *rhodorachis*: А – внешний вид; Б – ареал (The Reptile Database)

Типовая территория – г. Баку, Азербайджан. Распространен от восточной Анатолии (Турция) и Закавказья через Среднюю Азию (Туркменистан, Узбекистан, Таджикистан) и Казахстан до Афганистана и Северо-Западного Китая (Синьдзян) (рис. 6.62Б). В Анатолии, Закавказье и в Средней Азии существуют зоны симпатрии со свинцовым полозом. Сложность определения видов комплекса «*Coluber ravergieri* – *C. nummifer*», а также мозаичный характер распределения этих симпатрических видов в Восточном Закавказье и Средней Азии создают трудности корректной оценки их распространения. Разноцветный полоз, как и свинцовый, обычно живет в ксерофитных биотопах, на каменистых склонах и скалах, поросших кустарником, а также в зарослях по берегам рек, в ущельях и сухих саях. Более высокогорный вид по сравнению со свинцовым полозом: в Турции и Закавказье поднимается до 2300 м над уровнем моря. Для C. *ravergieri***,** как и для C. *nummifer*, отмечено формирование параллельных поведенческих стратегий апосематического поведения и мимикрии окраски с симпатрическими видами гадюковых змей. *Zamenis glazunovi* Nikolsky, 1896, описанный из Таджикистана, в настоящее время рассматривается как младший синоним *C. ravergieri.* Экология, в том числе состояние популяций и численность, изучены слабо.

Краснополосый полоз *Platyceps* (*Coluber*) *rhodorachis* (Jan, 1865). Краснополосый полоз – вид змей из семейства ужеобразных. Общая длина достигает 1.5 м. Туловище тонкое и стройное. Голова слабо отграничена от шеи. Кончик морды заострен. Чешуя гладкая, без ребрышек. Окраска верхней стороны оливково-серая с коричневым оттенком. Вдоль спины расположен рисунок из пятен или узкая полоса. Рисунок значительно отличается у разных подвидов. Верх головы одноцветный или со слабо выраженными точками. Брюхо светло-желтого цвета, низ головы белый (рис. 6.63А). На задней поверхности верхней челюсти, позади гладких зубов, расположены ядовитые бороздчатые зубы длиной 2–5 мм, у основания которых открываются протоки железы Дюверна.

Обитает в горной местности, предгорьях, пустынях. Хорошо лазает по вертикальным поверхностям, встречается на чердаках и в руинах зданий, в подвалах и усадьбах, на высоте до 1800–2000 метров над уровнем моря. Прячется в норах грызунов, пустотах и трещинах в почве, щелях между камнями. Летом полозы активны только в утренние и вечерние часы, ранней весной – в теплые дневные

часы. Питается ящерицами, слепозмейками, мышевидными грызунами. После зимовки выходит в конце марта-начале апреля, активность продолжается до конца октября. Яйцекладущая змея. Спаривание происходит в мае, самки в июне откладывают 4–9 продолговатых яиц. Молодые полозы появляются в августе-сентябре. Вид распространен в Алжире, Ливии, Египте, Чаде, Судане, Эфиопии, Эритрее, Джибути, Сомали, на Аравийском полуострове, в Сирии, Израиле, Иордании, Ираке, Иране, Афганистане, Средней Азии, Казахстане, Пакистане, Западной и Северо-Западной Индии (рис. 6.63Б). Как редко встречающийся вид (категория 3) внесен в Красные книги Киргизии (1985) и Казахстана (1996).

Род Лазающие полозы (Elaphe)

Крупные и средних размеров змеи от 80 до более 280 см в длину. Голова явно обособлена от тела. Зрачок круглый. Подхвостовые щитки расположены в два ряда. Чешуя гладкая или со слабо выраженными ребрышками. Боковые края лобного щитка прямые. Зубы на верхней челюсти располагаются в виде непрерывного ряда и имеют одинаковую величину. Их число колеблется от 12 до 22. Передние нижнечелюстные зубы длиннее задних. Добычу умерщвляют сдавливанием кольцами тела. Обитают в различных биотопах: от аридных ландшафтов до тропических лесов; среди лазающих полозов много древесных форм. Род Elaphe *sensu lato* включает около 50 видов, широко распространенных в Северной и Центральной Америке, Азии, в Южной и Центральной Европе. Существуют точки зрения, что Elaphe не монофилитическая группа и реально представляет из себя шесть–восемь родов. Однако 11 видов, рассматриваемых в фауне Северной Евразии, принадлежат к роду Elaphe *sensu stricto* даже с учетом современных ревизий, и лишь один вид (красноспинный полоз) отходит к роду Oocatochus Helfenberger, 2001.

Эскулапов полоз[178] ***Zamenis (Elaphe) longissima* (Laurenti, 1768).** Эскулапов полоз – достаточно крупное животное, достигающее в длину до 2.25 м, длина хвоста – до 50 см. Общий фон окраски эскулапова полоза желтовато-серовато-кремовый, оливково-бурый или серо-коричневый. Беловатые края некоторых чешуй создают на спине змеи тонкий штриховой или сетчатый рисунок. Спина молодых особей с частыми светло-коричневатыми пятнами, которые в задней части тела и на хвосте занимают большинство поверхности.

Брюхо эскулапова полоза белое, с перламутровым отливом (чаще у самцов) или яично-желтое (обычно у самок), со сливающимися в разной степени темными пятнами, окрашивающими низ тела порой в почти черный цвет. Ото рта до затылка у этого вида заметны беловатые пятна, а от заднего края глаза до угла рта иногда тянется нерезкая темная полоска. У большинства молодых особей в области шеи хорошо видна пара округлых или округло-треугольных черных (или красновато-коричневых в черной окантовке) пятен, соединяющихся на заднем крае теменных щитков, и два овальных слабо-желтоватых затылочных пятна, которые исчезают с возрастом (рис. 6.64А).

---

[178] Эта змея – персонаж греческой мифологии, олицетворяющий мудрость и могущество. В Риме ее содержали в домах как священное животное. Известно, что Эскулап (Асклепий) с ее помощью раскрыл тайну воскрешения из мертвых. Однажды он убил подползшую к нему змею. Но вскоре приползла вторая, державшая в зубах пучок травы, которым она потерла погибшую змею и таким образом оживила ее. Ожившая змея обвила жезл (посох) Асклепия и, сопровождая его везде, стала символом целительства, попала на медицинскую эмблему. Такая эмблема сохранилась во многих странах, в том числе и в России.



А



Б

Рис. 6.64. Эскулапов полоз *Zamenis (Elaphe) longissima*: А – внешний вид эскулапова полоза из Абхазии (фото М.В. Пестова); Б – ареал (The Reptile Database)

По переднему краю лобного щитка молодых экземпляров расположена неровная черноватая полоска. Для этого вида описаны альбиносы, имеющие соломенную окраску и красную, как у молодых особей, радужную оболочку глаз. Радужница взрослых змей черноватая с желтым ободком у зрачка. Типовая территория – г. Вена, Австрия. Ареал вида простирается от Северо-Восточной и Восточной Испании через Центральную и Южную Европу (включая о. Сицилия и некоторые острова Эгейского моря) до северной половины Малой Азии и Кавказа. В Северной Евразии ареал разорван на две части и охватывает Карпаты, Закарпатье, Южную Молдавию и прилежащие районы Юго-Ззападной Украины; другая часть ареала лежит в предгорных районах Краснодарского края от р. Псоу до окрестностей г. Новороссийска на северо-западе, где переходит на северный склон Большого Кавказа и тянется по предгорьям до Адыгеи; изолированная популяция известна, по-видимому, в Восточной Грузии, в окрестностях Лагодехи. На большей части ареала, включая Северную Евразию, встречается номинативный подвид *E. l. longissima* (Laurenti, 1768) (рис. 6.64Б).

Населяет лесистые предгорья в буковых и (реже) хвойных лесах, смешанные широколиственные леса. С вечнозеленым подлеском прирусловые полидоминантные леса, грабняки, экотоны буковых и дубовых лесов, чайные плантации, фундучные сады, лесные поляны, влажные луга, изреженные кустарниковые заросли, склоны облесенных ущелий и заросшие растительностью выходы скал. На юге Аппенинского полуострова и на о. Сицилия встречается подвид *E. l. romana* (Suckow, 1798). Вид был внесен в список видов Красной книги СССР (1984). Как вид с сокращающейся численностью и реликтовым ареалом внесен в Красные книги Российской Федерации (2001) – категория 2, Грузии (19B2) – категория 2 и Украины (1994) – категория 3.

6.5. СЕМЕЙСТВО Lamprophiidae

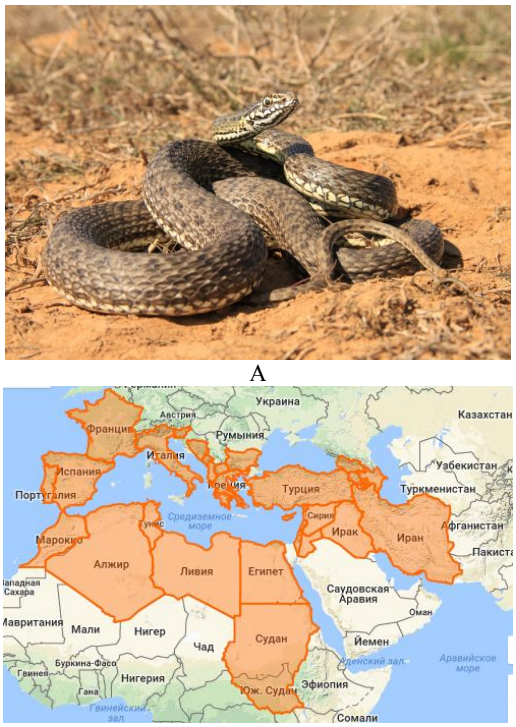
Lamprophiidae – семейство змей из надсемейства Colubroidea[179]. Ранее его включали в состав семейства Colubridae в качестве подсемейства Lamprophiinae, однако после проведения тщательных генетических исследований было выделено в самостоятельное семейство. Ареал охватывает Юго-Западную и Среднюю Азию, Африку и остров Мадагаскар.

Род Ящеричные змеи (Malpolon)

Крупные змеи длиной тела до 180 см, голова вытянута, заостренной формы, хорошо отграничена от туловища шейным перехватом. Верхняя поверхность морды заметно вогнута. Зрачок круглый, хвост длинный. Вокруг середины тела 17–19 рядов чешуй. Чешуи гладкие, у взрослых особей на них довольно заметные продольные бороздки по срединной линии. Брюшных щитков 155–190, подхвостовых 48–110 пар. Верхнечелюстная кость несет 10–17 мелких зубов одинаковой величины и один–два крупных зуба с внешней бороздкой, расположенных в задней части кости и отделенных от остальных беззубым промежутком. Ящеричные змеи населяют сухие степные и предгорные районы. Активность сумеречная. В роде два вида, распространенных в Средиземноморье Южной Европы, в Северной Африке, на Аравийском полуострове, в Передней и Малой Азии, на Кавказе. В Северной Евразии обитает один вид.

Ящеричная змея *Malpolon monspessulanus* (Hermann, 1804). Эта крупная змея достигает почти 2 м в длину, причем почти треть тела занимает хвост. Слабо отграниченная от туловища голова имеет характерную форму с вогнутой верхней поверхностью, края морды от ноздрей до глаз несколько приподняты, как бы нависая над относительно крупными глазами. Зрачок округлый. Основной фон окраски верха тела ящеричной змеи от темно-оливкового до буровато-серого. Самцы имеют однотонную окраску, более зеленоватую спереди и сероватую в задней части верха тела, с бледно-желтым брюхом и фрагментами продольного горлового рисунка. У самок хорошо заметны продольные полосы по бокам тела и хотя бы отчасти на брюхе. Для крупных экземпляров свойственна темная полоса, проходящая вдоль крайнего ряда туловищных чешуй, окаймленная белой или желтой пунктирной линией. Молодые змеи заметно ярче и пестрее: более коричневатые или серо-бурые сверху, обычно с продольными рядами почти черных пятен и беловатыми или желтоватыми краями некоторых чешуй спины. В результате создается пятнисто-пунктирный рисунок. На голове сверху расположены отчетливые темные пятна в светлой окантовке (рис. 6.65А). Через глаз проходит темно-серая или серо-коричневатая продольная полоска. Излюбленным кормом ящеричной змеи являются гекконы. Иногда она может быть достаточно прожорливой, потребляя за раз до двух десятков ящериц. Способна нападать даже на ядовитых змей. Застигнутая врасплох, эта змея становится чрезвычайно агрессивной: шипит, раздувая тело, активно атакует, совершая броски до 1 м в сторону опасности, кусает до крови.

[179] Высшие змеи (Colubroidea) – одно из самых крупных надсемейств подотряда змеиных. Сформировалось оно в палеогене, включает в себя наиболее прогрессивные семейства с точки зрения эволюции.



А

Б

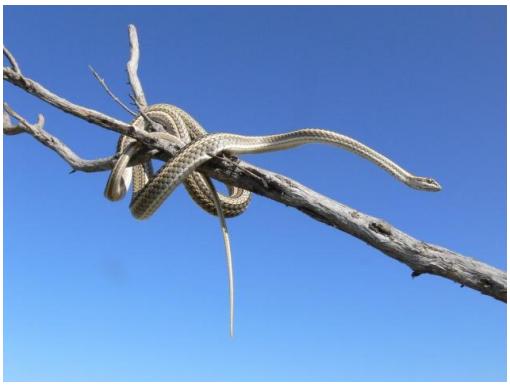
Рис. 6.65. Ящеричная змея *Malpolon monspessulanus*: А – внешний вид ящеричной змеи из Калмыкии (фото М.В. Пестова); Б – ареал (The Reptile Database)

Типовая территория – Южная Франция. Распространена в Северной Африке, на юге Балканского полуострова, в Малой Азии, Южной Европе, на Кавказе, в Западном Иране, Ираке, Сирии, Ливане, Израиле, Иордании и Западной Аравии (рис. 6.65Б). Образует два подвида. В восточной части ареала, включая Северную Африку, юг Балканского полуострова, Турцию, Иран, Ирак и Кавказ (Восточное Закавказье), живет *M. m. insignitus* (Geoffroy, 1809) (типовая территория: Нижний Египет). На территории России этот подвид распространен в Восточном Предкавказье, где его ареал образует обширный географический изолят, расположенный в пределах Восточной Калмыкии и прилегающих районах Ставропольского края. Известны также отдельные местонахождения на левом берегу Волги в ее низовьях (Астраханская область). В Закавказье встречается в сухих каменистых полупустынях, придерживаясь мест с неровным рельефом и обилием обломков горных пород, а также живет в сухих степях, закрепленных песках и аридных редколесьях. В Предкавказье обитает в глинисто-песчаных, полынно-злаковых степях, на заросших песках, иногда и на пойменных лугах. Численность невысока, но относительно стабильна. Угрозу представляет сокращение местообитаний в связи с хозяйственным освоением территории. Как вид с сокращающейся численностью внесена в «Аннотированный перечень таксонов и популяций, нуждающихся в особом внимании к их состоянию в природной среде» (Приложение к Красной книге Российской Федерации, 2001).

Род Песчаные змеи (Psammophis)

Стройные, длинные, очень подвижные змеи. Верхнечелюстные зубы различаются по своей длине: 10–13 зубов, из которых средний самый крупный, в задней части верхней челюсти один-два крупных зуба с бороздкой, отделенных от ряда мелких зубов беззубым промежутком. По этому признаку песчаных змей относят к заднеборoздчатым ядовитым змеям. Песчаные змеи придерживаются преимущественно открытых аридных территорий с редким кустарником, включая песчаные пустыни. Активно охотятся на мелких позвоночных, некоторые виды – исключительно на ящериц. Активность дневная. Песчаные змеи размножаются откладкой яиц, при этом в кладке от трех до 20 вытянутых яиц. В роде более 20 видов, широко населяющих Африку, Южную и Западную Азию. Один вид, *P. condanarus* (Merrem, 1820), про-

никает на восток вплоть до Таиланда и Центрального Вьетнама. В фауне Северной Евразии два вида.



А



Б

Рис. 6.66. Стрела-змея *Psammophis lineolatus*: А – внешний вид стрелы-змеи из Мангыстауской области Казахстана (фото М.В. Пестова); Б – ареал (The Reptile Database)

Стрела-змея *Psammophis lineolatus* (Brandt, 1838). Общая длина тела достигает 91 см. Передний конец морды тупо закруглен. Узкая голова слабо отграничена от шеи. Лобный щиток длинный и очень узкий. Верхняя поверхность морды вогнута или с продольным желобком. Скуловой щиток длинный и узкий. Вокруг середины тела 17 гладких чешуй. Зрачок крупный. Анальный щиток разделен. Хвост короткий. Окраска верхней стороны тела оливково-серая, песочная или буровато-серая, края чешуи немного светлее их середины. Вдоль туловища проходят 4 темные продольные полосы с черными краями, иногда отсутствуют или представляют собой лишь узкие, иногда пунктирные полоски. Полосы начинаются на щитках головы. Брюхо белое с сероватыми, коричневатыми или оливково-серыми пятнами, которые в некоторых случаях сливаются в сплошную полоску, проходящую в середине передней трети тела (рис. 6.66А). Типовая территория – Восточный берег Каспийского моря. Вид распространен от южной части Казахстана и Средней Азии до Южной Монголии, Северо-Западного Китая, Пакистана, Афганистана, Ирана и самых южных районов Юго-Восточного Закавказья (Нахичевань, Азербайджан) (рис. 6.66Б). Обитатель открытых аридных территорий, чаще всего встречается в пустынях, где живет на закрепленных и полузакрепленных песках, реже – в глинистой полынной и полынно-солянковой полупустыне и на такыровидной почве. Нередко по склонам заходит в горы до высоты 2600 м над уровнем моря в Афганистане, 1700 м в Киргизии, 1500 м в Таджикистане. В Копетдаге в Туркменистане проникает до высоты 1000 м над уровнем моря по широким межгорным понижениям. Обычный вид с относительно стабильной численностью.

Песочная змея, или Зериг – *Psammophis schokari* (Forskal, 1775). Песочная змея достигает в длину от 100 до 120 см. Голова длинная и узкая, отграничена от туловища. Зрачки круглые. Окраска тела варьирует и может быть светло-коричневого, серо-коричневого или бледно-оливкового цвета. От глаз по бокам головы и туловища тянутся две темные продольные полосы в светлой окантовке. Вдоль позвоночника проходит тонкая прерывистая полоса, по бокам от нее тянутся еще более темные полосы с черной пунктирной окантовкой. Брюхо желтоватой



А



Б

Рис. 6.67. Песочная змея, или Зериг *Psammophis schokari*: А – внешний вид; Б – ареал (The Reptile Database)

или беловатой окраски с мелкими темными пятнами по краям и в средней части брюшных щитков, которые иногда сливаются в более или менее выраженные продольные полосы (рис. 6.67А). Типовая территория – Йемен. Распространена от Северной Африки (на юг до Чада, Эфиопии и Сомали) и Аравийского полуострова через Переднюю Азию до южного Туркменистана на севере и Пакистана и Северо-Западной Индии на востоке (рис. 6.67Б). В Туркменистане в восточном Копетдаге обитает на крутых и каменистых склонах с разреженной растительностью, а в Бадхызе на склонах холмов, покрытых травой и колючкой, на обрывах и склонах чинков, на скальных вершинах останцовых сопок, реже – на плато и песчаной равнине, в горы поднимается до 1500 м над уровнем моря. Обычный вид. Охраняется в Бадхызском и Копетдагском заповедниках Туркменистана.

6.6. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЯДА ЗМЕЙ СЕМЕЙСТВ Colubridae и Lamprophiidae

Клиника отравления. Представители ужеобразных змей (в широком понимании) менее опасны для человека, чем аспиды, гадюки или гремучники, и, несмотря на особенности расположения ядовитых зубов в глубине пасти, способны нанести укус (рис. 6.68).

У некоторых колюбрид ядовитый секрет достаточно токсичен и при определенных условиях может вызвать тяжелое отравление. Особенно опасны в этом отношении африканские виды, например бумсланг *Dispholidus typus,* древесная змея *Thelotornis kirtlandi,* 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 (рис. 6.69). Подобные симптомы описаны при зарегистрированных случаях укусов южноамериканского полоза *Philodryas olfersi*, разноцветного полоза *Hemorrhois* (*Coluber) ravergieri*, эскулапова полоза *Hemorrhois* (*Elaphe*) *longissimi,* индийской бойги *Boiga trigonata.* Приведем результаты самоэксперимента, проведенного в 1975 г. Р. Сейбом, который дал укусить себя в палец левой руки фальшивой коралловой змее *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, кортикостероиды.



А Б

Рис. 6.68. Укус (А) и следы укуса (Б) поперечно-полосатым полозом *Platyceps karelini* из Мангыстауской области Казахстана автора этой фотографии (фото М.В. Пестова)



Рис. 6.69. Последствия укуса бойги (Wikimedia Commons)

Несмотря на эти меры, развивался отек руки, сопровождающийся лимфоденитом. В первые 6 часов наблюдалось повышение АД, в течение суток – тахикардия и повышенная температура, одышка. Местные явления (парестезия) удерживались более месяца. В целом отравление ядом заднебороздчатых змей напоминает картину поражения ядом гадюк и гремучников, но менее выраженную.

Химический состав и механизм действия яда. Примерно 700 видов ужеобразных змей продуцируют яд с помощью железы Дювернуа. Биохимические и фармакологические свойства большинства ядов, кроме наиболее опасных для человека, изучены недостаточно. Однако известно, что яды колюбрид являются источниками новых соединений и некоторых токсинов, родственных токсическим белкам GRISP-типа с M_r 20–26 кДа (хелвепринам)[180].

В яде колюбрид имеются металло- и сериновые протеиназы, фосфолипаза A_2, фосфодиэстераза, ацетилхолинэстераза, а также активатор протромбина. В яде

[180] Хелвеприны – токсические белки, обнаруженные в яде змей и структурно гомологичные хелотермину из яда мексиканского ядозуба *Heloderma horridum.*

некоторых видов показано наличие постсинаптических нейротоксинов и миотоксинов. Яды ряда видов колюбрид высокотоксичны для инбредных мышей, тогда как другие виды токсичны только для птиц и/или амфибий. Поскольку многие колюбриды не питаются млекопитающими, токсичность их яда для мышей имеет ограниченную информативность – в основном для оценки потенциальной опасности для человека. Для более полной характеристики яда колюбрид важное значение приобретают модели токсичности, полученные на других видах животных. Наиболее опасными для человека являются *Dispholidus typus, Thelotornis capensis, Rhabdophis tigrinus, Philodryas olfersii*, *Tachymenis peruviana* и некоторые другие (Rosenberg et al., 1985; Datta, Tu, 1993; Weinstein, Kardon, 1994; Mackessy, 2002; Pawlak et al., 2006; Komori et al., 2017 и др.). Для колюбрид характерна низкая ядопродуктивность. Так, от бумсланга (*Dispholidus typus*), имеющего крупную железу Дювернуа, можно получить при традиционной технике максимально 20 мкл (или 1.5 мг) яда, тогда как фармакологическая стимуляция железы кетамином или пилокарпином увеличивает ядопродуктивность в 5–10 раз. Так же как и у других змей, ядопродуктивность колюбрид связана с размером змеи (рис. 6.70).

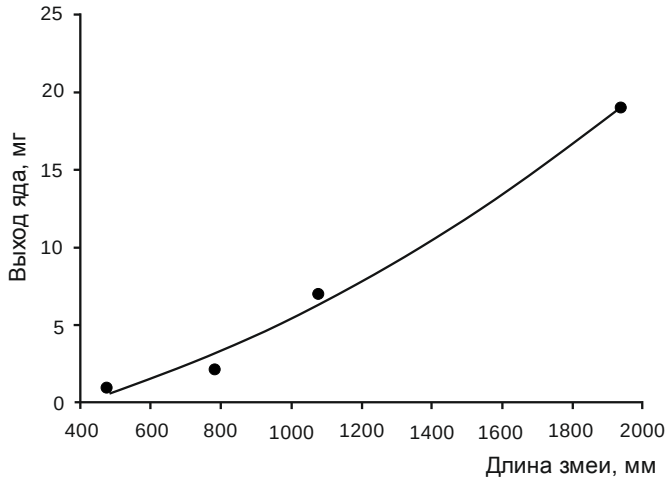


Рис. 6.70. Зависимость выхода яда от длины змеи (Mackessy, 2002)

Приведенные в табл. 6.9 результаты дают представление об острой токсичности яда некоторых колюбрид для млекопитающих.

Таблица 6.9

Острая токсичность яда некоторых колюбрид для мышей при внутривенном введении (Datta, Tu, 1993)

Вид	DL_{50}, мг/кг
Rhabdophis s. subminiatus	0.125
Rhabdophis tigrinus	0.265
Enhydris bocourti	7.300
Enhydris chinensis	2.050
Homolopsis buccata	14.60
Boiga dendrophila	3.850
Boiga irregularis	10.33
Boiga blandingi	3.300

Окончание табл. 6.9

Attractaspis engaddensis	0.250
Dispholidus typus	0.07
Thelotomis kirtlandi	0.250
Thamnophis elegans vagrans	13.85*
Thamnophis sirtalis panrietalis	33.00
Hypsiglena torquata taana	26.00**
Malpolon monspessulanu	6.500
Spalerosophis diadema	2.750

* Внутрибрюшинное введение.

** Подкожное введение.

Геморрагические токсины. Токсичность яда колюбрид связана с уже упоминавшимися ранее ферментами, однако специфичность действия ядов во многом определяется входящими в их состав токсинами. Так, геморрагические эффекты колюбрид связывают с действием геморрагических токсинов, выделенных из их ядов. В яде *Malpolon monspessulanus* содержится геморрагический токсин (CM-b), имеющий M_r 24 кДа и DL_{50} для мышей 1 мкг/г. Показано, что геморрагический эффект CM-b не связана с протеиназной активностью. Другая фракция (CM-a), частично охарактеризована и вызывает легочные геморрагии. Геморрагическая фракция содержится и в яде *Philodryas olfersi*, из нее выделены два белка с M_r 70 и 58 кДа, обладающие казеинолитической активностью. Поскольку ЭДТА и 1,10-фенантролин ингибируют протеолитическую и геморрагическую активность этих фракций, был сделан вывод, что геморрагические протеазы являются, скорее всего, металлопротеиназами, так же как и в яде виперид. В дальнейшем было показано, что гемморагическая активность сосредоточена во фракции с M_r 58 кДа, являющейся металлопротеиназой. Отравления ядами *Thamnophis elegans vagrans* и *Hypsiglena torquata* также вызвают интенсивную локальную геморрагию и некроз, что обусловлено казеинолитической протеолитической активностью. Интересно, что сыворотка крови змей хабу *Trimeresurus flavoviridis* и *Dinodon semicarinatus* нейтрализуют геморрагическую активность яда колюбрид *Amphiesma pryeri* и *Rhabdophis tigrinus*, тогда как сыворотка мангусты *Herpestes edwardsii* была не эффективна. Следует отметить, что летальную токсичность яда колюбрид эти сыворотки не нейтрализовали.

Миотоксины. Следует заметить, что большинство протеаз и геморрагических агентов змеиных ядов способны повреждать и мышечную ткань, вызывая мионекрозы, но эти эффекты, как правило, не специфичны. В то же время в змеиных ядах содержатся миотоксины, обладающие, в большинстве случаев, кардиотоксической или фосфолипазной A_2 активностью. Такие миотоксические компоненты охарактеризованы и в яде некоторых колюбрид (*Thamnophis elegans vagrans, Boiga irregularis, Philodryas olfersii).*

Нейротоксины. Нейротоксические эффекты характерны для яда некоторых колюбрид, но первичная структура компонентов, ответственных за эти эффекты, пока не установлена. Яд бумсланга *D. typus* в концентрации 50 мкг/мл усиливал тонус и силу ритмических сокращений гладкомышечных препаратов, которые блокировались высокими дозами атропина. В то же время на препарате поперечнополосатой мускулатуры лягушки этот яд в более высоких концентрациях (100 мкг/мл) был не эффективен даже в течение 4 часов. Напротив, яд *Heterodon platirhinos* вызывал полный необратимый нервно-мышечный блок лягушки, который предотвращался ингибитором ацетихолинэстеразы физостигмином. Эти ре-

зультаты коррелируют с пищевой специализацией змей: *Heterodon platir* питается бесхвостыми амфибиями, тогда как бумсланг «специализируется» на птицах и ящерицах. Известно, что укус *Boiga blandingi* вызывает быструю смерть небольших животных. Из яда бойги выделен нейротоксин (M_r 7100–8500 Да), составляющий до 5% белков яда. В концентрации 50 мкг/мл нейротоксин вызывал блокаду нервно-мышечного препарата лягушки. Поскольку при действии нейротоксина (10 мкг/мл) снижается амплитуда МПКП и существенно не изменяется мембранный потенциал мышцы, то по характеру действия нейротоксин можно отнести к постсинаптическим токсинам. Компоненты, взаимодействующие с постсинаптическими Ах-рецепторами, обнаружены в яде и других видов бойги: *Boiga irregularis, B. dendrophila, Boiga irregularis*. Предполагают, что нейротоксическая фракция в этих ядах представлена двумя нейротоксинами с M_r 10–12 кДа. В частности, в яде мангровой змеи *B. dendrophila* обнаружен мономерный полипептид, состоящий из 77 аминокислотных остатков, стабилизированный пятью дисульфидными мостиками (денмотоксин), обладающий блокирующей постсинаптической активностью. Примечательно, что нервно-мышечный препарат цыпленка оказался в 100 раз более чувствительным к действию денмотоксина, чем аналогичный препарат мыши (Pawlak et al., 2006). Необратимое блокирование нервно-мышечной передачи на постсинаптическом уровне вызывает также яд *Dryadophis bifossatus.* Видоспецифический эффект обнаружен у яда *Phylodryas olfersii* и токсина, выделенного из этого яда. Нервно-мышечный препарат диафрагмы мыши был устойчив к действию целого яда, тогда как препарат двубрюшной шейной мышцы цыпленка блокировался как целым ядом, так и токсином, что еще раз подчеркивает недостаточность стандартных фармакологических исследований на мышах. Следует отметить, что ранее упоминавшиеся хелвеприны (токсические белки GRISP-типа), присутствующие в яде колюбрид, гомологичны хелотермину из яда мексиканского ядозуба. Возможно, что относящиеся к GRISP-типу гомологичные белки колюбрид, в том числе и ранее выделенные тигрин (*Rhabdophis tigrinus*), трифлин (*Trimeresurus flavoviridis*), могут быть блокаторами ионных каналов, но прямых экспериментальных доказательств пока не получено.

Перейдем к дополнительной характеристике яда наиболее изученных представителей заднебороздчатых змей.

Rhabdophis tigrinus. Тигровый уж *Rhabdophis tigrinus* способен накапливать в своем организме экзогенные яды, используя их как кайромоны. Обороняясь, тигровый уж принимает характерную позу: поднимает переднюю часть туловища почти вертикально, шипит, делает выпады в сторону противника (рис. 6.71А). Из расположенных на верхней стороне шеи нухо-дорзальных желез (рис. 6.71Б,В) выделяется едкий секрет, который вынуждает хищника, схватившего тигрового ужа, немедленно его выпустить. В составе этого секрета есть полигидроксилированные стероиды, сходные по структуре с кардиотоническими буфодиенолидами из яда жаб (рис. 6.71Г), у которых кожные железы – паротиды – выделяют защитные вещества – буфодиенолиды[181]. Рацион *R. tigrinus* очень широк и включает, в частности, ядовитых жаб. У тигрового ужа после съедения ядовитой жабы нухо-дорзальные железы наполняются практически такими же токсическими соединениями. Характерно, что ужи, в пище которых не хватает ядовитых жаб, практически не имеют яда. Соответственно и поведение *R. tigrinus* меняется в зависимости от питания. Если у змеи достаточно яда, то в случае нападения, например со сто-

[181] См. главу 5.

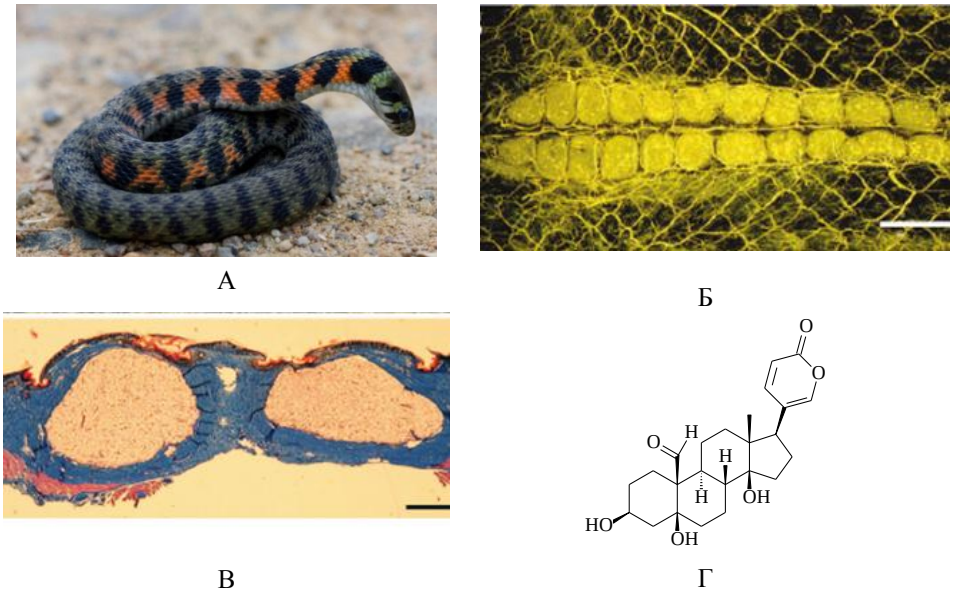


Рис. 6.71. Тигровый уж *Rhabdophis tigrinus*: А – типичная оборонительная позиция; Б – нухо-дорзальные железы (внешний вид); В – нухо-дорзальные железы – поперечный срез, видно отсутствие секреторного эпителия; Г – буфодиенолид хеллебригенин (Hutchinson et al., 2007)

роны птиц, она защищается. Однако если рацион беден ядовитыми жабами, то змея, не имеющая яда в железах, предпочитает просто покинуть опасное место.

Секрет железы Дювернуа токсичен для млекопитающих, причем эффект зависит от способа введения яда в организм (табл. 6.10). Из секрета железы Дювернуа тигрового ужа выделены протромбиновый активатор и одноцепочечный белок (30 кДа) *тигрин,* состоящий из 219 аминокислотных остатков. Тигрин имеет до 50% гомологии с белками CRISP-типа.

Таблица 6.10

Токсичность (DL_{50}) яда тигрового ужа *Rhabdophis tigrinus* для мышей при различных способах введения (мг/кг) (http://snakedatabase.org/pages/ld50.php)

Способ введения		
Внутривенный	Внутримышечный	Подкожный
0.265	7.35	9.2

С помощью «антитигриновой» сыворотки были идентифицированы дополнительно три белка с M_r 25 кДа из других ядов: *абломин* (221 аминокислотный остаток) из яда щитомордника *Agkistrodon blomhoffi*, *трифлин* (221 аминокислотный остаток) из яда хабу (*Trimeresurus flavoviridis*) и *латиземин* (217 аминокислотных остатков) из яда морской змеи (*Laticauda semifasciata*). Абломин, трифлин и латиземин блокировали деполяризацию мембран, но не влияли на вызванные кофеином сокращения гладкой мускулатуры. Это указывает, что все три токсина явля-

ются блокаторами Ca^{2+}-каналов L-типа. В противоположность этому, тигрин не влиял ни на деполяризацию, ни на вызванные кофеином сокращения. За последние 40 лет в Японии зарегистрировано несколько смертельных случаев от укуса этой змеи, причем летальный исход наступал через несколько месяцев после поражения.

Стрела-змея *Psammophis lineolatus.* В экспериментальных исследованиях Абубакировой (1997) экстракта железы Дювернуа стрелы-змеи, обитающей в Сурхандарьинской области Узбекистана, было установлено наличие фосфолипазной A_2 и протеазной активности. Острая токсичность секрета железы Дювернуа (DL_{50}) составила при внутрибрюшинном введении мышам и крысам, соответственно, 7.21 и 7.49 мг/кг. Картина отравления характеризовалась начальным возбуждением с последующим быстрым наступлением смерти. Местные симптомы выражены слабо. На вскрытии отмечено полнокровие сосудов, умеренные кровоизлияния во внутренние органы, дистрофические изменения в паренхиматозных органах. Эти эффекты наиболее полно были выражены в сердце и печени. Изучение действия яда стрелы-змеи на биологические липидные мембраны (БЛМ) и митохондриальные мембраны показало, что в концентрациях 0.10–0.25 мкг/мл он образует одиночные ионные каналы с катион-селективной проводимостью и способен разобщать окислительное фосфорилирование в митохондриях.

Разноцветный полоз *Hemorrhois* (*Coluber*) *ravergieri.* Экстракт железы Дювернуа разноцветного полоза обладал фосфолипазной A_2 и протеазной активностью, а также содержал фактор роста нервов (ФРН) (Абубакирова, 1997). Острая токсичность секрета железы Дювернуа (DL_{50}) составила при внутрибрюшинном введении мышам и крысам, соответственно, 9.67 и 9.98 мг/кг. В картине отравления наряду в нейротропными эффектами отмечено полнокровие внутренних органов и обширные кровоизлияния в месте инъекции яда. У экспериментальных животных яд вызвал тахикардию, переходящую в брадикардию, отмечались гипоксия, замедление реакции на внешние раздражители. В терминальной фазе наблюдались конвульсии, параличи, смерть наступала от остановки дыхания. В экспериментах на нервно-мышечном препарате лягушки яд разноцветного полоза вызывал снижение амплитуды МПКП и ПКП, при этом частота МПКП и квантовый состав ПКП не изменялись, что свидетельствует о постсинаптическом характере действия яда. При отмывании наблюдалось частичное восстановление ответов. В концентрациях 0.18–0.30 мкг/мл яд разноцветного полоза вызывал скачкообразное нарастание проводимости БЛМ, однако при этом не всегда удавалось наблюдать дискретные уровни. В концентрации 200 мкг/мл яд разноцветного полоза вызвал разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Водяной уж *Natrix tessellata*. В яде присутствуют фосфолипаза A_2 и протеаза, яд обладает геморрагической активностью (Камилова, 2000). Острая токсичность экстракта железы Дювернуа (DL_{50}) составила при внутрибрюшинном введении мышам и крысам, соответственно, 20.23 и 20.53 мг/кг. Картина отравления характеризовалась наличием судорожного компонента. Яд водяного ужа (20 мкг/мл) формирует на БЛМ одиночные каналы с катион-селективной проводимостью и приводит к разобщению окислительного фосфорилирования митохондрий. В высоких концентрациях (1000 мкг/мл) наблюдалось полное разобщение окислительного фосфорилирования с переходом дыхания в ингибированное состояние. Установлено, что основным каналоформером яда водяного ужа является фракция, обладающая фосфолипазной активностью.

Краснополосый полоз *Platyceps* (*Coluber*) *rhodorachis*. В яде краснополосого полоза обнаружена активность фосфолипазы A_2 и протеазы (Камилова, 2000). Острая токсичность экстракта железы Дювернуа (DL_{50}) составила при внутрибрюшинном введении мышам и крысам, соответственно, 10.64 и 10.95 мг/кг. Яд кроснополосого полоза (100–200 мкг/мл) вызывает снижение скорости дыхания митохондотй в метаболических состояних 3 и 4, причем в большей степени ингибированию подвергается фосфорилирующее дыхание. В концентрации 0.20 мкг/мл яд краснополосого полоза вызывает скачкообразное нарушение проводимости БЛМ.

6.7. ПРИРОДНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ К ЗМЕИНЫМ ЯДАМ. ПРОФИЛАКТИКА И ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ПРИ УКУСЕ ЗМЕЙ

Завершая рассмотрение ядовитых змей, коснемся вкратце проблемы природной резистентности к змеиному яду. Этот феномен известен давно. Большинство ядовитых змей также устойчивы к своему яду, но не яду других змей, за исключением близкородственных видов. В основе природной устойчивости лежат два механизма. Первый связан с нечувствительностью биологической мишени к токсину в результате генетической модификации, вызванной мутацией в первичной структуре. Например, мышечные Ах-рецепторы элапид и мангуст не чувствительны к альфа-бунгаротоксину и кобратоксину. Второй тип природной резистентности связан с присутствием в сыворотке крови нейтрализующего фактора. Некоторые антигеморрагические и антинейротоксические факторы очищены и охарактеризованы в сыворотке млекопитающих, ядовитых и неядовитых змей. Для некоторых защитных факторов определена первичная структура. В общем виде они характеризуются как кислые белки с M_r 50–100 кДа.

За исключением макроглобулинов, выделенных из крови ежа *Erinuceus europueus*, они представлены термостабильными основными гликопротеинами. Они не обладают протеолитической активностью и не являются иммуноглобулинами. Первичные структуры двух антигеморрагических факторов из сыворотки крови змеи *Trimeresurus flavoviridis* и опоссума *Didelphis virginan* разительно отличаются. Механизмы действия факторов, нейтрализующих токсины, пока не раскрыты полностью, но антигеморрагические факторы, как представляется, действуют как ингибиторы металлопротеиназ, образуя стабильные не ковалентные комплексы с геморрагинами яда. Из сыворотки крови *Crotalus durissus terrificus* выделен противоядный белок, нейтрализующий основной токсин яда этой змеи кротоксин (***c***rotoxin ***i***nhibitor from ***C***rotulus ***s***erum – CICS). CICS представляет собой кислый олигомерный гликопротеин с M_r 130 кДа, не ковалентно соединенный с субъединицей, имеющей M_r 23–25 кДа. CICS связывает токсичную фосфолипазную субъединицу СВ кротоксина, но не взаимодействует с нетоксичной кислой шапероновой субъединицей СА. Он эффективно ингибирует активность фосфолипазы кротоксина и его отдельной субъединицы СВ, а также вызывает диссоциацию комплекса кротоксина. Полагают, что CICS позволяет циркулировать кротоксину в кровеносной системе, предотвращая его действие на нервно-мышечную систему змеи.

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 *Didelphis 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. 6.11). Наличие в крови опоссумов гуморальных защитных факторов объясняет случаи совместного обитания опоссума и гремучей змеи в одной норе.

Таблица 6.11

Антигеморрагическая активность сыворотки крови разных животных против яда гремучей змеи *Crotalus atrox*

Источник сыворотки	Антигеморрагический титр *
Антисыворотка (козья) к яду *C. atrox*	256
Змея *C. atrox*	256
Опоссум *Didelphis virginiana*	256
Лесной хомяк *Neotoma micropus*	64
Щетинистая мышь *Spermophilus mexicanus*	64
Хлопковая крыса *Sigmodon hispidus*	64
Рисовый хомяк *Oryzomys couesi*	32
Серая крыса *Rattus rattus*	16
Карманчиковая мышь *Liomys irraratus*	8
Обыкновенная вонючка *Mephitus mephitus*	4
Человек *Homo sapiens*	2

* Антигеморрагический титр определяется как максимальное разведение сыворотки, нейтрализующей минимальную геморрагическую дозу яда, то есть 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 преципетировали с ядом при иммунодиффузионном тесте. У опоссума антигеморрагический фактор представляет собой белок с молекулярной массой ~ 68000, лишенный протеолитической активности и близкий по физико-химическим свойствам к альбуминам. Напротив, у хлопковой крысы антигеморрагический фактор – скорее α-глобулин с молекулярной массой ~ 90000, 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 *C. atrox.* Белковые антигеморрагические факторы имеются и в сыворотке самих змей, например у хабу *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 гремучника *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 хабу *Trimeresurus flavoviridis.*

Профилактика укусов змей. 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 спальный мешок), 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.

Первая помощь при укусе змей. При наличии соответствующей противозмеиной сыворотки и специальных навыков следует незамедлительно применить сыворотку. В противном случае рекомендуется следующее.

1. Высосать яд (при отсутствии повреждений слизистой полости рта!).

Начать немедленно после укуса, потому что спустя 5–10 минут может быть поздно. Перед отсасыванием яда необходимо приоткрыть проколы, сделанные зубами змеи. Для этого в области укуса захватить складку кожи и слегка ее помять. При открытии проколов на их поверхности выступают маленькие капельки жидкости. Захватите зубами окружающие ранку ткани, одновременно высасывая яд, поддавливайте руками окружающую ткань. Высасывая жидкость с ядом, не-

медленно ее сплевывайте. Процедуру необходимо выполнять быстро и энергично. Продолжительность процедуры до 15–20 минут.

2. Контроль раны (места укуса).

Продезинфицировать рану с помощью антисептического средства (но не спирта или спиртовых растворов!): перекиси водорода, слабого раствора марганцовки, зеленки и др. Аккуратно протрите область укуса. Наложите нетугую, чистую повязку.

3. Обеспечить полный покой укушенной конечности и всего тела. Иммобилизация укушенной конечности любыми подручными средствами. Поставить шину. По возможности придание возвышенного положения месту укуса. После укуса полностью ограничить движение укушенной конечности. По возможности принять горизонтальное положение, сохраняя полный покой и спокойствие. Снимите кольца и браслеты, если укус пришелся в руку.

4. Наложить сдавливающую повязку.

Обмотать следует всю конечность, в которую пришелся укус. Повязка должна комфортно сдавливать конечность, при этом не доставлять беспокойств, чтобы палец мог без труда проникнуть под повязку.

5. По возможности приложить холод к месту укуса.

Можно воспользоваться льдом, обязательно обернув его в полотенце или другую ткань. Остерегайтесь обморожения, как только почувствуете неприятные ощущения, снимите на некоторое время (5–7 мин).

6. Снизить симптомы воспаления, аллергической реакции, предупредить развитие шока.

Прием в терапевтических дозах антигистаминных препаратов (супрастина, лоратадина, левоцетиризина); анальгетиков (анальгина, кеторола, кетонала или др.); глюкокортикоидных препаратов (преднизолона, дексаметазона).

7. Снизить симптомы интоксикации.

Следует пить как можно больше жидкости (до 3–5 л в сутки). Теплое ощелачивающее питье рекомендуется при укусе гадюки (1–2 ч. л. соды на 1 л воды). Аскорбиновая кислота (витамин С) и витамин Р. При необходимости стимулировать сердечную и дыхательную деятельность. Медикаментозные препараты: кордиамин, эфедрин, кофеин в терапевтических дозах. При остановке сердца или дыхания начать реанимационные действия: непрямой массаж сердца и искусственное дыхание.

8. Противозмеиные сыворотки применять в соответствие с инструкцией.

Сыворотки «Антигюрза», «Антикобра», «Антигадюка».

Самое главное – максимально быстро доставить пострадавшего в больницу.

Противопоказаны (!):

- разрез места укуса с последующим отсасыванием яда,
- наложение жгута,
- нанесение лампасных разрезов,
- прижигание места укуса.

6.8. ОТРЯД ЯЩЕРИЦЫ (Lacertilia)

Ящерицы (лат. Lacertilia, ранее Sauria) – отряд пресмыкающихся из надотряда чешуйчатых. Отряд ящериц не является биологически четко определяемой категорией, а включает в себя все те виды, которые не относятся к другим двум подо-

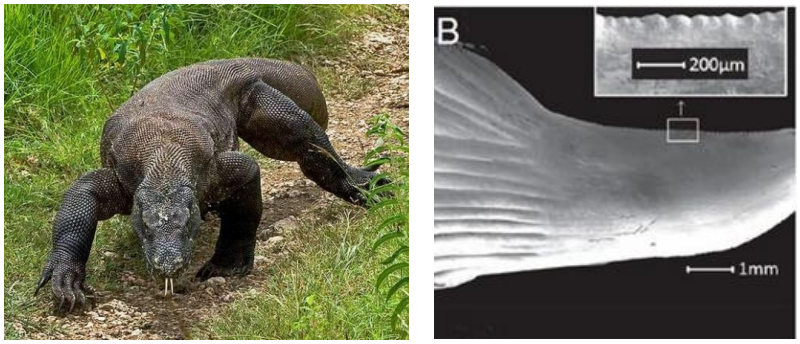
трядам чешуйчатых – змеям и двуходкам. Ящерицы представляют собой наиболее обширную группу современных пресмыкающихся, встречающихся, в сущности, на всех материках и многих океанических островах, за исключением Антарктиды и островов, расположенных в приполярных областях. Всего по состоянию на январь 2014 года насчитывалось 5907 видов ящериц. В отличие от змей, у большинства ящериц (за исключением некоторых безногих форм) имеются в той или иной степени развитые конечности. Хотя безногие ящерицы внешне похожи на змей, у них сохраняется грудина, а у большинства – пояса конечностей; в отличие от змей, левая и правая половины челюстного аппарата неподвижно сращены. Характерным признаком отряда является также неполное окостенение передней части мозговой коробки и наличие не более двух крестцовых позвонков. Ранее считалось, что из всего многообразия видов ящериц ядовиты лишь два, что закреплено в самом названии их – ядозубы. Однако в настоящее время к ядовитым ящерицам с полным основанием можно причислить и варанов.

Ящерицы и змеи обладают разнообразными стратегиями питания и защиты, и некоторые из них используют модифицированные зубы для введения яда в организм добычи и врага. Самым древним известным представителем чешуйчатых с бороздками на зубах, похожими на таковые у современного рода Heloderma (ядозубы), является монстерзавр *Estesia mongoliensis*. Из современных ящериц только у рода Heloderma есть бороздчатые краевые зубы, которые используются для введения яда. У современных ядозубов глубокие бороздки расположены на ростральной кромке зуба, проходят от основания зуба к его кончику и используются для проведения яда.

Некоторыми учеными для объединения змей, игуанообразных и веретеницеобразных (в состав последних включены вараны и ядозубы) предложена гипотетическая безранговая группа Toxicofera. Объединение основано на присутствии токсических компонентов в слюне и предполагает наличие для всех «ядовитых» групп одного предка, что в настоящее время является предметом дискуссий (Jackson et al., 2012).

6.8.1. Токсинологическая характеристика семейства Варановые (Varanidae)

Семейство Varanidae насчитывает около 70 видов, относящихся к одному роду Varanus. Варановые обитают в Африке (отсутствуют на Мадагаскаре), Азии, Австралии. Большинство современных видов распространено в Австралии и Новой Гвинее. Самым крупным современным видом рода является комодский варан (*Varanus komodoensis*), достигающий 3 метров в длину и весящий более 80 кг (рис. 6.72А). Наиболее мелкий вид – варан короткохвостый (*V. brevicauda*) – длиной всего 28 см. Настоящие вараны образуют хорошо оформленную группу, представителей которой легко идентифицировать по вытянутому телу, удлиненной шее, полувыпрямленному положению конечностей и раздвоенному языку. Вараны отличаются от других ящериц полностью окостеневшим черепом. Зубная и пластинчатая кости отделены от остальных костей нижней челюсти вертикальным швом, формирующим подвижное сочленение. Зубы плевродонтные, обычно конические и острые, расширенные у основания. У форм, питающихся моллюсками, задние зубы расширенные и притупленные. У комодского варана около 60 очень острых зубов, часто сменяющихся на протяжении его жизни, зубы сильно сжаты с боков и обладают зазубренными режущими краями (рис. 6.72Б).



А Б

Рис. 6.72. Комодский варан *Varanus komodoensis*: А – внешний вид (Wikimedia Commons); Б – пильчатый зуб *Varanus komodoensis*, на врезке крупно показан режущий край (Fry et al., 2009)

Зубы варанов демонстрируют слабую лабиринтовую складчатость дентина, которая видна на поверхности как продольная исчерченность. На небных и крыловидных костях у современных варанов зубы отсутствуют. Язык длинный, спереди глубоко раздвоенный, способен втягиваться в специальное влагалище, как у змей. Сравнительно крупные глаза расположены по бокам головы, хорошо развиты, с круглым зрачком и раздельными подвижными веками. Ушные отверстия открытые, большие. Вытянутая голова сидит на длинной шее, переходящей в удлиненное мощное тело. Хорошо развитые мускулистые пятипалые конечности снабжены изогнутыми когтями. Хвост сильный и довольно длинный. Полуводные виды используют хвост как основной орган передвижения при плавании, и у них хвост сильно сжат с боков, имеет в верхней части киль. У древесных видов хвост может быть цепким. Вараны могут использовать хвост и как орудие защиты, нанося им, словно кнутом, сильные удары. Чешуя мелкая, округлой или овальной формы. Вараны являются хищниками и питаются различными беспозвоночными и позвоночными животными: насекомыми, моллюсками, ракообразными, рыбой, амфибиями, ящерицами, змеями (в том числе ядовитыми), мелкими млекопитающими и птицами, а также яйцами птиц и рептилий.

Даже у самых крупных самцов варанов не хватает силы, чтобы сразу одолеть крупное копытное животное, но в результате такого нападения рана у жертвы воспаляется, наступает заражение крови, животное постепенно слабеет и через некоторое время погибает. Варанам остается только следовать за жертвой, пока она не умрет. Время, за которое она гибнет, разнится в зависимости от ее размеров. У буйвола смерть может наступить и через 3 недели. Вараны обладают хорошим обонянием и находят трупы по запаху с помощью длинного раздвоенного языка и развитого органа Якобсона. Лишь для варана Грея и смарагдового варана отмечено поедание растительной пищи – фруктов. Преимущественно растительноядным является карликовый варан. Жертва убивается сжатием челюстей и энергичным встряхиванием, ударами о землю. Заглатыванию крупной добычи способствует относительно подвижное сочленение костей нижней челюсти. Мозговая коробка варанов, как и у змей, снизу защищена костями, предохраняющими мозг от возможного механического повреждения при заглатывании крупной добычи. Очень крупную жертву вараны могут расчленять, придерживая пищу пе-

редними лапами и отрывая куски зубами или, наоборот, удерживая в пасти и разрывая когтями передних лап. Кожа крупных варанов используется в галантерейной промышленности для изготовления различных аксессуаров, предметов обуви и одежды. В некоторых странах эти ящерицы являются традиционными объектами промысла – их мясо и яйца употребляются в пищу местным населением.

Серый варан – ***Varanus griseus*** (Daudin, 1803)**.** На территории бывшего СССР обитает только один вид – серый варан *Varanus griseus* (рис. 6.73А), относящийся к очень редким видам, включенным в международную Красную книгу. Типовая территория – Египет. Серый варан широко распространен в Северной Африке, в Юго-Западной Азии до Пакистана и по всей Средней Азии. Ареал на севере достигает южных чинков[182] Устюрта и побережья Аральского моря, на востоке – реки Сырдарья и горных систем Тянь-Шаня и Памиро-Алая, на западе ограничен восточным побережьем Каспийского моря (рис. 6.73Б).



А Б

Рис. 6.73. Серый варан *Varanus griseus caspius* из Кызылординской области Казахстана: А – внешний вид (фото М.В. Пестова); Б – ареал (The Reptile Database)

Северная граница его ареала в целом совпадает с границей зоны южных пустынь. Вид разделяется на три подвида: номинативный подвид *Varanus griseus griseus* Daudin 1803, который встречается от южного Марокко и Мавритании на западе, через Сахару до Египта и Судана; на Арабском полуострове и в Юго-Западной Азии (Юго-Восточная Турция, Сирия, Ливан, Израиль, Иордания, Ирак). К востоку от Каспийского моря в Средней Азии, Иране и Афганистане распространен подвид (среднеазиатский варан) *V.g. caspius* (Elchwald, 1831). Третий подвид, *V.g. koniecznyi* Mertens, 1954, обитает в Южном Пакистане и Северо-

[182] Чинки – региональный термин Средней Азии, обозначающий обрывистые труднодоступные уступы (обрывы) высотой до 350 м, ограничивающие приподнятые плоские участки земной поверхности. Являются результатом морской абразии при отступании Каспийского моря. Распространены главным образом в Казахстане и на плато Устюрт. В расщелинах чинков обитает дикий кот – манул.

Западной Индии. Таким образом, на территории Северной Евразии встречается подвид *V.g. caspius* (Eichwald, 1831). В подвергающихся значительному хозяйственному освоению частях ареала (Ферганская долина, голодная степь) численность варана сильно снизилась. Только в Узбекистане площадь земель, пригодных для обитания серого варана, за последние 20 лет сократилась более чем на 40%. Повсеместно немногочислен; за дневную экскурсию можно наблюдать не более двух-пяти взрослых особей. В 30–40-х гг. XX века кожа этих крупных ящериц использовалась в галантерейной промышленности, что привело к резкому сокращению их численности, а местами к почти полному их исчезновению.

Серый варан внесен в Красную книгу Казахстана (2010) как сокращающийся по численности вид (II категория); в Красную книгу Узбекистана (2009) – как уязвимый, сокращающийся, мозаично распространенный среднеазиатский подвид; в Красную книгу Кыргызстана (2006) – как сокращающийся по численности подвид на границе ареала, представленный разрозненными популяциями; в Красную книгу Туркменистана (1999) – как сокращающийся по численности вид, а также в Приложение I Конвенции ООН о международной торговле видами флоры и фауны, находящимися под угрозой исчезновения (CITES). К сожалению, до настоящего времени данный вид не имеет оценки статуса по критериям Международного союза охраны природы (МСОП – IUCN). Очевидно, что подобная оценка должна быть сделана в ближайшее время.

Клиника отравления. Вараны – один из потенциально опасных для человека видов, хотя они менее опасны, чем крокодилы или кошачьи, и прямой опасности для взрослых людей в большинстве случаев не представляют. Тем не менее, известно несколько случаев нападения варанов на людей, когда вараны из-за какого-либо запаха принимали человека за привычную им пищу (падаль, птиц и т.д.). Укусы комодских варанов крайне опасны. После укуса следует немедленно обратиться к врачу. Количество летальных исходов из-за несвоевременного оказания врачебной помощи (и, как результат, заражения крови) достигает 99%. Особенно уязвимы дети. Вараны вполне могут убить ребенка младше 10 лет или нанести тяжелые увечья. Известны случаи гибели детей от нападения варана. После укуса *Varanus komodoensis, V. varius, V. scalaris* быстро развиваются симптомы отравления: в течение нескольких минут возникает опухоль, пострадавший жалуется на головокружение, стреляющие боли (например, от укушенных пальцев до локтя), наблюдаются местные нарушения в свертывании крови. Перечисленные симптомы могут иметь место в течение нескольких часов и указывают на токсигенное, а не бактериальное поражение.

В голодные годы, особенно в засуху, вараны близко подходят к поселениям. Их привлекает запах человеческих экскрементов, рыбы и т.д. Хорошо известны случаи выкапывания варанами человеческих трупов из неглубоких могил. В последнее время, однако, мусульмане-индонезийцы, проживающие на островах, хоронят умерших, накрывая их плотными литыми цементными плитами. Поскольку взрослые вараны обладают очень хорошим обонянием, они могут определить местонахождение источника запаха крови на расстоянии до 5 км. Задокументированы несколько случаев, когда комодские вараны пытались напасть на туристов с небольшими открытыми ранениями или царапинами. Подобная опасность грозит и женщинам, которые посещают острова обитания комодских варанов, находясь в цикле менструации. Туристы, как правило, предупреждаются егерями о потенциальной опасности; все группы туристов обычно сопровождаются

егерями, вооруженными для обороны от возможных атак длинными шестами с раздвоенным концом.

Традиционно считалось, что последствия укусов комодского варана (воспаление в месте укуса, сепсис и т.д.) вызываются бактериями, обитающими в ротовой полости варана. В слюне варана обнаружены *Escherichia coli, Staphylococcus* sp., *Providencia* sp., *Proteus morgani и Proteus mirabilis*. Было выдвинуто предположение, что бактерии попадают в организм ящериц при питании падалью, а также при совместном кормлении от других варанов. Однако в пробах со слизистой ротовой полости, полученных от питающихся свежей пищей варанов, было обнаружено 57 различных штаммов бактерий, имеющихся у диких варанов, включая возбудителя пастереллеза[183] *Pasteurella multocida.*

Встречающийся на территории бывшего СССР серый варан *Varanus griseus*, несмотря на сравнительно с комодским вараном скромные размеры[184], позволяющими некоторых особей взять в руки (рис. 6.74А), тем не менее способен нанести глубокие и долго не заживающие раны (рис. 6.74Б).



А Б

Рис. 6.74. Серый варан *Varanus griseus* из Кызылординской области Казахстана: А – серый варан в руках М.В. Пестова, автора многих фотографий в этой книге (фото А. Коваленко); Б – последствия укуса серым вараном участницы экспедиции (фото М.В. Пестова)

Документально описанные случаи укуса серым вараном людей встречаются редко. Так, по данным О. Сопыева и др. (1987) у укушенного человека, которого варан удерживал в течение одной минуты, наблюдались головокружение, боли в мышцах, ускоренное сердцебиение, осложненное дыхание; все эти симптомы прошли по истечению 24 часов. Отмечают, что в зависимости от характера укуса – в виде «жующих» движений челюстью, способствующих поступлению слюны и/или яда в рану, или просто «режущего или рваного», без введения слюны/яда,

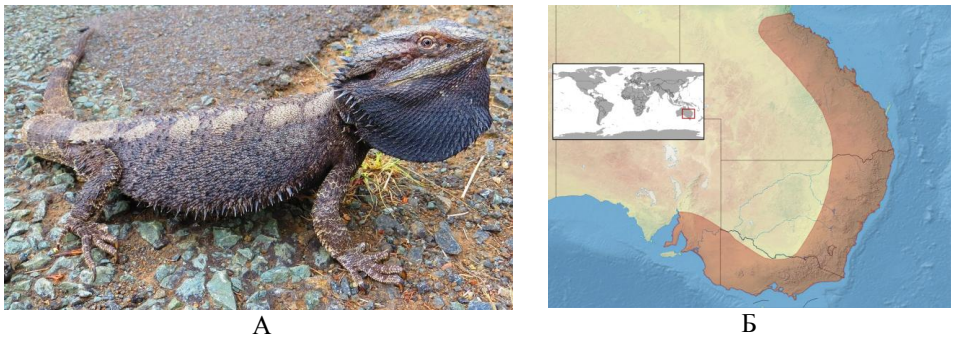
[183] Пастереллез (геморрагическая септицемия) – острая зоонозная инфекционная болезнь, для которой характерны лихорадка, интоксикация, воспаления кожи, подкожной клетчатки, артриты, остеомиелиты. Возбудителем пастереллеза является грамотрицательная, неподвижная овоидная палочка *Pasteurella multocida*.

[184] Длина взрослых экземпляров от кончика морды до кончика хвоста достигает 150 см (в том числе около 60 см приходится на тело и около 90 см – на хвост), а масса – до 3 кг.

последствия могут быть разными. В качестве примера приведем подробное авторское описание последствий укуса серым вараном (Зима, 2016).

«Укус произошел в 13 час 30 мин (рана сразу обработана перекисью водорода, спиртом и наложена повязка с мазью «Левомиколь»). Челюсти варана, после захвата им мягких тканей кисти, удалось разжать только спустя 7 мин, при этом варан во время удерживания «фыркал» и производил жевательные движения. Первые симптомы проявились через 20 мин – постепенно нарастающие боли мышц лица, глотки, шеи, спины, боли при движении глазами (внутрь «Зодак» – 1 табл., «Найз» – 1 табл.). Через 1 час болела вся мышечная ткань тела, поэтому попытки встать или просто пошевелиться вызывали сильнейшую боль (принят активированный уголь – 10 табл.). Пить и просто сглатывать было крайне болезненно. Прикосновения к любой части тела также отдавались болью. Заметно утяжелилось дыхание за счет сложности совершения дыхательных движений. Проявилась легкая тахикардия. Спустя 2 часа после укуса появилась тошнота и диарея (принято еще 10 таблеток активированного угля). К 18 часам симптомы не спадали, стала очевидной необходимость врачебной помощи. К 20 часам началась рвота, после чего тошнота прошла, а чуть позже стала медленно ослабевать общая боль. Добраться до больницы и поставить капельницу удалось только к 22 час 40 мин (лечение: капельно физиологический раствор 500 мл + натрия тиосульфат 10 мл; вакцина от столбняка ADSM – 0.5 мл внутримышечно). После этого боль начала спадать более активно, и в полночь удалось немного поесть и заснуть. В 10 час 30 мин утра следующего дня (спустя 21 час после укуса) боль осталась только в мышцах шеи. Обращает на себя внимание отсутствие воспалительного процесса в месте укуса. На руке рана не воспалилась ни сразу, ни во время заживления, боль не ощущалась и ткань не была отекшей. К обеду следующего дня (через сутки после укуса) симптомы действия яда прошли полностью. Развернутый анализ крови на третий день после укуса не выявил никаких изменений – все показатели крови были в норме. Раны полностью затянулись довольно быстро – в течение 12 дней. В местах прокола зубами образовались уплотнения, которые в течение месяца были ощутимы при пальпации, и в течение еще 2-х месяцев ощущался зуд. Полностью все симптомы в месте укуса исчезли через 3 месяца».

Ядовитый аппарат В последнее время были получены убедительные доказательства в пользу токсигенной гипотезы отравления при укусе варанов, а также прибрежной агамы *Pogona barbata* (рис. 6.75) – эффект так называемой мягкой интоксикации.



А Б

Рис. 6.75. Прибрежная агама *Pogona barbata*: А – внешний вид; Б – ареал (Австралия) (Wikimedia Commons)

Серые вараны относятся к Anguimorpha (Веретеницеообразные), представители этого таксона имеют на нижней челюсти так называемую железу Гейба (Kochva, 1978). Она расположена сбоку нижней челюсти и вентрально по отношению к нижнегубным железам. Ее единственный проток выходит в ростральный край челюсти и открывается со стороны губы к зубному ряду. В экспериментальных целях фракцию слюны серого варана собирают пневматической пипеткой из фиксированной пасти животного в месте выхода протоков железы Гейба (Абубакирова, 1997). Применение современных высокоинформативных методов исследований, в частности магнито-резонансной томографии (МРТ), позволило более детально установить наличие двух ядовитых желез в нижней челюсти комодского варана[185] и изучить их строение. Ядовитая железа варанов устроена более примитивно, чем у ядовитых змей. Железа расположена на нижней челюсти прямо под слюнными железами, ее протоки открываются у основания зубов, а не выводятся сквозь особые каналы в ядовитых зубах, как у змей (рис. 6.76). В ротовой полости яд и слюна смешиваются с разлагающимися остатками пищи, образуя смесь, в которой размножается множество различных бактерий. Полагают, что у комодского варана самые сложные ядовитые железы из всех известных на настоящий момент рептилий и что его ближайший вымерший предок мегалания[186] был самым крупным из когда-либо существовавших ядовитых животных.

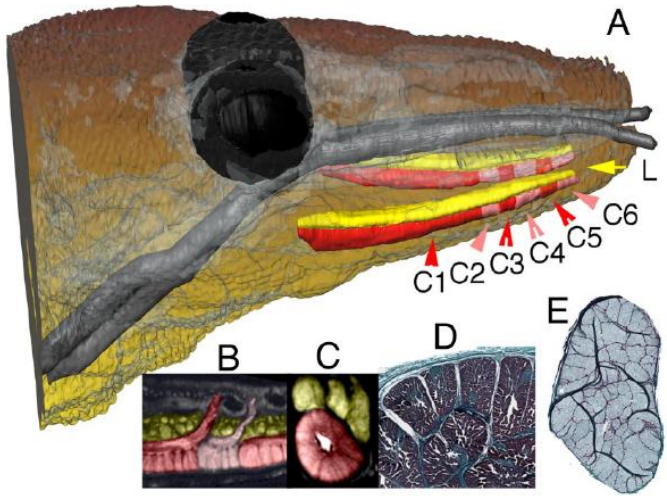


Рис. 6.76. Ядовитый аппарат комодского варана *Varanus komodoensis*: A – магнитно-резонансная томография головы варана. Показана нижнечелюстная железа, секретирующая яд 6 долями, попеременно окрашенными красным и розовым цветом (C1–C6). Инфралабиальная мускусная железа окрашена желтым цветом; B – продольный разрез ядовитой железы. Показаны большие протоки, выходящие из каждой доли и разделенные зубными промежутками (черные овалы); C–E – поперечные срезы ядовитой железы (Fry et al., 2009)

[185] Следует отметить, для установления этого факта пришлось удалить хирургическим путем железу у смертельно больного комодского варана в Сингапурском зоопарке.

[186] Мегалания (лат. *Megalania prisca или Varanus priscus*) – крупнейшая из известных науке наземных ящериц. Мегалания относилась к семейству варанов (Varanidae), которое включает в наше время всего один род *Varanus* с множеством видов.

Принимая максимальную длину тела мегалании в 7 м, ее масса была около 1940 кг, что близко к максимальным параметрам современного гребнистого крокодила. Однако, когда с помощью компьютерной техники было произведено сравнение силы давления в челюстях при укусе комодского варана и крокодила, обнаружилось, что укус варана намного слабее укуса крокодила. Полагают, что строение черепа варана плохо приспособлено для создания высокого давления при укусе, но гораздо лучше адаптировано для нагрузок, связанных с удержанием и разрывом тканей жертвы. По-видимому наличие ядовитых желез и особых заостренных зубы, создающих глубокие надрезы для введения яда, компенсируют варану слабый укус. Таким образом, эффективность укуса комодского варана (*Varanus komodoensis*) объясняется сочетанием специализированных пилообразных зубов и яда, что опровергает широко распространенное мнение, согласно которому добыча умирает от сепсиса, вызванного токсичными бактериями, живущими во рту варана.

6.8.2. Химический состав и механизм действия яда варанов

В слюне серого варана содержится гиалуронидаза, фосфолипаза A_2, эндопептидаза и фактор роста нервов (ФРН) (Khafirov et al., 1995). Экспериментальные данные о токсических механизмах действия слюны серого варана фрагментарны. Так, инъекции слюны каспийского подвида серого варана мелким птицам и грызунам приводили, по данным Горелова (1971), к моментальному параличу последних. Однако в работе Абубакировой (1997) показано, что внутрибрюшинное введение вытяжек из железы Гейба серого варана в дозах 5–15 мг/мышь или 5–20 мг/крыса не приводило к гибели экспериментальных животных в течение 24 часов наблюдения.

Экстракт железы Гейба в концентрации 10 мкг/мл дискретно изменял проводимость бислойных липидных мембран (БЛМ) и дозозависимым образом уменьшал их стабильность (Абубакирова, 1997). Полагают, что лабилизация мембран и их быстрая деструкция обусловлены фосфолипазой A_2, присутствующей в слюне (Khafirov et al., 1995). По данным Абубакировой (1997), цельная слюна серого варана, так же как и ее фосфолипазная фракция, вызывали увеличение интегральной проводимости за счет формирования неустойчивых каналов для ионов K^+, Na^+ и Li^+. Этот эффект сходен с действием фосфолипазы A_2 яда большого шершня и мелиттина пчелиного яда. Кроме того, слюна серого варана в концентрациях 10–100 мг/мл вызывала разобщение окислительного фосфорилирования митохондрий печени, что также является результатом действия фосфолипазы A_2 на структурно-функциональную организацию внутриклеточных мембран.

Данные, полученные при изучении токсических компонентов яда (слюны) других видов варанов (V. *varius, V. komodoensis*), свидетельствуют о торможении свертывания крови, падении кровяного давления, параличе мышц и развитии гипотермии, ведущих к шоку и потере сознания у укушенной жертвы. В частности, гипотензивный эффект яда (рис. 6.77) объясняет развитие шока у жертвы и ее иммобилизацию.

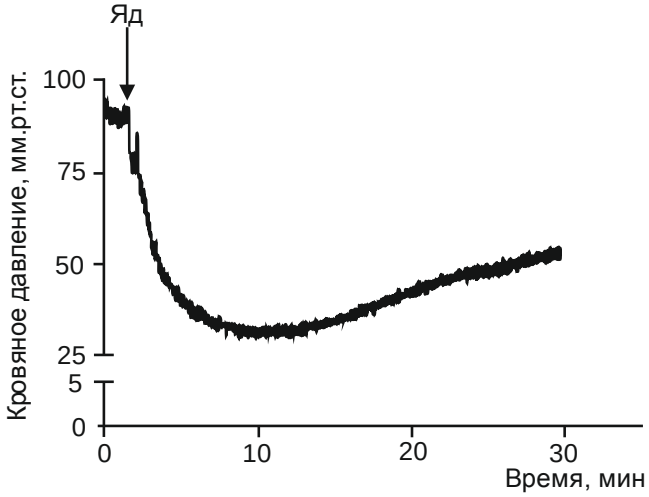


Рис. 6.77. Влияние внутривенного введения целого яда (1 мг/кг) *V. varius* на артериальное давление наркотизированной крысы (Fry et al., 2006)

Выделенные из яда варанов токсины ответственны за наиболее хорошо изученные патологические эффекты: гиполокомоцию, гипотонию, гипотермию, иммуномодулирующее действие, кишечные спазмы, мионекроз, паралич периферических гладких мышц, активацию комплемента, гипералгезию. Фосфолипаза A_2 блокирует агрегацию тромбоцитов. Глубокая гипотензия может быть связана с эффектами калликреина и натрийуретического токсина, что, в свою очередь, ведет к потере сознания, которая может усугубляться профузным кровотечением вследствие антиагрегационного действия фосфолипазы A_2 (Fry et al., 2006; 2009). Тем не менее есть мнение, что основная функция яда варанов заключается не в умерщвлении жертвы, а в повышении скорости и эффективности переваривания пищи (Arbuckle, 2009).

* * *

Подведем некоторые итоги рассмотрения 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 и вараны, однако общий ферментный состав ядов змей и ящериц 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 змеиные яды. 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 змеиных ядов входит, как правило, ацетилхолинэстераза, гидролизующая ацетилхолин, что также ведет к нарушению нервно-мышечной передачи. Наконец, в ядах содержатся деполяризующие полипептиды (цитотоксины, кардиотоксины), действие которых ускоряется в присутствии традиционного фермента змеиных ядов – фосфолипазы A_2. 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.

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 филогенетических сравнительно молодых форм (гадюки и ямкоголовые змеи). Другим существенным отличием яда гадюк и ямкоголовых следует считать наличие мощной системы протеолитических ферментов, вызывающих коагулопатии 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. Изучение яда ядозубов и варанов уже принесло немало сюрпризов и сулит большие перспективы в экспериментальной биологии и медицине.

Успехи в экспериментальном изучении ядов рептилий 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.

Яды рептилий – 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.

ЛИТЕРАТУРА

Абубакирова М.Э. Особенности биологии, экологии ряда ужовых змей, серого варана, секреции и механизма действия их ядов: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Ташкент, 1997. 23 с.

Азнаурьян М.С. Ядовитая медуза «крестовик». Владивосток: Дальневост. книж. изд-во, 1964. 33 с.

Алескер Э.М. Пчелиный яд в клинике внутренних болезней. Л.: Медицина, 1964. 130 с.

Ананьева Н.Б., Орлов Н.Л., Халиков Р.Г., Даревский И.С., Рябов С.А., Барабанов А.В. Атлас пресмыкающихся Северной Евразии (таксономическое разнообразие, географическое распространение и природоохранный статус). Санкт-Петербург: Изд-во зоологического института, 2004. 232 с.

Андреева-Ковалевская Ж.И., Солонин А.С., Синева Е.В., Терновский В.И. Пороформирующие белки и адаптация организмов к условиям окружающей среды // Усп. биол. хим. 2008. Т. 48. С. 267–318.

Анцулевич А.Е. Hydrozoa (гидроиды и гидромедузы) морей России: Автореф. дис. … д-ра биол. наук. Санкт-Петербург, 2012. 36 с.

Арзамасов А.А., Василевский А.А., Гришин Е.В. Хлоротоксин и родственные пептиды – короткие инсектотоксины из яда скорпионов // Биоорг. хим. 2014. Т. 40. № 4. С. 387–398.

Артемов Н.М., Соловьева О.Ф. Об атропиноподобном действии пчелиного яда // Бюл. экспер. биол. и мед. 1939. № 5. С. 446–449.

Артемов Н.М. Пчелиный яд. М.: Изд-во АН СССР, 1941. 189 с.

Атлас пресноводных рыб России: в 2 т. / Под ред. Ю.С. Решетникова – М.: Наука, 2003. Т. 1. 379 с. Т. 2. 253 с.

Бакиев А.Г., Гаранин В.И., Гелашвили Д.Б. и др. Гадюки (Reptilia: Serpentes: Viperidae: Vipera) Волжского бассейна. Ч. 1. Тольятти: Кассандра, 2015. 234 с.

Бакиев А.Г., Маленев А.Л., Зайцева О.В., Шуршина И.В. Змеи Самарской области. Тольятти: Кассандра, 2009. 170 с.

Банников А.Г., Даревский И.С., Ищенко В.Г., Рустамов А.К., Щербак Н.Н. Определитель земноводных и пресмыкающихся фауны СССР. М.: Просвещение, 1977. 415 с.

Банников А.Г., Дроздов Н.Н. Семейство Гадюковые (Viperidae) // В кн.: Жизнь животных. Т. 4. Ч. 2. Земноводные, пресмыкающиеся / Под ред. проф. А.Г. Банникова. М.: Просвещение, 1969. С. 409–431.

Барбье М. Введение в химическую экологию. М.: Мир, 1978. 230 с.

Баркаган З.С., Перфильев П.П. Ядовитые змеи и их яды. Барнаул: Алтайское книж. изд-во, 1967. 76 с.

Баркаган З.С. Клинико-патогенетический анализ аллергических реакций на ужаления восточного шершня (Vespa orientalis) и других ос. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1977. 156 с.

Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. 3-е изд. М.: Ньюдиамед, 2008. 292 с.

Бердыева А.Т. Змеиные яды, их токсическое действие и меры оказания помощи при укусах змей. Ашхабад: Ылым, 1974. 214 с.

Бердыева А.Т. К патогенезу интоксикации ядами среднеазиатских змей гюрзы и кобры. Ашхабад: Ылым, 1972. 142 с.

Беседнова Н.Н. Морские гидробионты – потенциальные источники лекарств // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №3(57). С. 4–10.

Беседнова Н.Н., Крыжановский С.П., Запорожец Т.С., Макаренкова И.Д. Активные вещества из морских гидробионтов — источник новых фармацевтических субстанций и лекарств // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2011. № 9–10. С. 27–33.

Болтачев А.Р., Карпова Е.П. Морские рыбы Крымского полуострова. 2-е изд. Симферополь: БизнесИнформ, 2017. 376 с.

Бужинская Г.Н. Многощетинковые черви (Polychaeta) дальневосточных морей России и прилежащих вод Тихого океана: аннотированный список видов, библиография. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2013. 131 с.

Бялыницкий-Бируля А.А. Скорпионы / В кн.: Фауна России. Т. I. Петроград: Тип. А. Бенке, 1917. 232 с.

Вальцева И.А. Патофизиологические особенности действия ядов змей, обитающих на территории СССР, и некоторые вопросы экспериментальной терапии. М.: Медицина, 1969. 193 с.

Василевский А.А., Козлов С.А., Гришин Е.В. Молекулярное разнообразие яда пауков // Усп. биол. хим. 2009. Т. 49. С. 211–274.

Василевский А.А., Козлов С.А., Жмак М.Н. и др. Синтетические аналоги антимикробных пептидов из яда среднеазиатского паука Lachesana tarabaevi // Биоорг. хим. 2007. Т. 33. С. 405–412.

Воротников И.Б. Информативность и дифференциально-диагностическое значение ядовых тестов при нарушениях свертывания крови у детей: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Москва, 2005. 22 с.

Гелашвили Д.Б. Реакции физиологических систем в условиях воздействия на организм нейротоксинов яда пестрого скорпиона Buthus eupeus // В сб.: Механизмы действия зоотоксинов. Горький, 1985. С. 49–61.

Гелашвили Д.Б., Силкин А.А., Писаренко Э.И. Токсикологическая характеристика гемолимфы личинок колорадского жука // В сб.: Зоотоксины в экспериментальной биологии и медицине. Горький, 1990. С. 60–69.

Гелашвили Д.Б., Силкин А.А., Сиднев Б.Н. К нейрофизиологической характеристике судорожного действия яда саламандры / В сб.: Механизмы действия зоотоксинов. Горький, 1986. С. 32–37.

Гелашвили Д.Б., Силкин А.А., Сиднев Б.Н. Нейрогуморальные механизмы судорожного действия яда саламандры на организм // В сб.: Механизмы действия зоотоксинов. Горький, 1987. С. 30–38.

Гелашвили Д.Б., Крылов В.Н., Романова Е.Б. Зоотоксинология: биоэкологические и биомедицинские аспекты. Учеб. пособие: Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2015. 770 с.

Гиноян Р.В., Хомутов А.Е., Лушникова О.В. Продукты пчеловодства и апитерапия. Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2008. 648 с.

Голованов А.П., Арсеньев А.С. Уточнение пространственной структуры нейротоксина II из яда Naja naja oxiana // Биоорган. хим. 1995. Т. 21. С. 571–579.

Горелов Ю.К. О токсичности слюны Varanus griseus // Изв. Акад. наук Туркменской ССР. Сер. биол. 1971. Т. 6. Вып. 1. С. 75–76.

Григорьева В.Э., Гунар О.В, Сахно Н.Г. и др. Лекарственные средства, содержащие змеиный яд: история развития, номенклатура, оценка подлинности // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018. Т. 8. С. 78–83.

Гришин Е.В., Солдатов Л.Н., Шахпаронов М.И., Казаков В.К. Аминокислотная последовательность нейротоксина M_{10} из яда среднеазиатского скорпиона Buthus eupeus // Биоорган. хим. 1980. Т. 6. № 5. С. 714–723.

Гришин Е.В., Сухих А.П., Адамович Т.Б., Овчинников Ю.А. Выделение, свойства и аминокислотная последовательность двух цитотоксинов из яда среднеазиатской кобры Naja naja oxiana // Биоорган. хим. 1976. Т. 2. С. 1018–1034.

Гурин И.С., Ажгихин И.С. Биологически активные вещества гидробионтов – источник новых лекарств и препаратов. М.: Наука, 1981. 136 с.

Даревский И.С. Семейство Ужеобразные змеи (Colubridae) // В кн.: Жизнь животных. Т. 4. Ч. 2. Земноводные, пресмыкающиеся / Под ред. проф. А.Г. Банникова. М.: Просвещение, 1969. С. 351–353.

Дроздов Н.Н. Семейство Ямкоголовые змеи (Crotalidae) // В кн.: Жизнь животных. Т. 4. Ч. 2. Земноводные, пресмыкающиеся / Под ред. проф. А.Г. Банникова. М.: Просвещение, 1969. С. 432–443.

Дубинный М.А. Пространственная структура цитотоксинов Naja oxiana и их взаимодействие с мицеллами и биомембранами: Автореф. дис. … канд. физ.-мат. наук. Москва, 2006. 22 с.

Дунаев Е.А., Орлова В.Ф. Змеи. Виды фауны России: Атлас-определитель. М.: Фитон XXI, 2014. 120 с.

Ермохин М.В., Табачишин В.Г., Иванов Г.А. Фенологические изменения зимовки чесночницы обыкновенной – Pelobates fuscus (Pelobatidae, Amphibia) в условиях трансформации климата на севере Нижего Поволжья // Поволжский экологический журн. 2016. № 2. С. 167–185.

Есюнин С.Л., Тунева Т.К. Обзор пауков-рысей группы Heterophthlmus рода Oxyopes (Aranei, Oxyopidae) Палеарктики // Зоол. журн. 2009. Т. 88. С. 164–175.

Шляхтин Г.В., Табачишин В.Г., Завьялов Е.В., Табачишина И.Е. Животный мир Саратовской области. Кн. 4. Амфибии и рептилии: Учеб. пособие: Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 2005. 116 с.

Захаров В.И. Жабий яд (экспериментальное исследование). Кишинев: Картя молдовеняска, 1960. 104 с.

Захаров В.И., Кузнецов В.О., Бешляга Е.Ф., Симонова В.Ф. Антибиотические свойства секрета надлопаточных желез жаб / Под ред. В.М. Никитина. Кишинев: Изд-во Штиница, 1973. 142 с.

Зелепуга Е.А., Табакмахер В.М., Чаусова В.Е. и др. Взаимодействие полипептидов Кунитц-типа актинии Heteractis crispa с болевым ваниллоидным рецептором TRPV1: in silico исследование // Биоорган. хим. 2012. Т. 38. № 2. С. 185–198.

Зима Ю.А. О токсичности укуса серого варана (Varanus griseus) // Selevinia. 2016. Т. 24. С. 162–163.

Иванов А.В., Мончадский А.С., Полянский Ю.И., Стрелков А.А. Большой практикум по зоологии беспозвоночных. Типы: Кольчатые черви, Членистоногие. Учеб. пособие для студентов биолог. спец. ун-тов. Ч. 2. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Высш. шк., 1983. 543 с.

Исхаки Ю.Б., Жаворонков А.А. Яд змеи гюрзы. Душанбе: Изд-во Ирфон, 1968. 144 с.

Калиновский А.И., Левина Э.В., Стоник В.А. и др. Стероидные полиолы из дальневосточных морских звезд Henricia sanguinolenta и H. leviuscula. leviuscula // Биоорг. хим. 2004. Т. 30. С. 215–220.

Каменская М.А. Нейротоксины в физиологических исследованиях. Итоги науки и техники. Сер. физиология человека и животных. Т. 26. М.: ВИНИТИ, 1982. 75 с.

Камилова Ш.И. Эколого-биологические особенности ужовых змей (сем. Colubridae) и мембраноактивные свойства их ядов: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Ташкент, 2000. 23 с.

Карр А. Рептилии. М.: Мир, 1975. 192 с.

Катугин О.Н., Явнов С.В., Шевцов Г.А. Атлас головоногих моллюсков дальневосточных морей России. Владивосток: Русский Остров, 2010. 136 с.

Кича А.А., Иванчина Н.В., Маляренко Т.В. Полярные стероиды морских звезд: структуры, биологическая активность, биосинтез // В сб.: Исследования природных соединений в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова. Владивосток: Дальнаука, 2013. С. 15–29.

Крыжановский С.П. Биологически активные вещества морских ежей – основа для разработки лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций // Бюл. СО РАМН. 2013. Т. 33. № 2. С. 39–48.

Крылов В.Н., Ошевенский Л.В. Сравнительный анализ кардиотропного действия некоторых зоотоксинов // В сб.: Механизмы действия зоотоксинов. Горький, 1984. С. 3–10.

Крылов В.Н., Агафонов А.В., Кривцов Н.И. и др. Теория и средства апитерапии. М.: Комильфо, 2007. 296 с.

Крылов В.Н. Пчелиный яд. Свойства, получение, применение. Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 1995. 223 с.

Крылов В.Н. Исследование кардиотонического действия яда зеленой жабы Bufo viridis // Журн. эволюционной биохимии и физиол. 2002. Т. 38. С. 173–176.

Кузьменков А.И., Гришин Е.В., Василевский А.А. Разнообразие лигандов калиевых каналов и место токсинов скорпионов среди них // Усп. биол. хим. 2015. Т. 55. С. 289–350.

Кузьменков А.И. Токсины яда скорпионов Mesobuthus eupeus и Orthochirus scrobiculosus, действующих на калиевые каналы: Автореф. дис. … канд. хим. наук. Москва, 2016. 24 с.

Кузьмин С.Л. Земноводные бывшего СССР. М.: Т-во научных изд. КМК, 2012. 370 с.

Кукушкин О.В., Бакиев А.Г., Маленев А.Л. Некоторые биохимические характеристики яда степной гадюки из феодосийских степей (Крым) // Изв. Самарского НЦ РАН. 2012. Т. 14. С. 158–162.

Кульбекова Ю.Е., Кульбеков Е.Ф. Анальгезирующее влияние яда гюрзы Macrovipera lebetina на крыс с экспериментальным перитонитом в тесте «корчей» // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. С. 166–168.

Куранова И.Л., Чуркина С.И., Людмирова В.Л. и др. Бомбезин амфибий и его аналог алитезин // Биоорган. хим. 1989. Т. 15. С. 748–761.

Левина Э.В., Калиновский А.И., Стоник В.А. и др. Стероидные соединения из дальневосточных морских звезд Henricia aspersa и H. tumida // Биоорган. хим. 2005. Т. 31. С. 519–527.

Макарова Я.В. Биологическая активность новых компонентов змеиных ядов: анализ с использованием культуры трансформированных нейроэндокринных клеток PC12: Автореф. дис. … канд. хим. наук. Москва, 2016. 22 с.

Макарьева Т.Н. Двухголовые сфинголипиды из морских губок // В сб.: Исследования природных соединений в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова. Владивосток: Дальнаука, 2013. С. 30–42.

Мариковский П.И. Насекомые защищаются. М.: Наука, 1977. 200 с.

Мариковский П.И. Тарантул и каракурт. Фрунзе: Изд-во АН Киргиз. ССР, 1956. 283 с.

Мельников К.Н. Кальциевые каналы возбудимых мембран // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2007. Т. 5. № 1. С. 28–42.

Никольский А.С. Полипептидные компоненты яда пауков, модулирующие активность потенциал-зависимых натриевых каналов: Автореферат дис. ... канд. хим. наук. Москва, 2012. 24 с.

Никольский А.С., Биллен Б., Василевский А.А., Филькин С.Ю., Титгат Я., Гришин Е.В. Потенциал-зависимые натриевые каналы – мишени действия токсинов из яда паука Heriaeus melloteei // Биол. мембраны. 2009. Т. 26. С. 249–257.

Овчинников Ю.А., Мирошников А.И., Куделин М.Б. и др. Структура и пресинаптическое действие тертиапина – нейротоксина из яда медоносной пчелы Apis mellifera // Биоорган. хим. 1980. Т. 6. С. 359–365.

Определитель насекомых Дальнего Востока СССР. Т. II. Равнокрылые и полужесткокрылые / Под общ. ред. П.А. Лера. Л.: Наука, 1988. 972 с.

Орлов Б.И., Корнева Н.В., Омаров Ш.М., Крылов В.Н. Биологические основы действия на организм яда жабы // Усп. совр. биологии. 1980. Т. 89. С. 302–315.

Орлов Б.И., Омаров Ш.М., Гелашвили Д.Б. и др. Химии и фармакология пчелиного яда // Фармакол. и токсикол. 1978. № 3. С. 358–369.

Орлов Б.Н., Егоров В.В., Гелашвили Д.Б. Биологические основы действия яда скорпионов на организм // Биологические науки. 1981. № 2. С. 45–56.

Орлов Б.Н., Егоров В.В., Гелашвили Д.Б., Омаров Ш.М. К фармакологии яда пестрого скорпиона Buthus eupeus // Фармакол. и токсикол. 1980. № 6. С. 730–735.

Орлов Б.П., Вальцева И.А. Яды змей. Ташкент: Медицина, 1977. 252 с.

Орлов Б.И., Гелашвили Д.Б., Омаров Ш.М., Корнева Н.В. Физиологические механизмы нейротропного действия змеиных ядов // Усп. физиол. наук. 1979. Т. 10. С. 24–44.

Орлов Б.Н., Гелашвили Д.Б. Анализ нарушений функционального состояния различных отделов центральной нервной системы при действии яда среднеазиатской кобры // Научные доклады высшей школы. Биологические науки. 1975. № 8. С. 30–35.

Орлов Б.Н., Гелашвили Д.Б. Зоотоксинология. Ядовитые животные и их яды. М.: Высш. шк., 1985. 280 с.

Орлов Б.Н., Гелашвили Д.Б., Ибрагимов А.К. Ядовитые животные и растения СССР. М.: Высш. шк., 1990. 272 с.

Орлов Б.Н., Крылов В.Н. Исследование кардиотропных свойств жабьего яда // В сб.: Механизмы действия зоотоксинов. Горький, 1974. С. 76–84.

Осипов А.В., Вайзе К., Франке П. и др. Яд кобры содержит белок CRISP-типа // Биоорган. хим. 2001. Т. 27. С. 224–226.

Осмаков Д.И. Поиск природных лигандов протонактивируемых рецепторов: Автореф. дис. … канд. хим. наук. Москва, 2013. 24 с.

Павловский Е.Н. Работы по экспериментальной зоологии и ядовитым животным. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1963. 207 с.

Павловский Е.Н. Ядовитые животные СССР: для врачей, натуралистов и студентов. М.-Л.: Медгиз, 1931. 202 с.

Павловский Е.Н. Ядовитые животные Средней Азии. Сталинабад: Изд-во ТФ АН СССР, 1950. 109 с.

Пигулевский С.В. Ядовитые животные (Токсикология позвоночных). Л.: Медицина, 1966. 388 с.

Пигулевский С.В. Ядовитые животные (Токсикология беспозвоночных). Л.: Медицина, 1975. 375 с.

Полина Н.Ф. Биологическая активность антимикробных пептидов из яда паука Lachesana tarabaevi на модели инфекции Chlamydia trachomatis: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Москва, 2015. 24 с.

Просвиров Е.С. Ядовитые и опасные рыбы тропических вод Атлантики. М.: Изд-во ВНИРО, 2007. 38 с.

Рамазанова А.С. Структурно-функциональные исследования новых токсичных белков яда гадюки Vipera nikolskii: Автореф. дис. … канд. хим. наук. Москва, 2011. 22 с.

Романова Е.Б., Гелашвили Д.Б. Иммунотропная активность зоотоксинов. Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2001. 224 с.

Салихов Р.С. Фактор роста нервов в филогенезе (выделение, характеристика, компьютерный анализ): Автореф. дис. … докт. биол. наук. Ташкент, 1999. 48 с.

Сахибов Д.Н., Сорокин В.М., Юкельсон Л.Я. Химия и биохимия змеиных ядов. Ташкент: Изд-во Фан, 1972. 185 с.

Сачкова М.Ю. Двудоменные токсины ядов пауков: Автореф. дис. … канд. хим. наук. Москва, 2014. 24 с.

Сильченко А.С., Авилов С.А., Калинин В.И. Тритерпеновые гликозиды голотурий: химическая структура, биологическая активность и некоторые закономерности биосинтеза // В сб.: Исследования природных соединений в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова. Владивосток: Дальнаука, 2013. С. 43–58.

Солодкова О.А., Зенкина В.Г. Биологические эффекты голотурий // Усп. современного естествознания. 2015. № 5. С. 178–182.

Сопыев О., Макеев В.М., Кудрявцев С.В., Макаров А.Н. Случай интоксикации при укусе серого варана Varanus griseus // Изв. Акад. наук Туркменской ССР. Сер. биол. наук. 1987. Вып. 1. С. 78.

Старков В.Г., Поляк Я.Л., Вульфиус Е.А. и др. Новые слабые токсины из яда кобр // Биоорган. хим. 2009. Т. 35. С. 15–24.

Стоник В.А. Морские природные соединения. Путь к новым лекарственным препаратам // Acta Naturae. 2009. № 2. С. 16–27.

Султанов М.Н. Лечебные свойства змеиного и пчелиного ядов и других продуктов пчеловодства. Ашхабад: Изд-во Туркменистан, 1972. 127 с.

Султанов М.Н. Укусы ядовитых животных. М.: Медицина, 1977. 192 с.

Табакмахер В.М. Структурно-функциональные взаимосвязи полипептидов Кунитц-типа актинии Heteractis crispa: Автореф. дис. … д-ра хим. наук. Владивосток, 2014. 48 с.

Талызин Ф.Ф. Змеи. М.: Изд-во АН СССР, 1963. 111 с.

Талызин Ф.Ф. Ядовитые животные суши и моря. М.: Знание, 1970. 96 с.

Туйчибаев М.У., Ташмухамедов Б.А., Готгильф И.Г., Магазаник Л.Г. Ориентотоксин – новый пресинаптический нейротоксин из яда большого шершня Vesta orientalis // Биоорган. хим. 1984. Т. 10. С. 318–322.

Ушаков П.В. Многощетинковые черви дальневосточных морей СССР (Polychaeta). М.: Изд-во АН СССР, 1955. 445 с.

Холстед Б. Опасные морские животные. М.: Гидрометеоиздат, 1970. 160 с.

Хомутов А.Е., Пурсанов К.А. Биологические и клинические основы апитерапии. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2011. 400 с.

Хотимченко Ю.С. Биологически активные вещества из морских гидробионтов – источник новых фармацевтических субстанций и лекарств // Тиохоокеанский медицинский журн. 2010. № 2. С. 5–9.

Хрусталева Н.А. Бабочки и возможные медицинские последствия контактов с их ядами. Ч. II. Сем. Thaumetopoeidae, Lasiocampisae, Lymantriidae // Вопросы прикладной экологии. 2008. № 1. С. 30–36.

Чернышев А.В. Сравнительная морфология, систематика и филогения немертин. Владивосток: Изд-во Дальнаука, 2011. 309 с.

Шванвич Б.Н. Курс общей энтомологии. Введение в изучение строения и функций тела насекомых. М.-Л.: Советская наука, 1949. 899 с.

Ширяева И.В. Восточная степная гадюка Vipera renardi в Волжском бассейне: морфология, распространение, термобиология, питание, свойства яда: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Тольятти, 2011. 22 с.

Шулепко М.А. Исследование лиганд-рецепторных взаимодействий на примере никотинового ацетилхолинового рецептора и токсинов из яда змей: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Москва, 2009. 24 с.

Щербак Н.Н., Щербань М.И. Земноводные и пресмыкающиеся Украинских Карпат. Киев: Наук. думка, 1980. 266 с.

Эргашев Н.Э. Экология ядовитых пауков Узбекистана. Ташкент: Изд-во Фан, 1990. 189 с.

Явнов С.В. Беспозвоночные дальневосточных морей России. Владивосток: Русский Остров, 2012. 352 с.

Abe T., Tamiya N. Immunological studies on erabutoxin b, a sea snake toxin. Attempts to locate the amino acid residues determining antigenicity // Toxicon. 1979. V. 17. P. 571–572.

Anderluh G., Pungercar J., Strukelj B. Cloning, sequencing, and expression of equinatoxin II // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. V. 220. P. 437– 442.

Andrich F., Carnielli J.B.T., Cassoli J.S. et al. A potent vasoactive cytolysin isolated from Scorpaena plumieri scorpionfish venom // Toxicon. 2010. V. 56. P. 487–496.

Arbuckle K. Ecological function of venom in varanus, with a compilation of dietary records from the literature // Biawak. 2009. V. 3. P. 46–56.

Argiolas A., Pisano J. J. Bombolitins, a new class of mast cell degranulating peptides from the venom of the bumblebee Megabombus pennsylvanicus // J. Biol. Chem. 1985. V. 260. P. 1437– 1444.

Avian A., Del Negro P., Sandrini L.R. A comparative analysis of nematocysts in Pelagia noctiluca and Rhizostoma pulmo from the North Adriatic Sea // Hydrobiologia. 1991. V. 216/217. P. 615–621.

Barnham K., Dyke T., Kem W., Norton R. Structure of neurotoxin B-IV from marine worm Cerebratulus lacteus: a helical hairpin cross-linked by disulphide bonding // J. Mol. Biol. 1997. V. 268. P. 886–902.

Berkut A.A., Peigneur S., Myshkin M.Yu. et al. Structure of membrane-active toxin from crab spider Heriaeus melloteei suggests parallel evolution of sodium channel gating modifiers in Araneomorphae and Mygalomorphae // J. Biol. Chem. 2015. V. 290. P. 492–504.

Bettini S., D'Ajello V., Maroli M. Cartap activity on the cockroach nervous and neuromuscular transmission // Pesticide biochemistry and physioloqy. 1973. V. 3. P. 199–205.

Bonev B.B., Lam Y.-H., Anderluh G. et al. Effects of the eukaryotic pore-forming cytolysin equinatoxin ii on lipid membranes and the role of sphingomyelin // Biophys. J. 2003. V. 84. P. 2382–2392.

Bryan G.W., Gibbs P.E. Zinc – a major inorganic component of nereid polychaete jaws // J. Mar. Biol. Ass. U.K. 1979. V. 59. P. 969–973.

Calderon L.,` Lomonte B., Gutierrez J.M. et al. Biological and biochemical activities of Vipera berus (European viper) venom // Toxicon. 1993. V. 31. P. 743–753.

Cariello L., Romand G., Spagnuolo A., Zanetti L. Isolation and partial characterization of rhizolysin, a high molecular weight protein with hemolytic activity, from the jellyfish Rhizostoma pulmo // Toxicon. 1988. V. 26. P. 1057–1065.

Cariello L., Zanetti L. α- and β-Cephalotoxin: two paralysing proteins from posterior salivary glands of Octopus vulgaris // Comp. Biochem. Physiol. 1977. V. 57C. P. 169–173.

Cegolon L., Heymann W.C., Lange J.H., Mastrangelo G. Jellyfish stings and their management: a review // Mar. Drugs. 2013. V. 11. P. 523–550.

Chhatwal I., Dreyer F. Isolation and characterization of dracotoxin from the venom of the greater weever fish Trachinus draco // Toxicon. 1992. V. 30. P. 87–93.

Chugunov A.O., Koromyslova A.D., Berkut A.A. et al. Modular organization of α-toxins from scorpion venom mirrors domain structure of their targets, sodium channels // J. Biol. Chem. 2013. V. 288. P. 19014–19027.

Church J.E., Hodgson W.C. Adrenergic and cholinergic activity contributes to the cardiovascular effects of lionfish (Pterois volitans) // Toxicon. 2002. V. 40. P. 787–796.

Corzo G., Villegas E., Gomtz-Lagunas F. et al. Oxyopinis, large amphipathic peptides isolated from venom of the wolf spider Oxyopes kitabensis with cytolytic properties and positive insecticidal cooperativity with spider neurotoxins // J. Biol. Chem. 2002. V. 277. P. 23627–23637.

Crosland R.D., Fitch R.W., Hines H.B. Characterization of β-leptinotarsin and the effects of calcium flux antagonists on its activity // Toxicon. 2005. V. 45. P. 829–841.

Daly J.W., Spande T.F., Garraffo H.M. Alkaloids from amphibian skin: a tabulation of over eight-hundred compounds // J. Nat. Prod. 2005. V. 68. P. 1556–1575.

Daly M., Brugler M.R., Cartwright P. et al. The phylum Cnidaria: A review of phylogenetic patterns and diversity 300 years after Linnaeus // Zootaxa. 2007. V. 1668. P. 127–182.

Datta G., Tu A.T. Toxicology and biochemistry of Colubridae venom // J. Toxicol. Toxin reviews. 1993. V. 12. P. 63–89.

De Jong M.C.J.M., Kawamoto F., Bleumink E. et al. A comparative study of the spicule venom of Euproctis caterpillars // Toxicon. 1982. V. 20. P. 477–485.

Delpech V.R., Coddou M., Matsuda K., Sattelle D.B. Action of nereistoxin on recombinant neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in Xenopus laevis oocytes // Invert Neurosci. 2003. V. 5. P. 29–35.

Dubovskii P.V., Vassilevski A.A., Kozlov S.A. et al. Latarcins: versatile spider venom peptides // Cell. Mol. Life Sci. 2015. V. 72. P. 4501–4522.

Dubovskii P.V., Vassilevski A.A., Samsonova O.V. Novel lynx spider toxin shares common molecular architecture with defense peptides from frog skin // FEBS J. 2011. V. 278. P. 4382–4393.

Edwards J.S. The action and composition of the saliva of an assassin bug Platymeris rhadamanthus Gaerst (Hemiptera, Rreduviidae) // Exp. Biol. 1961. V. 38. P. 61–77.

Eisner T., Goetz M.A., Hill D.E. et al. Firefly «femmes fatales» acquire defensive steroids (lucibufagins) from their firefly prey // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. V. 94. P. 9723–9728.

Eldefrawi A.T., Bakry N.M., Eldefrawi M.E. et al. Nereistoxin interaction with the acetylcholine receptor-ionic channel complex // Mol. Pharmacol. 1980. V. 17. P. 172–179.

Evangelin G., Bertrand Horne, Muthupandi M., John William S. Venomous saliva of non-haematophagous reduviid bugs (Heteroptera: Reduviidae): a review // Biolife. 2014. V. 2. P. 615–626.

Evsyukov A.P. The millipede Pachyiulus krivolutskyi Golovatch, 1977, the easternmost species of the eastern mediterranean genus Pachyiulus Berlese, 1883, endemic to the western Caucasus (Diplopoda: Julida: Julidae) // Russian Entomol. J. 2016. V. 25(4). P. 299–306.

Fry B.G., Vidal N., Norman J.A. et al. Early evolution of the venom system in lizards and snakes // Nature. 2006. V. 439. P. 584–588.

Fry B.G., Wroe S., Teeuwisse W. et al. A central role for venom in predation by Varanus komodoensis (Komodo Dragon) and the extinct giant Varanus (Megalania) priscus // PNAS. 2009. V. 106. P. 8969–8974.

Fryklund L., Eaker D., Karlsson E. Amino acid sequences of the two principal neurotoxins of Enhydrina schistosa venom // Biochemistry. 1972. V. 11. P. 4633–4640.

Gajski G., Garaj-Vrhovac V. Melittin: A lytic peptide with antivancer properties // Envir. Toxicol. Pharmacol. 2013. V. 36. P. 697–705.

Gessner O. Über Amphibiengifte // Sber. Ges. Beförd. ges. Naturw. Marburg. 1927. V. 61. S. 138.

Ghiretti F. Cephalotoxin: the crab-paralysing agent of the posterior salivary glands of cephalopods // Nature. 1960. V. 183. P. 1192–1193.

Ghiretti F. Toxicity of octopus saliva against crustacea // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1959. V. 90. P. 726–741.

Gibbs P.E., Bryan G.W. Copper-the major metal component of glycerid Polychaete jaws // J. Mar. Biol. Ass. U.K. 1980. V. 60. P. 205–214.

Golovanov A.P., Lomize A.L., Arseniev A.S. et al. Two-dimensional H-NMR study of the spatial structure of neurotoxin II from Naja naja oxiana // Eur. J. Biochem. 1993. V. 213. P. 1213–1223.

Grishin E.V., Sukhikh A.P., Slobodyan L.N., Ovchinnikov Yu.A. Amino acid sequence of neurotoxin I from Naja naja oxiana venom // FEBS Letters. 1974. V. 45. P. 118–121.

Grishin E.V., Sukhikh A.P., Lukyanchuk N.N. et al. Amino acid sequence of neurotoxin II from Naja naja oxiana venom // FEBS Letters. 1973. V. 36. P. 77–78.

Gutierrez M.C., Abarca C., Possani L.D. A toxic fraction from scolopendra venom increases the basal release of neurotransmitters in the ventral ganglia of crustaceans // Comp. Biochem. Physiol. Part C. 2003. V. 135. P. 205–214.

Habermann E. Bee and wasp venoms // Science. 1972. V. 177. P. 314–322.

Habermehl G. Salamander alkaloids // In: Progress in organic chemistry. V. 7 / Ed. J.W. Cook. N.Y.: Springer Science+Business Media, 1968. P. 35–47.

Haddad V. Jr. Neto D.G., de Paulo Neto J.B. et al. Freshwater stingrays: study of epidemiologic, clinic and therapeutic aspects based on 84 envenomings in humans and some enzymatic activities of the venom // Toxicon. 2004. V. 43. P. 287–294.

Haddad V., Schwartz E.F., Schwartz C.A. et al. Bites caused by giant water bugs belonging to Belostomatidse family (Hemiptera, Heteroptera) in humans: a report of seven cases // Wilderness & Environmental Medicine. 2010. V. 21. P. 130–133.

Hartman W.J., Clark W.G., Cyr S.D. et al. Pharmacologically active amines and their biogenesis in the octopus // Proc. West Pharmac. Soc. 1960. V. 3. P. 106.

Hashimoto Y., Okaichi T. Some chemical properties of nereistoxin // Ann. of the New York Academy of Sciences. 1960. V. 90. Biochemistry and Pharmacology of Compounds Derived from Marine Organisms. P. 667–673.

Hatakeyama T., Ichise A., Yonekura T. et al. cDNA cloning and characterization of a rhamnose-binding lectin SUL-I from the toxopneustid sea urchin Toxopneustes pileolus venom // Toxicon. 2015. V.94. P. 8–15.

Hempel B.-F., Damm M., Göçmen B. et al. Comparative venomics of the Vipera ammodytes transcaucasiana and Vipera ammodytes montandoni from turkey provides insights into Kinship // Toxins. 2018. 10. 23. doi:10.3390/toxins10010023.

Hille B. Ionic channels in nerve membranes // Prog. Biophys. Mol. Biol. 1970. V. 21. P. 1–32.

Hsiao T.H., Fraenkel G. Properties of leptinotarsin a toxic hemolymph protein from the colorado potato beetle // Toxicon. 1969. V. 7. P. 119–130.

Hutchinson D.A., Mori A., Savitzky A.H. Dietary sequestration of defensive steroids in nuchal glands of the Asian snake Rhabdophis tigrinus // PNAS. 2007. V. 104. P. 2265–2270.

Ishizaki H., Allen M., TU A.T. Effect of sulfhydryl group modification on the neurotoxic action of a sea snake toxin // J. Pharm. Pharmacol. 1984. V. 36. P. 36–41.

Jackson T.N.W., Casewell N.R., Fry B.G. Response to «Replies to Fryet et al. (Toxicon 2012, 60/4, 434–448). Part A. Analyses of squamate reptile oral glands and their products: A call for caution in formal assignment of terminology designating biological function» // Toxicon. 2012. http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.11.006.

Jaravine V.A., Nolde D.E., Reibarkh M.J. et al. Three-dimensional structure of toxin OSK1 from Orthochirus scrobiculosus scorpion venom // Biochemistry. 1997. V. 36(6). P. 1223–1232.

Jaussi R., Kunz P.A. Isolation of the major toxic protein from the skin venom of the crested newt, Triturus cristatus // Experientia. 1978. V. 34(4). P. 503–504.

Jha R.K., Zi-rong X. Biomedical compounds from marine organisms // Marine Drugs. 2004. V. 2. P. 123–146.

Jimenez-Porras J.M. Biochemistry of snake venoms // Clin. Toxicol. 1970. V. 3. P. 389-431.

Karst H., Fokkens R.H., De Haan N. β-Philanthotoxin, a novel glutamatergic antagonist for insect neuromuscular transmission // Camp. Biochem. Physiol. 1990. V. 97C. P. 311–327.

Kasturiratne A., Wickremasinghe A.R., de Silva N. et al. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths // PLoS Medicine. 2008. V. 5. P. 1591–1604.

Kawamoto F. Studies on the venomous spicules and spines of moth caterpillars: III. Scanning electron microscopic examination of spines and spicules of the slug moth caterpillar, Parasa consocia, and some properties of pain-producing substances in their venoms // Med. Entomol. Zool. 1978. V. 29. P. 185–196.

Kawamoto F., Suto C., Kumada N. Studies on the venomous spicules and spines of moth caterpillarsi. Fine structure and development of the venomous spicules of the euproctis caterpillars // Japan J. Med. Sci. Biol. 1978. V. 31. P. 291–299.

Kazimirova M., Sulanova M., Trimnell A.R. et al. Anticoagulant activities in slivary glands of tabanid filies // Med. Veterinar. Entomol. 2002. V. 16. P. 301–309.

Kem W., Soti F., Wildeboer K. et al. The nemertine toxin anabaseine and its derivative DMXBA (GTS-21): chemical and pharmacological properties // Mar. Drugs. 2006. V. 4. P. 255–273.

Kem W.R. A study of the occurrence of anabaseine in Paranemertes and other nemertines // Toxicon. 1971. V. 9. P. 23–32.

Khafizov A.G., Salikhov R.S., Akramov M.Sh. et al. Investigation of the biochemical properties of fractions of the secretion of Gabe's gland of Varanus griseus // Chem. Nat. Comp. 1995. V. 31. P. 722–725.

Kimura A., Hattori Y. The uncoupling action of urchi-toxin F3 and F4 // Japan. J. Pharmacol. 1977. V. 27. P. 180–182.

Kimura A., Hayashi H., Kuramo M. Studies of urchi-toxins: separation, purification and pharmacological actions of toxinic substances // Japan. J. Pharmacol. 1975. V. 25. P. 109–120.

Kini R.M. Molecular moulds with multiple missions: functional sites in three-finger toxins // Clin. Experim. Pharmac. Physiol. 2002. V. 29. P. 815–822.

Kini R.M., Doley R. Structure, function, and evolution of three-finger toxins: Mini proteins with multiple targets // Toxicon. 2010. V. 56. P. 855–867.

Kitherian S., Muthukumar S., Rivers D. Biochemical and electrophoretic analyses of saliva from the predatory reduviid species Rhynocoris marginatus (Fab.) // Biochimica Polonica. 2013. V. 60. P. 91–97.

Kits K.S., Piek T. Action of the polyamine beta-philanthotoxin on neuromuscular transmission in insects // Neuropharmacology. 1986. V. 25(10). P. 1089–1093.

Klauber L.M. Rattlesnakes: their habits, life histories, and influence on mankind. San Diego: University of California Press, 1956. V. 1. 708 p. V. 2. 1476 p.

Kochva E. Phylogeny of the oral glands in reptiles as related to the origin and evolution of snakes // In: Toxins: Animal, Plant And Microbial / P. Rosenberg (Ed.). Oxford and New York: Pergamon Press, 1978. P. 29–37.

Komori Y., Hifumi T., Yamamoto A. et al. Comparative study of biological activities of venom from colubrid snakes Rhabdophis tigrinus (Yamakagashi) and Rhabdophis lateralis // Toxins. 2017. 9. 373. doi:10.3390/toxins9110373.

Kopeyan C., Martinez G., Lissitzky S. Disulfide bonds of toxin II of the scorpion Androctonus australis Hector // Eur. J. Biochem. 1974. V. 47. P. 483–489.

Kovalchuk S.I., Ziganshin R.H., Starkov V.G. Quantitative proteomic analysis of venoms from russian vipers of Pelias group: Phospholipases A2 are the main venom components // Toxins. 2016. 8. 105. doi:10.3390/toxins8040105.

Kovarik F. Illustrated catalog of scorpions. Praque: Clarion Productions, 2009. 169 p.

Kozlov S.A., Vassilevski A.A., Feofanov A.V. Latarcins, antimicrobial and cytolytic peptides from the venom of the spider Lachesana tarabaevi (Zodariidae) // J. Biol. Chem. 2006. V. 281. P. 20983–20992.

Krizaj I., Siigur J., Samel M. et al. Isolation, partial characterization and complete amino acid sequence of the toxic phospholipase A2 from the venom of the common viper, Vipera berus berus // Biochim. Biophys. Acta. 1993. V. 1157. P. 81–85.

Kuhn-Nentwig L., Stockin R., Nentwing W. Venom composition and strategies in spiders: is everything possible? // Advances in insect physiology. 2011. V. 40. P. 1–86.

Kuzmenkov A.I., Fedorova I.M., Vassilevski A.A., Grishin E.V. Cystein-rich toxins from Lachesana tarabaevi spider venom witch amphiphilic C-terminal segments // Biochim. Biophys. Acta. 2013. V. 1828. P. 724–731.

Kuzmenkov A.I., Krylov N.A., Chugunov A.O., Grishin E.V., Vassilevski A.A. Kalium: a database of potassium channel toxins from scorpion venom // Database. 2016. P. 1–7.

Labler L., Keilova H., Šorm F. Toxic skin secretions of the spade-foot toad Pelobates fuscus // Toxicon. 1968. V. 5. P. 247–251.

Lad P.J., Shier W.T. Activation of microsomal guanylate cyclase by a cytotoxic polypeptide: melittin // Biochem. Biophys. Res. Comm. 1979. V. 89. P. 315–321.

Laport M.S., Santos O.C.S., Muricy G. Marine sponges: potential sources of new antimicrobial drugs // Curr. Pharmac. Biotech. 2009. V. 10. P. 86–105.

Lee S.-J., Tomizawa M., Casida J. Nereistoxin and cartap neurotoxicity attributable to direct block of the insect nicotinic receptor/channel // Agric. Food Chem. 2003. V. 51. P. 2646−2652.

Lichtenegger H.C., Schobert T., Bartl M.H. et al. High abrasion resistance with sparse mineralization: copper biomineral in worm jaws // Science. 2002. V. 298. October. P. 389–392.

Liu Z.H., Qian. W., Li J. et al. Biochemical and pharmacological study of venom of the wolf spider Lycosa singoriensis // J. Venom Anim. Toxins Incl. Trop. Dis. 2009. V. 15. P. 79–92.

Logashina Y.A., Mosharova I.V., Korolkova Y.V. et al. Peptide from sea anemone Metridium senile affects transient receptor potential ankyrin-repeat 1 (TRPA1) functionand produces analgesic effect // J. Bio. Chem. 2017. V. 292. P. 2992–3004.

Lomonte B., Gutiérrez J.M. Phospholipases A2 from Viperidae snake venoms: how do they induce skeletal muscle damage? // Acta Chim. Slov. 2011. V. 58. P. 647–659.

Lu X., Ma Y., Wu J., Lai R. Two serine inhibitors from the skin secretions of the toad, Bombina microdeladigitora // Compar. Biochim. Physiol. Part B. 2008. V. 149. P. 608–612.

Ma D., Li Y., Dong J. et al. Purification and characterization of two new allergens from the salivary glands of the horsefly, Tabanus yao // Allergy. 2011. V. 66. P. 101–109.

Mackessy S.P. Biochemistry and pharmacology of colubrid snake venoms // J. Toxicol. Toxin reviews. 2002. V. 21. P. 43–83.

Manaranche R., Thieffry M., Israel M. Effect of the venom of Glycera convoluta on the spontaneous quantal release of transmitter // J. Cell Biol. 1980. V. 85. P. 446–458.

Markin G.P., Littlefield J.L. Biological control of tansy ragwort (Senecio jacobaeae, L.) by the cinnabar moth, Tyria jacobaeae (CL) (Lepidoptera: Arctiidae), in the northern Rocky Mountains // In: Proceedings of the XII International Symposium on Biological Control of Weeds (Eds. M.H. Julien, R. Sforza, M.C. Bon et al.). 2008. P. 583–588. CAB International Wallingford, UK.

Markland F.S. Snake venoms and the hemostatic system // Toxicon. 1998. V. 36. P. 1749–1800.

McClure W.O., Abbott B.C., Baxter D.E. et al. Leptinotarsin: A presynaptic neurotoxin that stimulates release of acetylcholine // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1980. V. 77. P. 1219–1223.

Mebs D., Pogoda W. Wariability of alkaloids in skin secretion of the european fire salamander (Salamandra salamandra terrestris) // Toxicon. 2005. V. 45. P. 603–606.

Mebs D., Kuch U., Meier J. Studies on venom and venom apparatus of Fea's viper, Azemiops feae // Toxicon. 1994. V. 32. P. 1275–1278.

Messier C., Mourre C., Bontempi B. et al. Effect of apamin, a toxin that inhibits Ca^{2+}-dependent K^{+}-channels, on learning and memory processes // Brain Research. 199l. V. 551. P. 322–326.

Meunier F.A., Feng Z.-P., Molgo J. et al. Glycerotoxin from Glycera convoluta stimulates neurosecretion by up-regulating N-type Ca^{2+}-channel activity // EMBO J. 2002. V. 21. P. 6733–6743.

Michel C., Keil B. Biologically active proteins in the venomous glands of the polychaetous annelid, Gycera convoluta Keferstein // Comp. Biochem. Physiol. 1975. V. 50B. P. 29–33.

Michl H., Keiser E. Chemie und biochemie der amphibian gifte // Toxicon. 1963. V. 1. P. 173–228.

Mohamed A.H., Abu-Sinna G., El-Shabaka H.A., El-Aal A.A. Effects of an extract from the centipede Scolopendra morsitans on intestine, uterus, and heart contractions and on blood glucose and liver and muscle glycogen levels // Toxicon. 1980. V. 18. P. 581–589.

Montecucco C., Rossetto O. How do presynaptic PLA2 neurotoxins block nerve terminals? // Trends Biochem. Sci. 2000. V. 6. P. 266–270.

Mori N., Ishizaki H., Tu A.T. Isolation and characterization of Pelamis platurus (yellow-bellied sea snake) postsynaptic isoneurotoxin // J. Pharm. Pharmacol. 1989. V. 41. P. 331–334.

Mouhat S., Visan V., Ananthakrishnan S. et al. Orthochirus scrobiculosus scorpion venom // Biochem. J. 2005. V. 385. P. 95–104.

Müller W.E.G., Wang X., Binder M. et al. Differential expression of the demosponge (Suberites domuncula) carotenoid oxygenases in response to light: protection mechanism against the self-produced toxic protein (suberitine) // Mar. Drugs. 2012. V. 10. P. 177–199.

Nakagawa H., Yamaguchi C., Sakai H. et al. Biochemical and physiological properties of pedicellarial lectins from the toxopneustid sea urchins // J. Nat. Toxins. 1999. V. 8. P. 297–308.

Nirthanan S., Charpantier E., Gopalakrishnakone P. et al. Candoxin, a novel toxin from Bungarus candidus, is a reversible antagonist of muscle($\alpha\beta\gamma\delta$) but a poorly reversibl antagonist of neuronal $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors // J. Biol. Chem. 2002. V. 277. P. 17811–17820.

Nirthanan S., Gwee M.C., Three-finger alpha-neurotoxins and the nicotinic acetylcholine receptor, forty years on // J. Pharmacol. Sci. 2004. V. 94. P. 1–17.

Okaichi T., Hashimoto Y. The Structure of Nereistoxin // Agr. Biol. Chem. 1962. V. 26. No. 4. P. 224–227.

Patel R.N. Actions of Harmonia axyridis (Coleoptera: Coccinellidae) alkaloids on vertebrate and invertebrate nicotinic acetylcholine receptors // Thesis submitted to the University of Nottingham for the degree of master of research. December 2012. 102 p.

Pawlak J., Mackessy S.P., Fry B.G. et al. Denmotoxin, a three-finger toxin from the colubrid snake Boiga dendrophila (mangrove catsnake) with bird-specific activity // J. Biol. Chem. 2006. V. 28. P. 29030–29041.

Pettit G.R., Kamano Y. The structure of the steroid toad venom constituent bufotoxin // J.C.S. Chem. Comm. 1972. V. 45. P. 45.

Peydró R.J., Falcó Garí J.V., Martos G.C., Mari J.M. Comparativa morphology of the venom apparatus in some subfamilias of braconid wasps (Hymenoptera: Braconidae) // Boln. Asoc. Esp. Ent. 1996. V. 20. P. 149–159.

Phisalix M. Animaux venimeux et venins. Masson & Co., 1922. V. 1. 864 p. V. 2. 956 p.

Piek T. Neurotoxins from venoms of the hymenoptera – twenty-five years of research in Amsterdam // Camp. Biochem. Physiol. 1990. V. 96C. P. 223–233.

Piek T. Site of action of venom of Microbracon hebetor Say (Braconiae, Hymenoptera) // J. Insect Physiol. 1966a. V. 12. P. 561–568.

Piek T. Site of action of the venom of the digger wasp Philanthus triangulum f. on the fast neuromuscular system of the locust // Toxicon. 1966b. V. 4. P. 191–198.

Pung Y.F., Wong P.T.H., Kumar P.P. Ohanin, a novel protein from king cobra venom, induces hypolocomotion and hyperalgesia in mice // J. Biol. Chem. 2005. V. 280. P. 13137–13147.

Qui Y., Lee R.S., Choo Y.M. et al. Molecular cloning and antifibrinolytic activity of a serine protease inhibitor from bumblebee (Bombus terrestris) venov // Toxicon. 2013. V. 63. P. 1–6.

Ramazanova A.S., Starkov V.G., Osipov A.V. et al. Cysteine-rich venom proteins from the snakes of Viperinae subfamily – Molecular cloning and phylogenetic relationship // Toxicon. 2009. V. 53. P. 162–168.

Ramazanova A.S., Zavada L.L., Starkov V.G. et al. Heterodimeric neurotoxic phospholipases A2 – the first proteins from venom of recently established species Vipera nikolskii: Implication of venom composition in viper systematics // Toxicon. 2008. V. 51. P. 524–537.

Ranawaka U.K., Lalloo D.G., de Silva H.J. Neurotoxicity in snakebite – the limits of our knowledge // PLOS Neglected Tropical Diseases. www.plosntds.org. 2013. V. 7. Is. 10. e2302.

Rastogi A., Sarkar A., Chkrabarty D. Partial purification and identification of metalloproteinase with anticoagulant activity from Rhizostoma pulmo // Toxicon. 2017. V. 132. P. 23–39.

Reumont B.M., Campbell L.I., Richter S. et al. A polychaete's powerful punch: venom gland transcriptomics of glycera reveals a complex cocktail of toxin homologs // Genome Biol. Evol. 2014. V. 6(9). P. 2406–2423.

Richards D.P., Barlow A., Wuster W. Venom lethality and diet: Differential responses of naturel prey and model organisms to the venom of the saw-scaled vipers (Echis) // Toxicon. 2012. V. 59. P. 110–116.

Rojko N., Kristan K.C., Viero G. et al. Membrane damage by an – helical pore-forming protein, equinatoxinii, proceeds through a succession of ordered steps // J. Biol. Chem. 2013. V. 288. P. 23704–23715.

Rosenberg H.I., Bdolah A., Kochva E. Lethal factors and enzymes in the secretion from duvernoy's gland of three colubrid snakes // J. Experimen. Zool. 1985. V. 233. P. 5–14.

Rossetto O., Morbiato L., Cacci P. et al. Presynaptic enzymatic neurotoxins // J. Neurochem. 2006. V. 97. P. 1534–1545.

Rothschild M., Aplint R.T., Cockrums P.A. et al. Pyrrolizidine alkaloids in arctiid moths (Lep.) with a discussion on host plant relationships and the role of these secondary plant substances in the Arctiidae // Biol. J. Linn. Soc. 1979b. V. 12. P. 305–326.

Rothschild M., Keutmann H., Llane N. et al. A study on the mode of action and composition of a toxin from the female abdomen and eggs of Arctia caja (L.) (Lep. Arctiidae): an electrophysiological, ultrastructural and biochemical analysis // Toxicon. 1979a. V. 17. P. 285–306.

Russell F.E., Puffer H.W. Pharmacology of snake venoms // Clin. Toxicol. 1970. V. 3. P. 433–444.

Sahayaraj K., Muthukumar S. Zootoxic effects of reduviid Rhynocoris marginatus (Fab.) (Hemiptera, Reduviidae) venomous saliva on Spodoptera litura (Fab.) // Toxicon. 2011. V. 58. P. 415–425.

Sajevic T., Leonardi A., Krizaj I. Haemostatically active proteins in snake venoms // Toxicon. 2011. V. 57. P. 627–645.

Sakai H., Edo K., Nakagava H. et al. Isolation and partial characterization of a L-rhamnose-binding lectin from the globiferous pedicellariae of the toxopneustid sea urchin, Toxopneustes pileolus // Inter. Aquat. Res. 2013. 5:12. http://www.intaquares.com/content/5/1/12.

Sakai M. Studies on the insecticidal action of nereistoxin, 4-N,N-dimethylamino-1,2-dithiolane. I. Insecticidal properties // Jap. J. App. Entomol. Zool. 1964. V. 8. P. 324–333.

Schmidt J.O. Hymenoptera venoms: striving toward the ultimate defense against vertebrates // In: Insect defenses: adaptive mechanisms and strategies of prey and predators. D.L. Evans and J.O. Schmidt (Eds.). / Albany: State University of New York Press, 1990. P. 387–419.

Schmidt J.O., Blum M.S., Overall W.L. Comparative lethality of venoms from stinging hymenoptera // Toxicon. 1980. V. 18. P. 469–474.

Schmidt J.O. Biochemistry of insect venoms // Annu. Rev. Entomol. 1982. V. 27. P. 339–368.

Schmidt J.O. Hymenoptera envenomation // AGRIS. NY: Praeger, 1983. P. 187–220. https://www.researchgate.net/publication/48854877.

Schweitz H., Bruhn T., Guillemare E., Moinier D. et al. Kalicludines and kaliseptine two different classes of sea anemone toxins for voltage-sensitive K^+-channels // J. Biol. Chem. 1995. V. 270. No. 42. P. 25121–25126.

Sheppard-Brennand H., Poore A.G.B., Dworjanyn A. A waterborne pursuit-deterrent signal deployed by a sea urchin // Am. Nat. 2017. V. 189. P. 700–708.

Shimizu Y. Synthesis of samandarine – type alkaloids and Analogues // J. Org. Chem. 1976. V. 41. P. 1930–1934.

Simmaco M., Barra D., Chiarini F. et al. A family of bombinin-related peptides from the skin of Bombina variegate // Eur. J. Biochem. 1991. V. 199. P. 217–222.

Starkov V.G., Osipov A.V., Utkin Y.N. Toxicity of venoms from vipers of Pelias group to crickets Gryllus assimilis and its relation to snake entomophagy // Toxicon. 2007. V. 49. P. 995–1001.

Strømgaard K., Brierley M.J., Andersen K. et al. Analogues of neuroactive polyamine wasp toxins that lack inner basic sites exhibit enhanced antagonism toward a muscle-type mammalian nicotinic acetylcholine receptor // J. Med. Chem. 1999. V. 42. P. 5224–5234.

Stroud M.R., Hansen S.J., Olson J.M. In vivo bio-imaging using chlorotoxin-based conjugates // Curr. Pharm. Des. 2011. V. 17(38). P. 4362–4371.

Torres A.M., Kini R.M., Nirthanan S., Kuchel P.W. NMR structure of bucandin, a neurotoxin from the venom of the malayan krait (Bungarus candidus) // Biochem. J. 2001. V. 360. P. 539–548.

Tsetlin V.I., Hucho F. Snake and snail toxins acting on nicotinic acetylcholine receptors: fundamental aspects and medical applications // FEBS Letters. 2004. V. 557. P. 9–13.

Tu A.T., Lin T.S., Bieber A.L. Purification and chemical characterization of the major neurotoxin from the venom of Pelamis plautrus // Biochemistry. 1975. V. 14. P. 3408–3413.

Tu T., Tu T.A., Lin T.-S. Some pharmacological properties of the venom, venom fractions and pure toxin of the yellow-bellied sea snake Pelamis platurus // J. Pharm. Pharmac. 1976. V. 28. P. 139–145.

Ueda A., Nagai H., Ishida M. et al. Purification and cloning of SE-cephalotoxin, a novel proteinaceous toxin from the posterior salivary gland of cuttlefish Sepia esculenta // Toxicon. 2008. V. 52. P. 574–581.

Undheim E.A.B., Fry B.G., King G.F. Centipede venom: recent discoveries and current state of knowledge // Toxins. 2015. V. 7. P. 679–704.

Undheim E.A.B., King C.F. On the system of centipedes (Chilopoda), a neglected group of venomous animals // Toxicon. 2011. V. 57. P. 512–524.

Valenta J., Stach Z., Michálek P. Snakebite envenoming by sochurek's saw-scaled viper Echis carinatus Sochureki // Prag. Med. Rep. 2016. V. 117. P. 61–67.

Vassilevski A.A., Fedorova I.M., Maleeva E.E. et al. Novel class of spider toxin: Active principle from the yellow sac spider Cheiracanthium punctorium venom is a unique two-domain polypeptide // J. Biol. Chem. 2010. V. 285. P. 32293–32302.

Vassilevski A.A., Kozlov S.A., Samsonova O.V. et al. Cyto-insectotoxins, a novel class of cytolytic and insecticidal peptides // Biochem. J. 2008. V. 411. P. 687–696.

Vassilevski A.A., Sachkova M.Y., Ignatova A.A. et al. Spider toxins comprising disulfide-rich and linear amphipathic domains: A new class of molecules identified in the lynx spider Oxyopes takobius // FEBS J. 2013. V. 280. P. 6247– 6261.

Villegas E., Adachi-Akahane S., Bosmas F. et al. Biochemical characterization of cysteine-rich peptides from Oxyopes sp. venom that block calcium ion channels // Toxicon. 2008. V. 52. P. 228–236.

Wang B., Zhang B., Wang Q. et al. Pharmacological studies of tentacle extract from the jellyfish Cyanea capillata in isolated rat aorta // Mar. Drugs. 2013. V. 11. P. 3335–3349.

Wang C.L., Liu C.S., Hung Y.O., Blackwel R.Q. Amino acid sequence of pelamitoxin a, main neurotoxin of the sea snake, Pelamis platurus // Toxicon. 1976. V. 14. P. 459–466.

Weinstein S.A., Kardong K.V. Properties of Duvernoy's secretions from Opisthoglyphous and Aglyphous colubrid snakes // Toxicon. 1994. V. 32. P. 1161–1185.

Weller S.J., Jacobson N.L. Conner W.E. The evolution of chemical defences and mating systems in tiger moths (Lepidoptera: Arctiidae) // Biol. J. Linn. Soc. 1999. V. 68. P. 557–578.

Whittaker R.H., Feeny P.P. Allelochemics: Chemical interactions between species // Science. 1971. V. 171. P. 757–770.

Xie Y., Lane W.V., Loring R.H. Nereistoxin: a naturally occurring toxin with redox effects on neuronal nicotinic acetylcholine receptors in chick retina // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993. V. 264. P. 689–694.

Yamazaki Y., Hyodo F., Morita T. Wide distribution of cysteine-rich secretory proteins in snake venoms: Isolation and cloning of novel snake venom cysteine-rich secretory proteins // Arch. Biochem. Biophys. 2003. V. 412. P. 133–141.

Yigit N., Bayram A., Danisman T. et al. Morphological characterization of the venom apparatus in the wolf spider Lycosa singoriensis (Laxmann, 1770) // J. Venom Anim. Toxins incl. Trop. Dis. 2009. V. 15. P. 146–156.

Zhao R., Yu X., Yu H. et al. Immunoregulatory peptides from salivary glands of the horsefly Tabanus plesrei // Comprative Biochem. Physiol. Part B. 2009. V. 154. P. 1–5.

ArachnoServer 2.0
URL[187]: http://www.arachnoserver.org/
ArachnoServer 2.0 – информационная база данных об аминокислотной последовательности токсинов пауков, их трехмерной структуре и биологической активности.

Animal Toxin Database 2.0 (ATDB2.0)
URL: http://protchem.hunnu.edu.cn/toxin/
Animal Toxin Database 2.0 (ATDB2.0) содержит сведения о строении и структуре ионных каналов и взаимодействующих с ними природных токсинов.

Biomolecula
URL: http://biomolecula.ru/
Биомолекула – научно-популярный сайт, посвященный молекулярным основам современной биологии и практическим применениям научных достижений в медицине и биотехнологии.

Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB)
URL: http://www.rcsb.org/ RCSB/
PDB – база данных о 3-D структуре белков, нуклеиновых кислот и молекулярных комплексов. Была перенесена в октябре 1998 года из Protein Data Bank (PDB).

Structural Classification of Proteins 2 (SCOP2)
URL: http://scop2.mrc-lmb.cam.ac.uk/
SCOP2 является преемником базы данных по структурной классификации белков (Structural Classification of Proteins, SCOP). Основное внимание в SCOP2 уделено структурной организации, характеризующей белки в соответствии с их структурными и эволюционными взаимоотношениями.

Smartox Biotechnology
URL: http://www.smartox-biotech.com/
Smartox Biotechnology – база данных пептидных токсинов из животных ядов, взаимодействующих с рецепторами, ионными каналами и другими структурами.

UniProt
URL: http://www.uniprot.org/
UniProt представляет собой базу данных последовательностей белков, охватывающую различные аспекты анализа белковых последовательностей.

[187] Единый указатель ресурсов (англ. Uniform Resource Locator, URL) – единообразный локатор (определитель местонахождения) ресурса. Ранее назывался Universal Resource Locator – универсальный указатель ресурса. URL служит стандартизированным способом записи адреса ресурса в сети Интернет.

The reptile database
URL: http://www.reptile-database.org/
The reptile database – база данных, содержащая каталог всех живых видов рептилий и их классификацию.

WHO|Snake Antivenom Immunoglobulins
URL: http://www.who.int/bloodproducts/snake_antivenoms/en/
WHO|Snake Antivenom Immunoglobulins – база данных антисывороток к яду змей. W. Wuster, School of Biological Sciences, Bangor University (URL218 http://pages.bangor.ac.uk/~bss166/). Сайт W. Wuster содержит разнообразную информацию о ядовитых змеях.

А

абломин 386, 438, 459
агатоксины 124, 126, 128–131, 160
агитоксины 107, 110
адален 214
аденозинтрифосфатаза 366
аземиопсин 368
активно-ядовитые животные 14, 16, 249, 255, 257–259, 297
актинопорины 48
алитезин 317, 318, 478
аллелохимические взаимодействия 12, 31, 75
алломоны 12, 84
аммодитоксин 437, 438
амфипорин 55
анабазеин 56–59
анабазин 57
анальгетический пептид 49, 51
анкрод 25, 436
аннексин А2 114, 115
антигеморрагические факторы 461–463
антикомплементарный фактор 365, 385, 393
антимикробные пептиды 152, 155, 319, 476, 480
апамин 110, 195, 200–202
апитерапия 476, 478, 481
апифор 25
арахноидизм 122
арвин 25, 436
аргиопины 140, 141
астеросапонины 84–87
аутофармакологические реакции 22, 248, 427
ацетилсамандарин 328
ацетилхолинэстераза 100, 249, 366–368, 389, 393, 455, 474
ацилполиамины 123, 125, 128

Б

α-бунгаротоксин 58, 69, 368, 369, 378, 382, 397, 401
β-бунгаротоксин 368, 369, 381, 382
к-бунгаротоксин 375–378, 382
банкол 70, 71
барбусовая холера 283
батраксобин 436
батрахотоксин 19, 22, 296, 297, 331
белки семейства CRISP 386, 438
бензальдегид 216, 217, 252
бензохиноны 250
бенсультап 70, 71
бипиридил 57, 58
бомбезин 317, 318, 478
бомбинин 319
бомоболитины 204
ботулотоксин 19
брадикинин 81, 82, 188, 189, 224, 247, 331, 427, 435
бузонамин 250
букандин 375, 379
буфалин 305–307, 311
буфогенины 305, 306
буфодиенолиды 297, 306, 308, 309, 311, 458
буфоталин 305–308
буфотенидин 305, 317
буфотенин 305, 306, 317
буфотоксин 305–307, 311

В

ваглерин 368
васпин 437, 438
веррукотоксин 262
веспакинины 188
весприны 385, 386
веспулакинины 188, 189
видарабин 34
видоспецифические нейротоксины 116
випоксин 437, 438
випросал 25
випротокс 25
вирапин 25
вторично-ядовитые животные 15, 16, 166, 223

Г

гамабуфоталин 305–308
гамабуфотоксин 305
гаффская болезнь 258–287, 289
гиалуронидаза 68, 100, 186, 195–197, 240, 247, 366, 389, 472
гидролаза L-аргининовых эфиров 366
гидрохиноны 217, 218
гипподиамин 212
гистамин 22, 74, 81, 82, 86, 100, 124, 187, 190, 195, 199, 203, 204, 223, 224, 240, 246, 247, 261, 268, 309, 373, 389, 427, 428
гистаминлибераторы 22
глицеротоксин 66
гломерин 250, 251
глутаматные рецепторы 125, 129, 141, 179–183
голостан 91
голотоксины 92
голотурины 91–93
гомогломерин 250, 251
группы заговорщиков 124
гуанидиновая группировка 279, 280

Д

ДВС-синдром 427, 433, 435
двудоменные токсины 147, 148, 156, 157, 480
двухголовые сфинголипиды 34, 35, 479
дезоксирибонуклеаза 366, 389
дендротоксин 368
денмотоксин 379, 458
дерморфин 331
дефибраза 25, 436
диногунеллин 285
дистоластерозиды 86, 87
дракотоксин 262, 268, 269

Ж

железа Дювернуа 359, 445, 459–461
железа Гейба 471, 472

З

заднебороздчатые змеи 357, 361, 442, 452, 455, 458
зоотоксины 12, 15, 17–25, 117, 428, 476, 478, 480
зоман 18

И

ибериотоксин 107
ингибиторы сериновых протеаз 204, 319, 320
ингибиторы ацетилхолинэстеразы 368
инсектотоксины 25, 100, 113, 475
ихтиотоксины 282

К

α-кобратоксин 375, 377, 378, 397
кайин 225–228
калиевые каналы 101, 105, 107, 109, 110, 116, 125, 126, 368, 386, 478
каликсозид 35
калиотоксин 110
калликреин 224, 271, 435, 473
кальциевые каналы 66, 101, 125, 126, 128–130, 216, 368, 380, 479
кальцисептин 368
кандоксин 368, 375, 376, 379
кантаридин 206–210
карденолиды 305, 306, 309, 310
кардиопеп 202, 203
кардиотоксины 17, 247, 367, 369, 374, 383, 384, 474
картап (падан) 70
каталаза 218
кинины 181, 187–190, 224
книдобласты 37–39
книдоциль 38, 39
кобротоксин 369
кокцинеллин 212, 214
конвергин 212
кротоксин 369, 461
крустацеантоксин 100, 101
кукумариозиды 92, 93
кураreподобные токсины 377, 390

Л

α-латротоксин 123, 126, 135–137
латаротоксины 153, 153
латарцин 152, 153
латисемин 386
латродектизм 133
латродектическое лицо 134
латроинсектотоксины 135, 136
латрокрустотоксин 135, 136
лектины 82, 83, 180
лептинотарзин 215, 216, 226, 227

леуцетамол 35, 36
ликотоксины 144
лимонен 250
люцибуфагин 311

M

MCD-пептид 190, 195, 199, 200
макулотоксин 281
мандаротоксин 190–192
манделонитрил 216, 251, 252
маринобуфагин 306, 307
мастопаран 190, 204
мелиттин 195–199, 204, 472
мембрано-активные полипептиды 117, 383
металлопротеиназы 45, 68, 114, 115, 247, 432, 434, 457, 461
метридиолизин 48
миррин 212
млекотоксины 100, 101, 104
монокроталин 227
мускарин 18, 379

H

налоксон 374
натриевые каналы 21, 101, 104, 107, 116, 125, 126, 128, 129, 151, 249, 479
натрин 386
наттектин 262
нейрексин 138
нейротоксины 15, 17–19, 21, 22, 25, 51, 53, 61, 68, 100–105, 107–111, 116, 117, 123–126, 135, 151, 153, 157, 161, 187, 190, 191, 200, 247, 277, 281, 367–369, 373, 375–384, 389, 390, 393, 395, 397, 398, 400, 437, 456–458, 474, 476–478
нейротоксины постсинаптические 367, 369, 377–379, 382, 398, 437, 456, 458, 474
нейротоксины пресинаптические 165, 187, 191, 367, 369, 374, 379, 381, 474, 481
нематоцисты 38, 39, 43, 45, 55
нематоциты 37–39
немертиллен 57, 58
нереистоксин 68–70
никотин 56–59
ноксиустоксин 107
ноттины 123
ноцитоксин 262
нуклеотидаза 100. 261, 366, 389, 432
нухо-дорзальная железа 443, 458

O

оксидаза L-аминокислот 366, 389
оксиопинины 155
окситоксины 155, 156
ориентотоксин 187, 191, 192, 481
офанин 386
оханин 385, 386
ошенпайзид 35

П

падан 70
палитоксин 19
палутоксин 131
пассивно-ядовитые животные 14, 16, 31, 36, 166, 255, 257, 275, 276
педерин 206, 208–210
педицеллярии 77–84
пеламистоксин 398, 400
первично-ядовитые животные 15, 16, 166, 223
переднеборoздчатые змеи 357, 361
пероксидаза 218
полистескинин 188, 189
прекокцинеллин 212
прокамин 195, 202, 203
протон-активируемые ионные каналы 50
прямой литический фактор 384, 391
псевдехетоксин 386
псевдецин 386
псевдоаргиопинины 140, 141
псилоцин 305

P

регуларозид А 87
резибуфогенин 306–308
рефлекс жерлянки 314
рибонуклеаза 100, 366
ризолин 45
ризостомин 45
ризохалин 35

С

сакситоксин 19, 22, 61, 160, 280, 281
самандаридин 328
самандарин 296, 328, 329
самандарон 328–330
сапонины 85, 86, 91, 93
секапин 195, 202
сенецифиллин 227
сериновые протеазы 204, 319, 320, 432, 434, 435
серотонин 42, 46, 74, 100, 187, 190, 204, 246–249, 268, 305, 317, 323, 328, 328
сигуатера 276, 283, 294
синильная кислота 216, 217, 224, 249–252
скорпины 99, 157
слабый токсин 379, 391, 392, 480
спайдерины 155–157
стипвен 25, 436
стихопозиды 92
стонустоксин 68, 262
суберитин 33, 34

Т

тайпоксин 19, 368, 369
тарихатоксин 18, 280
тахикинины 331
теалиатоксин 47, 48
телоцинобуфагин 306, 307
темпорины 319
тертиапин 195, 202, 479
тетанотоксин 19
тетродотоксин 19, 22, 160, 277, 279, 280, 284, 293, 297
тигрин 458–460
тиосультап 70
тиоциклам 70
токсин-PC 262
торнастерозид А 87
трахинилизин 262
трахинин 262
трепанг 89
трехпетельные α-нейротоксины 383
трифлин 386, 438, 458, 459
тромбоцитин 436

У

унгапивен 25
урхитоксины 80, 81

Ф

фактор роста нервов 87, 365, 385, 460, 472, 480
фасцикулины 368
филантотоксины 178–183
фосфатаза кислая 100, 195, 197, 247
фосфатаза щелочная 240, 247, 366
фосфодиэстераза 100, 202, 261, 366, 389, 455
фосфолипаза A_2 45, 100, 150, 186, 187, 195, 196, 204, 247, 271, 306, 366–368, 379–382, 384, 385, 389, 393, 398, 432, 437, 438, 455, 457, 460, 461, 472–474
фринолизин 317

Х

ханатоксины 126
харибдотоксин 107, 110
хелвеприны 455, 458
хеллебригенин 307
хелотермин 458
хиноны 216–218, 250
хлорные каналы 58, 101
хлоротоксин 110–112, 115, 116, 475
хувентотоксины 126

Ц

цекропин 197
цефалотоксины 74
циклонеосамандарон 328
цинобуфагин 305, 307, 308
цинобуфотоксин 305
ципринидин 284
цистиновый узел 123, 130, 153, 160
цитарабин 34
цитоинсектотоксины 148, 152, 153
цитолитики 123, 196
цитотоксины 17, 48, 53, 61, 117, 157, 228, 367, 369, 373, 374, 383, 384, 389–391, 393, 474, 477

Э
экарин 435, 436
эквинотоксин 46–48
экзопептидаза 366
энгидротоксины 398
эндорфины 389, 427
эпибатидин 296, 297
эпидоксистирол 83
эпилахнен 212, 213
эптатетрин 291
эрабутоксины 395–398
эскулентин 319

Я
якобин 227
яколин 227

А
Австралийская скорпена 262
Актиния
– метридиум 48
– обыкновенная 45
– теалия 47
– уртицина 49
Аммофила песчаная 176
Амфибии 16–23, 26, 135, 155, 207, 216, 225, 240, 250, 255, 293, 295–297, 299, 304, 305, 304, 313–315, 317–320, 323–325, 327, 330, 331, 354, 428, 430, 444, 456, 458, 466, 477, 478
Амфисбены 354, 355
Амфитретус пелагический 72
Андрена 193
Аргазиды 162, 164
Аргонавт крупный 72
Армянский шмель 27
Аскалаф 243
Аспид аризонский 371
Ауха, или китайский ерш 274

Б
Бабочки 219, 222, 224–228, 481
Барракуда 276
Барсук американский 462
Батиполипус пупырчатый 72
Безногие 295, 465
Белостомастиды 234
Белый амур 283
Белянки 220
Бесхвостые 295, 297, 299, 312, 320, 324, 458
Богар 275
Божьи коровки 206, 207, 210–214
Бойга индийская 370, 442, 443, 454
Большая синица 211
Большой морской дракон 258, 262
Бородавчатка 68, 258, 261, 262, 271
Бракониды 169–173, 175
Бумажная оса 168, 183, 184
Бумсланг 358, 454, 456–458, 474
Бурый скалозуб 277
Бутоиды 96, 102

В
Варан комодский 465, 468, 469, 471, 472
– короткохвостый 465
– серый 353, 467–470, 472, 475, 477, 480
Верблюдки 171
Водяной уж 370. 444, 445, 460
Вонючка обыкновенная 462
Восточная желтожилетная оса 168
Восточный обычный шмель 168

Г
Гадюка
– армянская степная 370, 416, 417, 429
– армянская, или гадюка Радде 370, 420
– африканская землягая 358, 430, 431
– бирманская358, 401, 402
– великолепная (реликтовая) 370, 417, 418
– восточная степная, или гадюка Ренара 370, 410, 413, 429, 481
– Даревского 370, 416, 418
– Динника 27, 370, 407, 408, 410, 417
– жабья 401, 402
– закавказская носатая 27, 343, 370, 419
– западная степная 342, 370, 414, 415
– Казнакова, или кавказская гадюка 27, 343, 370, 405, 407–409
– Лотиева 370, 410, 429
– Никольского, или лесостепная гадюка 27, 370, 405, 411, 412, 429, 430
– обыкновенная 328, 340, 341, 363, 364, 369, 405–407, 411, 412, 429, 430, 437
– Орлова 370, 412
– сахалинская 370, 405, 416
– малоазиатская 27, 343, 419
Галикт 193
Геликониды 219, 220
Гигантские водяные клопы 234–236
Гладыш обыкновенный 236, 237
Гладыш Ройтера 236

Глазчатый хвостокол 263
Глицера 65–68
Головоногие 71–75, 478
Голотурия кукумария 76, 89
Гранэледоне северотихоокеанский 72
Гребневики 37
Грибные комары 229
Гримпотеутис парящий 72
Групер 276
Губка
– карибская 32
– огненная 32
– пробковая 33
– чесночная 32
Губоногие 243, 244, 246
Гюрза, или левантская гадюка 369, 404, 429

Д

Дальневосточный хвостокол, или гигантский хвостокол 266
Двукрылые 166, 169, 171, 228–230, 314
Двупарноногие 243, 245, 249
Диамфидии 206
Длинноусая султанка 275
Дубовый походный шелкопряд 166, 222

Е

Еж обыкновенный 462
Еж настоящий сердцевидный 78
Ерш-носарь, или донской ерш 274

Ж

Жаба
– дальневосточная 298, 301, 302
– зеленая 298, 299, 304, 310, 333, 478
– кавказская 27, 28, 299, 300
– камышовая 27, 298–300
– колорадская 305
– монгольская 298, 302, 334
– обыкновенная, или серая 298, 299, 301, 302, 332
– Певцова 303
– повитуха 298, 312, 317
– пуштунская 303
– среднеазиатская 303
– Эйхвальда 303
Жабун 260, 261
Жабы-рыбы 258
Жалоносные перепончатокрылые 20, 175, 186, 190
Жерлянка
– большая 313
– гуансийская 313
– дальневосточная 313, 316, 335
– желтобрюхая 312, 315
– краснобрюхая 312, 314, 318, 335
– личуаньская 313
– хубейская 313, 319
Жесткокрылые 70, 166, 205, 207, 214, 247
Жужелицы 142, 206, 216
Жуки
– бомбардиры 23, 206, 218, 219
– вертячки 217
– долгоносики 206, 229
– коровки 206, 207, 210–214
– листоеды 206, 214
– майки 206
– нарывники 206, 207, 209, 210
– педерусы 206, 207
– плавунцы 206, 217
– пластинчатоусые 206
– скакуны 216, 229
– тигры 216, 348
– усачи 206
– хищники 206
– шпанки 206, 207, 209

З

Заднебороздчатые 357, 361, 442, 452, 455, 458
Звездочет, или морская корова 258, 275
Златогузка 220–222
Змеи
– аспидовые 358, 369, 371, 372, 374, 403
– морские 357–359, 369, 371, 393–395, 400
– ужеобразные 357, 358, 370, 439, 441, 442, 444, 448, 454, 455, 474
– ямкоголовые 358, 371, 401, 402, 422, 426, 428, 432, 439, 474, 477
Змея австралийская смертельная 371, 373
Змея кавказская кошачья 27, 370, 446
Змея подвязочная 359

И

Изменчивый шмель 27
Иглобрюхие 275, 276
Иглокожие 31, 63, 75–77, 83, 84, 88, 93, 94, 262, 330

К

Кавказская крестовка 27
Кальмары 27, 107, 373
Каракатицы 71–74
Каракурт 20, 22, 26, 118, 119, 122, 123, 132–135, 137, 138, 143, 147, 176, 479
Каранкс 276
Карповые 275, 282, 283
Катран 256, 260
Керчак европейский 273, 274
Кивсяки 243, 245, 249, 250, 325
Кишечнополостные 31, 37, 38, 40, 51, 55, 330
Клещ собачий 162
Клопы 234
Клоп-наземник 215
Клоп-редувий 239, 240
Клопы-убийцы 240
Клювоголовые 354
Кобра
– индийская 371
– королевская 362, 371, 385
– ошейниковая 372, 373
– плюющая 371, 374
– среднеазиатская 338, 369, 371, 372, 374, 379, 384–390, 392, 393, 479
– черно-белая 372
– черношейная 372
Кокон пряд сибирский 223
Кокцинелиды 211
Колючая акула 257
Костянки 243
Краб острорылый 33
Краброниды 176
Крайт южнокитайский многополосый 381
Красные муравьи-жнецы 168
Красный морской карась 275
Красный огненный муравей 186
Крокодилы 233, 354, 472
Круглоротые 27, 255, 289, 290. 293
Круглошовные мухи 229
Крылатка 258, 261, 262
Крыса серая 462
Ктыри 229, 230
Кузовковые 275

Л

Ластохвост лусонский 394
Ластохвосты 393, 394
Листоед амброзиевый полосатый 214
Листоед зверобойный 214
Лутиан 276
Люмбринерис 68

М

Макрель 276
Малый морской дракон 262
Мамба черная 371
Мангусты 457, 461, 462
Манта 263
Мантиспа обыкновенная 241
Маринка
– балхашская 282
– илийская 282
– обыкновенная 282
– щуковидная 282
Мата-хари 275
Мбу 276
Мегахила 192, 193
Медведица-кайя 224, 226, 227
Медведицы 224, 227, 228
Медуза
– золотая 37
– корнерот 43
– крестовичок 40–42
– лунная 37
– цианея волосистая 37, 42
Миксина пиявкоротая 291
Миксины 289, 291
Минога
– каспийская 27
– морская 27
– речная 292
– украинская 27
Мирмекофильная муха-горбатка 229
Многоножки 243
Многосвязы 249
Морская корова (см. Звездочет)
Морская лисица, или колючий скат 266
Морская мышь-лира 274, 275
Морские

– дракончики, или рыбы-змейки 258, 261, 267, 268
– звезды 75–77, 83–87, 89, 93, 94, 478
Морской еж стронгилоцентротус 78
Морской ерш, или скорпена 270
Морской кот 265
Морской огурец 88
Морской окунь золотистый 272
Муравьи 26, 68, 171, 239, 242, 321
Муравьиный лев 241, 243
Мурена 275, 276
Муха домашняя 135, 149, 173, 215
Мухоловки 243
Мышь карманчиковая 462
Мышь щетинистая 462

Н

Наездник рогохвост большой 171
Наездники 133, 134, 166–169, 172, 173, 176, 184
Наездники-ихневмониды 168, 170
Насекомые 16, 25, 57, 71, 97, 101, 159, 166, 168, 169, 171, 175, 192, 203, 205, 210, 219, 228, 233, 236, 238, 241, 315, 479
Наутилус 72
Нематоды 213, 216
Немеритны 53, 58, 330, 481
Немертина гигантская 60
Немертины вооруженные 53, 55, 56
Немертины невооруженные 53, 55, 56
Непарный шелкопряд 223
Нереис знаменосец 63
Новокрылые насекомые 241

О

Огневка инжирная 173
Огневка кукурузная 173
Огневка мельничная 173
Огневка пчелиная 173
Окунеобразные 258, 267, 274, 275
Опистотеутис калифорнийский 72
Опоссум виргинский 462
Осман голый 283
Осман пятнистый чешуйчатый 283
Осман редкочешуйчатый 283
Осмия 193
Осы
– калигуры 176
– немки (бархатные муравьи) 184
– общественные (бумажные) 183, 184
– песочные 175
– роющие 175, 176, 183
– складчатокрылые 183
– цветочные 183
Осьминог
– гигантский 72, 73
– Дофлейна 72
– мраморный 72
– песчаный 72
Офиуры 75, 77, 93, 94
Оцитое бугорчатый 72

П

Пальпара 243
Паразитиформные клещи 95, 161
Парусники 220
Паук аргиопа 140
Паук крестовик обыкновенный 139
Паук отшельник 119, 147
Пауки
– аранеоморфные 118, 119, 127, 139, 142, 149, 151
– бокоходы 159
– волки 118, 142
– воронковые 127, 128
– коричневые вдовы 133
– красные вдовы 133
– кругопряды 118, 123, 139
– мигаломорфные 118
– муравьеды 151
– погребные 150
– птицееды 118
– рыси 154, 155
– скакуны 118
– стеатода 138, 139
– сумочные 146, 147
– тенетники 118, 132
– черные вдовы 126, 132, 134, 139
– членистобрюхие 118
– эрезиды 149
Паукообразные 20, 23, 95, 101, 118, 139, 161, 247
Пауроподы 243
Пеламида двуцветная 369, 394, 395, 398–400

Перепончатокрылые 22, 24, 166, 168, 170–172, 175, 183, 192, 193, 203, 204, 302
Песочная змея, или зериг 370, 453
Пилильщики 171
Плоские ежи 77–79
Плоскохвосты 393, 397
Полихеты 56, 57, 63, 65, 68, 69, 330
Полоз краснополосый 370, 448, 461
Полоз разноцветный 359, 370, 447, 448, 454, 460
Полоз эскулапов 350, 370, 449, 454
Полосатый тунец, или скипджек 275
Полужесткокрылые 166, 217, 233, 234, 238, 479
Походные шелкопряды 222
Пресноводный скат 263
Пробковая губка 32
Пчела медоносная 166, 173, 176, 178, 186, 192–194, 203, 479
Пчела-подалирий 193
Пчелиный волк 176
Пчелы
– длинноязычковые 192
– настоящие 192
– плотники 192
Пятнистая оса 168

Р

Рак-отшельник 33, 45, 46
Редувий Федченко 238
Редувий Христофа 238
Редчайший шмель 27
Рептилии 354
Речные скаты 261, 263
Ручейники 171
Рыба-попугай 276
Рыба-хирург 276
Рыбы
– костистые 258, 260
– костные 256, 258, 267
– лопастеперые 258
– лучеперые 258, 267, 273, 282
– хрящевые 256, 257
Рыбы-собаки, или рыбы-шары 276

С

Саламандра кавказская 27, 325, 337
Саламандра обыкновенная 325
Саламандровые 324
Саранча 173, 175, 178–181, 225, 227, 230, 430, 431
Сельдь-тупорылка 275
Серебристый иглобрюх 276
Сериола 276
Серый морской еж 78
Сетчатокрылые 171, 241, 241
Симфилы 243
Скат-хвостокол 263, 265
Сколопендра крымская 246
Сколопендры 243, 247
Скорпена австралийская 262
Скорпена малая 270
Скорпеновые 255, 261, 269, 272
Скорпенообразные 258, 269, 273
Степной шмель 27
Скорпион
– итальянский 97
– крымский 96
– менгрельский 96
– пестрый 96, 97, 110, 476, 479
– толостохвостый 97
– черный 97
Слепень полуденный 231
Слепни 228, 230–233
Слизневидка 220
Совка хлопковая 113, 240
Сомообразные 258
Соня садовая 462
Сосновый походный шелкопряд 222
Стафилиниды 206
Стебельчатобрюхие 167, 168, 175, 192
Стихеевые 284
Стихей Григорьева 284
Стрекающие 37, 40, 43
Стрела-змея 370, 453, 460
Сфекоидные осы 175

Т

Тайпан 362, 369, 371, 373
Тарантул южнорусский 142
Тихоокеанский клювач 272
Тли 169, 213
Трахейнодышащие 166
Трепанг 89
Тулупчатый шмель 27
Тритон
– гребенчатый 324, 326, 330

– калифорнийский 18, 280, 324

У
Угорь морской 25
Угорь пресноводный (речной) 25
Угреобразные 285
Угрехвостый сом 262
Уж тигровый 370, 443, 444, 458, 459
Урания ночная 220
Усач обыкновенный, или марена 282

Ф
Фахак 276
Филант 176–189, 181, 183
Фугу 13, 19, 275–279, 281, 284, 293

Х
Хабу 24, 457, 459, 462, 463
Хактоиды 96
Халифрон атлантический 72
Хвостатые 295, 324, 325
Хвостоколообразные 262
Хвостокол обыкновенный 265
Хелицеровые 95, 119
Хищнец
– грязный 238
– домашний 238
– среднеазиатский 238
Храмули 282–284

Ч
Черепахи 32, 233, 238, 354
Чесночница
– иберийская 320
– марокканская 321
– обыкновенная 321, 322, 336, 477
– сирийская 27, 321, 322, 323
Чешуекрылые 70, 166, 169, 171, 173, 219–224, 228, 247
Чешуйчатые 354, 355, 464, 465
Членистоногие 24, 57, 95, 96, 113, 118, 119, 132, 144, 149, 156, 166, 176, 226, 241, 243, 246, 296, 323, 428, 430, 431, 477
Членистохоботные 233

Ш
Шершень восточный 184, 185, 475
Шершень гигантский 190
Шершень среднеазиатский 186
Шмели 26
Шмель Черского 27

Щ
Щитомордник
– восточный 345
– обыкновенный 344, 370, 423, 424, 429, 435
– средний 370, 424, 429
– уссурийский 370, 425, 426

Э
Эфа среднеазиатская 24, 370, 421

Ю
Южная желтожилетная оса 168
Южный походный шелкопряд 222

Я
Ящерицы 24, 97, 149, 162, 328, 354, 355, 373, 430, 446, 447, 451, 452, 458, 464–469, 473
Ящеричная змея 351, 370, 451

A
Acanthophis antarcticus 371, 373
Acari 161
Acheta domesticus 215
Actinia equina 45
Actiniaria 45, 47–49
Actinopterygii 258, 267
Actinopyga agassiz 91
Aculeata 175
Adalia bipunctata 211
Agelena orientalis 130
Agelenidae 124, 127, 128
Agelenopsis aperta 124, 126, 128
Agkistrodon blomhoffi 386, 459
Agkistrodon halys halys 435
Agkistrodon piscivorus 362, 385
Agkistrodon rhodostoma 436
Aglyphodonta 356
Agnatha 290
Alcides agathyrsus 220
Allomerus decemarticulatus 239
Alytidae 312
Amaurobius sp. 127
Amblyomma hebraeum 165
Ammophila sabulosa 176
Amphibia 27, 295, 324, 477, 482
Amphiporus anguiatus 57
Amphiporus lactifloreus 55
Amphisbaenia 355
Amphitretus pelagicus 72
Anamnia 255
Andrena hattorfiana 193
Androctonus australis 99, 103, 104, 112, 485
Androctonus crassicauda 97, 99
Androctonus melanophysa 98
Anguilla anguilla 285
Anguilliformes 285
Anoxia pilosa 243
Anthophila 175
Anthophoridae 192
Anthozoa 39, 45, 47–49
Anura 295, 297, 312, 320
Apanteles carpatus 169, 170
Apheloria virginiensis corrugate 251
Apidae 192, 203
Apis 192
Apis cerana 197
Apis dorsata 197
Apis florea 197
Apis mellifera 167, 168, 192, 193, 197, 199, 203. 479
Apocrita 167, 168, 175
Apoda 295
Apoica pallens 167
Apoidea 167, 175, 192
Apostichopus japonicus 76
Arachnida 95, 118, 161
Araneae 118
Aranei 95, 118, 477
Araneidae 118, 123, 139
Araneomorphae 118, 151, 482
Araneus diadematus 139
Araneus ventricosus 125
Arctia caja 224–226, 489
Arctiidae 224, 227, 487, 489, 491
Argasidae 162, 163
Argiope lobata 126, 140
Argonauta argo 72
Arothron stellatus 276
Arthropoda 95, 166
Ascalaphidae 243
Asilidae 229
Asterias amurensis 76, 85
Asterias forbesi 86
Asterias rubens 84
Asteroidea 76, 83
Asteropsis carinifera 87
Atanycolus 170
Atelopus 281, 297
Atrax 118
Atrax robustus 119, 120, 126, 127
Attractaspis engaddensis 457
Atylotus 232, 233
Auchenorrhyncha 176
Aurelia sp. 37
Avicularia 118
Avicularia metallica 127
Azemiopinae 401
Azemiops feae 358, 368, 402, 487
Anopla 60

B

Babylonia japonica 281
Bagheera kiplingi 118
Barbourula 312
Barbus barbus 282
Bathypolus salebrosus 72
Batoidea 262
Batrachochytrium dendrobatidis 296
Batrachoididae 258, 260, 293
Belgica antarctica 228
Belostomatidae 234
Bitis arietans 362, 430
Bitis gabonica 357
Blaps 206
Boiga blandingi 456, 458
Boiga dendrophila 456, 458, 488
Boiga irregulari 456–458
Boiga trigonata 347, 370, 442, 443, 454
Bombina 312, 320
Bombina microdeladigitora 313, 319, 486
Bombina pachypus 312
Bombina variegata 315, 319, 490
Bombina bombina 312, 314, 317, 319, 335
Bombina fortinuptialis 313
Bombina lichuanensis 313
Bombina maxima 313, 319
Bombina orientalis 313, 316, 319, 335
Bombinatoridae 297, 313
Bombus armeniacus 27
Bombus czerskii 27
Bombus distinguendus 193
Bombus fragrans 27
Bombus impatiens 167, 168
Bombus mastrucatus 27
Bombus proteus 27
Bombus terrestris 204, 205
Bombus unicus 27
Boophilus decoloratus 165
Boophilus microplus 165
Bothriuridae 96
Bothrops atrox 362. 436
Bothrops moojeni 436
Brachinus 218
Brachycephalus 297
Brachycera 229
Brachypelma albopilosum 127
Bracon (Glabrobracon) anthracinis 173
Bracon (Rostobracon) urinator 173
Bracon hebetor 169, 170
Braconidae 169, 170, 171, 488
Braconinae 169
Bufo alvarius 305
Bufo bufo 298, 299, 301, 307, 332
Bufo calamita 27, 299
Bufo eichwaldi 298, 303
Bufo formosus 307
Bufo gargarizans 298, 301, 307, 308
Bufo marinus 305, 307
Bufo mauritanicus 307
Bufo oblongus 303
Bufo paracnemis 307
Bufo pewzowi 303
Bufo pseudoraddei 303
Bufo raddei 302, 334
Bufo regularis 307
Bufo verrucosissimus 27, 298, 299, 300
Bufo viridis 298, 299, 307, 333, 478
Bufonidae 297
Bungarus caeruleus 362
Bungarus candidus 368, 375, 379, 487,490
Bungarus multicinctus 58, 369, 375, 378, 381
Buthidae 96, 99, 107, 108
Buthus 96, 101
Buthus tamulus 107
Buzonium crassipes 250

C

Caenorhabditis elegans 213
Callimorpha 224
Calliphora 225
Calyx 35
Cambarellus cambarellus 249
Candida glabrata 35
Carabidae 206, 216
Caraboctonidae 108
Carausius morosus 215
Carcharhinus limbatus 257
Carcharodon carcharias 257
Caudata 295, 297, 324
Causinae 401, 402
Centruroides noxius 107
Cerambycidae 206, 207
Cerebratulus lacteus 482
Cerebratulus signatus 60
Ceroplatus 229
Certallum ebulinum 207, 209
Chactidae 96, 99, 108

Charonia saulinae 281
Cheiracanthium punctorium 120, 147, 148, 490
Cheiracanthium inclusum 147
Cheiracanthium japonicum 147, 148
Chelicerata 95
Chilopoda 243, 246, 490
Chondrichthyes 256
Chondrilla nucula 32
Chrysolina geminate 214
Chrysolina quadrigemina 214
Chrysomelidae 206, 207, 214
Chrysoperla carnea 211
Chrysophtharta amoena 216
Chrysophtharta variicolik 216
Chrysops 232
Clelia clelia 462
Clubiona sp. 149
Clubionidae 118, 147, 149
Clupanodon thrissa 275
Cnidaria 37, 482
Coccinella septempunctata 211
Coccinellidae 210, 488
Coelenterata 37
Coleoptera 166, 169, 170, 205, 215, 488
Collyria 171
Colubridae 357, 379, 386, 438, 441, 451, 454, 477, 478, 482
Conger conger 285
Cottidae 273
Crabronidae 175, 176
Crocodilia 354
Crotalinae 379, 386, 401, 402, 422, 434, 438, 439
Crotalus adamanteus 362
Crotalus atrox 362, 462
Crotalus durissus terrificus 369, 461
Crotalus scutulatus 362
Cryptoheilus annulatus 176
Cryptops iheringi 247
Ctenidae 118, 124, 127
Ctenopelmatinae 171
Ctenopharyngodon idella 283
Ctenophora 37
Ctenoplectridae 192
Ctenus 118
Cucumaria japonica 76
Cupiennius salei 124, 127
Curculionidae 206
Cyanea arctica 37
Cyanea capillata 37, 42, 43, 490
Cybister 217
Cyclostomata 289
Cyprinidae 275, 282, 283, 293
Cephalopoda 71
Cucumaria fraundatrix 93

D

Danaus plexippus 215
Dasyatidae 265, 266
Dasyatiformes 259, 262
Dasyatis akajei 266
Dasyatis aspera 257
Dasyatis pastinaca 265
Dasyatis sabina 259
Dasymutilla klugii 167, 168
Dendroaspis angusticeps 362, 366
Dendroaspis polylepis 371
Dendrolimus sibiricus 223
Dendrophryniscus 297
Dinocampus coccinellae 169
Dinoponera gigantea 167
Diplazontinae 171
Diplonychus major 234
Diplopoda 243, 249, 483
Dipoena 132
Diptera 166, 169, 228
Diptychus dybowskii 283
Diptychus maculatus 283
Diptychus sewerzowi 283
Discoglossus 312
Dismorphia astynome 220
Dispholidus typus 454, 456, 457
Distolasterias nipon 86, 87
Dolichovespula maculata 167, 168
Doryctinae 169, 170
Dromiidae 33
Dryadophis bifossatus 458
Dytiscidae 206
Dytiscus 206, 217

E

Echinarachnius parma 78
Echinocardium cordatum 78
Echinodermata 75, 76
Echinus esculentus 78
Echis multisquamatus 370, 421, 435
Echis carinatus 346, 362, 429, 436

Echis carinatus sochureki 430
Echis coloratus 430
Echis occelatus 430
Echis pyramidum leakeyi 430, 431
Eciton burehelli 167
Ectaiomma tuberculatum 167
Ectatomma quadridens 167
Efferia albibarbis 229
Elapidae 366, 369, 371, 373, 386, 393, 438, 439
Elapinae 357, 371, 379, 386
Elasmobranchii 256, 262
Empicoris culiciformis 238
Engraulis japonicus 275
Enhydrina schistosa 362, 395, 400, 483
Enhydris bocourti 456
Enhydris chinensis 456
Enteroctopus (Octopus) dofleini 72–74
Ephestia figulilella 173
Ephestia kuehniella 173
Epicauta 206
Epilachna chrysomelina 207, 212
Epilachna paenulata 211
Epilachna varivestis 212, 213
Eptatretus stoutii 291
Eresidae 118, 149
Eresoidea 149
Eresus cinnaberinus 150
Eresus kollari 149
Eresus niger 118, 150
Eretmochelys 32
Ethmostigmus rubripes 244
Eumenidae 183
Eumeninae 183
Eumetazoa 37
Euparagiinae 183
Eupentacta fraudatrix 93
Euproctis 220, 222, 224
Euproctis chrysorrhoea 222, 224
Euproctis subflava 224
Euroleon 243
Euryplatea nanaknihali 229
Euryurus leaehii 251
Euscorpius 96
Euscorpius italicus 97, 99
Euscorpius mingrelicus 96
Euscorpius tauricus 96
Enopla 55
Echinoidea 76, 77

F

Formica exsectoides 211
Formica obscuripes 250
Formicoidea 167
Fugu niphobles 277
Fugu poecilonotum 277
Fugu ocellatus obscurum 277

G

Galleria mellonella 136, 173, 215
Gallionymidae 274
Gallionymus lyra 274
Gastrophysa polygoni 207
Gibbula umbilicalis 281
Glomerida 250
Glomeris marginata 250
Gloydius halys 344, 370, 423, 424, 429
Gloydius intermedius 370, 424, 425, 429
Gloydius ussuriensis 370, 425, 426
Glycera convoluta 65, 66, 487
Glycera dibranchiata 67
Glycera fallax 67
Glycera tesselata 64
Glycera tridactyla 67
Gobiodon 281
Gonionemus vertens 40, 42
Goniotropis nicaraguensis 219
Gonyaulax sp. 19
Gorytini 176
Grammostola rosea 126
Graneledone boreopacifica 72
Gripoteuthis albatrossi 72
Gryllodes supplicans 136
Gymnocephalus acerinus 274
Gymnophiona 295
Gyrinidae 217

H

Hadogenes troglodytes 97
Hadrurus gertschi 108
Haematopota 232, 233
Halictidae 186
Halictus sexcintus 193
Haliphron atlanticus 72
Hamataliwa 154
Hapalochlaena maculosa 74, 281
Haplopelma schmidti 126
Harmonia axyridis 211, 213, 488
Helicoverpa armigera 240

Hemachatus haemachatus 372, 373
Hemiptera 166, 170, 176, 228, 233, 242, 483, 484, 489
Hemiscorpiidae 108
Hemorrhois (Coluber) ravergieri 359, 370, 447, 448, 454, 460
Heptranchias perlo 257
Heriaeus 159
Heriaeus melloteei 159–161, 479, 482
Heterodon platirhinos 457
Heteropoda venatotia 126
Heterorhabditis marelatus 216
Hexanchus griseus 257
Hippodamia convergens 212
Holocephali 256
Holothuria vagabunda 91
Holotrichius innes240
Homo sapiens 36, 462
Homolopsis buccata 456
Hyalomma 163
Hybomitra 232, 233
Hybomitra bimaculata 231
Hydrophiinae 357, 369, 371, 379, 393
Hydrophis (Pelamis) platurus 369, 395, 398, 399, 400, 401, 487, 490, 491
Hydrophis semperi 394
Hydrophys cyanocinctus 395
Hydrozoa 40, 475
Hymenoptera 166, 167, 172, 488, 489
Hypsiglena torquata taana 457
Holothuroidea 88

I

Ichneumoninae 171
Ichneumonoidea 167, 168
Ilybius fenestratus 217
Insecta 27, 166
Isometrinae 96
Ixodes 162
Ixodes holocyclus 162, 164, 165
Ixodes ricinus 162, 163
Ixodidae 162

J

Japetella diaphana 72
Julida 243, 250, 483

K

Katsuwonus pelamis 275
Krombeinictus nordenae 176
Kukulcania sp. 127

L

Lacertilia 464
Lachesana tarabaevi 148, 152–154, 476, 480
Lachesis muta 362
Lagocephalus 276
Lagocephalus sceleratus 276
Lampetra fluviatilis 292
Lamprophiidae 370, 451, 454
Lapemis hardwickii 395
Lasiopogon 229
Laticauda semifasciata 386, 395–397, 459
Latrodectus bishopi 133
Latrodectus geometricus 132, 133
Latrodectus hesperus 127, 133
Latrodectus mactans tredecimguttatus 133
Latrodectus variolus 133
Leiurus quinquestriatus 99, 107, 112, 113
Lepidóptera 166, 219
Leptinotarsa haldemani 216
Leptinotarsa decemlineata 70, 207, 214, 215, 226
Lethocerus cordofanus 235
Lethocerus delpontei 235, 236
Lethocerus deyrolli 234
Lethrinus miniatus 275
Lineus longissimus 53, 60
Linyphiidae 139
Liphistiomorphae 118
Lissamphibia 295
Lissodendoryx isodictyalis 32
Lithobius 243
Lithobius forficatus 244
Locusta migratoria 173, 230
Loxosceles 118
Loxosceles arizonica 119
Loxosceles deserta 127
Lumbrineris heteropoda 68
Lutianus bohar 275
Lycosa raptoria 143
Lycosa singoriensis 118, 119, 142, 144–146, 247, 486, 491
Lycosa tarantula 143
Lycosidae 118, 127, 142
Lymantria dispar 223
Lytta 206, 209
Lytta menetriesi 207

M

Macrocera 229
Macrovipera lebetina 339, 369, 404, 429, 478
Macrovipera lebetina chernovi 405
Macrovipera lebetina obtuse 405
Macrovipera lebetina turanica 405, 436
Macrovipera mauritanica 404
Macrovipera schweizeri 404
Malachius bipustulatus 207
Malpolon monspessulanus 351, 370, 451, 457
Manta birostris 263
Mantispa styriaca 242
Mantispidae 242
Marthasterias glacialis 86
Masaridae 183
Masarinae 183
Mastigias papua 37
Mastophora 118
Megabombus pennsylvanicus 204, 481
Megacephala carolina 216
Megacephala virginica 216
Megachile pluto 175
Megachile sericans 193
Megachilidae 192
Megalopyge opercularis 220, 221, 224
Megalopyge urens 222, 224
Megarhyssa 170
Megascolia flavirons 189
Megophryinae 320
Melanophryniscus 297
Meloidae 206, 209
Melyridae 207
Mertensiella caucasica 27, 325, 337
Mesobuthus eupeus 96, 97, 99, 104, 105, 109, 110, 112, 113, 478
Mesocentrotus nudus 78
Mesothelae 118
Metridium senile 48, 49, 486
Microbracon (Habrobracon) 170, 172
Microbracon hebetor 174, 488
Micruroides euryxanthus 371
Micrurus fulvius 362
Micrurus nigrocinctus 366
Misumena 159
Misumena vatia 159
Misumenops trucuspidatus 211
Miturgidae 146, 147
Monacanthidae 32
Monodonta lineata 281
Montivipera raddei 370, 420, 421, 429
Muraenidae 275
Musca domestica 136, 173, 215
Mycetophilidae 229
Mygalomorphae 118, 482
Mylabris 206, 209
Mylabris calida 207
Myliobatiformes 262
Myoxocephalus 273
Myoxocephalus scorpius 273
Myriapoda 243
Myrmecia 249
Myrmecia pyriformis 167
Myrmeleon formicarius 242
Myrmeleontidae 242
Myrmica ruginodis 167
Myrmicinae 239
Myrrha octodecimguttata 212
Myxini 291
Meloë 206

N

Naja haje 386
Naja kaouthia 377, 379, 386
Naja mossambica 386
Naja n. atra 369, 386
Naja naja 362, 371
Naja nigricollis 366, 374
Naja nivea 386
Naja oxiana 18, 338, 369, 374, 375, 385, 386, 388, 391, 392, 393, 476
Naja siamensis 372, 375, 378
Naja sputatrix 371
Natrix tessellata 370, 444, 460
Nauphaeta cinerea 113, 248
Nemertini 53
Nemopilema nomurai 44
Neoptera 241
Nepa cinerea 240
Nephila clavata 125, 126
Nephila maculate 125
Nepidae 240
Nereis pelagica 65
Nereis vexillosa 63
Neuroptera 228, 241
Nomadinae 192
Notechis scutatus 362, 369, 395

Nothestes robusta 262
Notonecta 236
Notonecta glauca 236
Notonecta reuteri 236
Notonectidae 236
Notophthalmus viridescens 280
Nygmia chrysorrhoea 221
Nygmia phaeorrhoea 221
Nyssonini 176

O

Oceanapia incrustata 35
Octopus cf. yendoi 72
Octopus conispadiceus 72
Ocythoe tuberculate 72
Olindiasidae 40
Olios sp. 127
Ommatoiulus rutilans 245
Oncopeltus fasciatus 215
Onomeris sinuate 250
Ophiophagus hannah 385
Opisthoglypha 357, 358
Opisthoteuthis californiana 72
Oregonia gracilis 33
Ornithodorus avignyi 165
Ornithoptera 219
Orthocentrinae 171
Orthochirus scrobiculosus 97, 99, 109, 110, 478, 484, 487
Orthomorpha coarctata 251
Orthoptera 215
Oryctes nasicornis 189
Osmias pinulosa 193
Osteichthyes 256, 258
Ostraciontidae 275
Ostracodermi 289
Ostrinia nubialis 173, 215
Otostigmus pradoi 247
Oxyopes 154, 156, 477, 490
Oxyopes lineatus 155, 156
Oxyopes takobius 155, 156, 490
Oxyopidae 154, 477
Oxyuranus scutellatus 19, 362, 368, 369, 371
Octopus vulgaris 74, 482

P

Pachyiulus ietidissimus 249
Pachyiulus krivolutskyi 483
Pagellus erythrinus 275
Palpares libelluloides 243
Palythoa sp. 19
Papilio agestor 220
Papilio bachus 220
Papilio laglaizei 220
Papilio zagreus 220
Paranemertes peregrina 56, 306
Paraponera clavata 167, 186
Parasa consocia 220, 223, 224, 485
Parasitiformes 95, 161
Paratica sita 220
Paravespula annularis 189
Paravespula exalamans 189
Paravespula flavopilosa 167
Paravespula fuscatus 189
Paravespula germanica 167
Paravespula maculifrons 167, 168
Paravespula vulgaris 187
Paropsis atomaria 216
Parupeneus chryserydros 275
Parus caeruleus 211
Parus major 211
Patiria pectinifera 86, 87
Pauropoda 243
Pelamis platura 369, 394, 395, 398–401, 487, 490, 491
Pelobates cultripes 320, 322
Pelobates fuscus 321–323, 336, 477, 486
Pelobates syriacus 321, 322
Pelobates varaldii 321
Pelobatidae 297, 320, 477
Pelobatinae 320
Pelodytes caucasicus 27
Pemphredoninae 176
Pepsis femoratus 176
Percichthyidae 274
Percidae 274
Perciformes 258, 267, 274, 275
Periplaneta americana 68, 113, 136, 215, 239
Petromyzon mariae 27
Petromyzon marinus 27
Petromyzontida 291
Peucetia viridans 155
Phidippus johnsonii 127
Philanthus triangulum 176, 178, 488
Philodryas olfersii 456, 457
Philonicus dorsiger 230

Phoneutria nigriventer 126, 146
Phoridae 229
Phormia regina 215, 355
Photinus 311
Photuris 311
Phyllomedusa sauvagii 155
Phylodryas olfersii 458
Phylomedusa 297
Phymatodes testaceus 209
Pisces 255
Planipennia 241
Platyceps (Coluber) rhodorachis 370, 448, 461
Platymeris rhadamantus 239
Platyura 229
Plectreurys tristis 127
Plethodontidae 324
Pleurobranchaea maculata 89, 281
Ploearia domestica 238
Pneumodesmus newmani 243
Podalirius quadrifasciata 193
Podisus 233
Pogona barbata 470
Pogonomyrmex badius 167
Pogonomyrmex barbatus 167
Pogonomyrmex comanche 167
Pogonomyrmex rugosus 167, 168
Polistes infuscatus 167
Polistes comanche havajo 168
Polistinae 183
Polybia chrysothorax 167
Polychaeta 63, 476, 481
Polydesmida 250
Polydesmus c. collaris 251
Polydesmus vicinus 251
Polyzoniida 250
Pomacanthidae 32
Pompilidae 176
Pompilus ciliatus 176
Porifera 31
Procambarus cubensis 136
Proteroglypha 357, 358
Psammophis llneolatus 370
Psammophis schokari 351, 370, 453
Pseudechis australis 386
Pseudechis colletti 366
Pseudechis porphyriacus 386
Pseudoliparis amblystomopsis 269
Pseudomonas aeruginosa 208
Pterinochilus 118
Pterois 258, 260, 261
Pterois antennata 258
Pterois volitans 261, 262, 482
Ptilocnemus lemur 239

R

Radiata 37
Raja clavata 266
Rajidae 266
Reduviidae 238, 483, 489
Reduvius christophi 238
Reduvius fedtschenkianus 238
Reduvius personatus 238
Reptilia 27, 354, 355. 475
Rhabdophis s. subminiatus 465
Rhabdophis tigrina 370, 443, 444
Rhaphigaster 233
Rhinocrinus salvo 249
Rhizochalina incrustata 35
Rhizostoma pulmo 43, 45, 482, 488
Rhizostomea 43
Rhopilema asamushi 52
Rhynchocephalia 354
Rhynocoris fuscipes 240
Rhynocoris marginatus 240, 485, 489
Rhyssa persuasoria 171
Rossiulus kessleri 249

S

Salamandra salamandra 325, 329, 487
Salamandridae 324, 328
Salticidae 118, 127, 139
Sarcophaga carnaria 148, 152, 159
Sarcopterygii 258
Sauria 355, 464
Scaphechinus griseus 78
Scaphechinus mirabilis 78
Scarabaeidae 206
Schizothorax argentatus 275, 282
Schizothorax esocinus 282
Schizothorax intermedius 282
Schizothorax pseudaksaiensis 282
Sciomyzidae 229
Scolopendra 243
Scolopendra angulata 246, 247

Scolopendra aral caspian 246
Scolopendra cingulata 246–248
Scolopendra gigantea 245
Scolopendra moristans 246–248, 487
Scolopendra subspinipes 246, 247
Scolopendra viridicornis 246, 247
Scolopendra viridis 247
Scorpaena 260, 261, 270, 271
Scorpaena annobonae 269
Scorpaena ascensionis 269
Scorpaena elongata 269
Scorpaena guttata 262, 270
Scorpaena plumieri 270–272, 481
Scorpaena porcus 270
Scorpaena scrofa 258
Scorpaenidae 258, 269, 272
Scorpaeniformes 258, 269, 273
Scorpiones 95
Scorpionidae 108
Scutigera coleoptrata 243
Scyphozoa 42, 43
Scytodes thoracica 121
Sebastes 272
Sebastes alutus 272
Sebastes marinus 272
Segestria florentina 126, 150
Segestriidae 150
Semeostomea 42
Sepia sp. 74
Serpentes 355, 356, 475
Sicariidae 118, 123, 127
Siluriformes 258
Siniperca chuatsi 274
Solenopsis invicta 186
Somniosus microcephalus 257
Spalerosophis diadema 457
Spathius exarator 170
Sphaeroides 276
Sphecidae 175
Spheciformes 175
Sphecinae 175
Sphecoidea 175
Sphyrna zygaena 257
Spilosoma lutea 227
Spirobola 250
Spirostreptida 250
Spodoptera litura 156, 240, 489
Spongia 31
Squalidae 260
Squalus acanthias 260
Squamata 354, 355
Srteatoda 132
Staphylinidae 206, 208
Staphylococcus aureus 122, 330
Steatoda (Lithyphantes) paykulliana 138, 139
Stenogastrinae 183
Stenolemus bogdanovi 238
Stichaeidae 284
Stichaeus grigorjewi 285
Stiretrus 233
Strongylocentrotus intermedius 76, 78
Strongylocentrotus purpuratus 81
Strongylocerurotus droebachiensis 78
Subcoccinella vigintiquatorpunctata 212
Suberites domuncula 33, 34, 487
Symphyla 243
Synanceia 260, 261
Synanceia horrida 261, 262
Synanceia trachynis 261, 262, 271
Synanceia verrucosa 261, 262
Synanceidae 261
Synanceiinae 258
Synapta maculata 89

T

Tabanidae 230, 232
Tabanus 232, 233
Tabanus yao 232, 486
Tabanus bovinus 232
Takifugu 276, 277, 279
Takifugu niphobles 279
Takifugu rubripes 277
Taricha granulosa 281
Taricha torosa 18, 280, 281, 324. 325
Tealia felina 47
Tedania ignis 32
Tegenaria atrica 127
Tegenaria domestica 127
Teleostei 258
Telescopus fallax 27, 370, 446
Tenebrio molitor 173, 215, 250
Testudines 354
Tetanocera elata 229

Tetanocera plebia 229
Tetraodon 13, 276
Tetraodon fahaka 276
Tetraodon mbu 276
Tetraodontidae 275, 276, 284, 293
Tetraodontiformes 276
Tetraopes tetrophthalmus 215
Thalassophryne 260
Thalassophryne dowi 261
Thalassophryne nattereri 262
Thamnophis elegans vagrans 457
Thamnophis elegans vargans 359
Thamnophis sirtalis panrietalis 457
Thaumetopoea 222
Thaumetopoea pinivora 222
Thaumetopoea pityocampa 222, 223
Thaumetopoea processionea 222
Thelotomis kirtlandi 454, 457
Theridiidae 118, 123, 127, 132, 138
Theridion 132
Thomisidae 154, 159
Thomisus 159
Tityus serrulatus 108
Tityus trivittatus 108
Toxopneustes pileolus 80–82, 484, 489
Trachinidae 258, 267, 293
Trachinus draco 258, 262, 267
Trachinus vipera 262
Triatoma 240
Triatominae 240
Trigona minima 175
Trimeresurus flavoviridis 24, 457, 458, 461–463
Tripneustes gratilla 80–83
Triturus cristatus 324, 326, 330, 337, 484
Tropidolaemus wagleri 368
Typhlochactas mitchelli 97
Tyria jacobaeae 227, 487

U

Ululodes mexicanus 243
Uranoscopidae 258, 275
Uranoscopus scaber 275
Urobatix halleri 261
Urodela 295, 324
Urolophus halleri 262
Urticina grebelnyi 49, 50

V

Varanidae 465
Varanus brevicauda 465
Varanus griseus griseus 467
Varanus griseus koniecznyi 467
Varanus griseus caspius 467
Varanus komodoensis 465, 466, 468, 471, 472, 483
Varanus varius 468, 472, 473
Varicorhinus 282, 283
Vertebrata 255
Vespa insularis 190
Vespa mandarina 168, 190
Vespa orientalis 167, 184, 185, 187, 191, 475, 481
Vespa xanthoptera 190
Vespidae 183
Vespinae 183
Vespoidea 167
Vespula lewisii 190
Vespula squamosa 167, 168
Vipera berus 340, 341, 362–364, 369, 406, 412, 429, 430, 436–440, 446, 482
Vipera darevskii 370, 418
Vipera eriwanensis 370, 416, 417
Vipera magnifica 370, 417, 418
Vipera palaestinae 362, 462
Vipera ursinii 342, 370, 414, 415
Vipera ammodytes transcaucasiana 27, 370, 419, 484
Vipera aspis 361, 436–438
Vipera aspis zinnikeri 436, 437
Vipera berus nikolskii 412, 429, 430
Vipera dinniki 27, 370, 407, 410
Vipera kaznakovi 27, 343, 405
Vipera lotievi 410
Vipera nikolskii 27, 370, 411, 437–439, 480, 488
Vipera orlovi 370, 412
Vipera renardi 36, 370, 410, 413, 415, 481
Vipera renardi bashkirovi 413, 429, 430
Vipera russelli 362, 436
Vipera sachalinensis 370, 416
Vipera xanthina raddei 27
Viperidae 357, 358, 366, 369, 386, 401, 402, 475, 486
Viperinae 369, 379, 401–403, 434, 439, 488

X
Xylocopa 192
Xylocopa virginica 167
Xylocopinae 192
Xysticus 159

Z
Zamenis (Elaphe) longissima 370, 449
Zanclus cornutus 32
Zelus annulosus 239
Zodariidae 123, 148, 151, 152, 486
Zygaena 224
Zygogramma suturalis 214

Принятые сокращения

АД – артериальное давление крови
ПД – потенциал действия
ПКП – 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
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
МАП – мембраноактивные полипептиды
УФ – ультрафиолетовое излучение
ЭПР – электронный парамагнитный резонанс
ЯМР – ядерный магнитный резонанс
pH – водородный показатель
pI – изоэлектрическая точка
$К_Д$ – равновесная константа диссоциации
M_r – относительная молекулярная масса
м.е. – мышиные единицы
DL_{50} – средняя летальная доза
MLD – минимальная летальная доза
ED_{50} – средняя эффективная доза
ASP – отравление амнестическим ядом моллюсков
TTX – тетродотоксин
STX – сакситоксин

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

ДИССЕРТАЦИИ ПО ЗООТОКСИНОЛОГИИ, ВЫПОЛНЕННЫЕ В НИЖЕГОРОДСКОМ (ГОРЬКОВСКОМ) ГОСУДАРСТВЕННОМ УНИВЕРСИТЕТЕ ИМ. Н.И. ЛОБАЧЕВСКОГО

Артемов Н.М. Физиологические основы действия на организм пчелиного яда: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Москва, 1969.

Асафова Н.Н. Физиологический анализ механизмов действия на организм природных биологически активных веществ: продуктов пчеловодства и зоотоксинов: Автореф. дис. … докт. биол. наук. Н. Новгород, 2001.

Ванеева О.Ю. Влияние ядов пчелы, жабы и саламандры на систему крови при фракционном гамма-облучении крыс: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2006.

Звонкова М.Б. Механизмы защитного действия гепарина при отравлении некоторыми зоотоксинами: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2002.

Гамова О.Н. Механизмы радиопротекторного действия некоторых зоотоксинов на систему кроветворения крыс при однократном и фракционированном гамма-облучении: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2007.

Гелашвили Д.Б. Нейрогуморальные механизмы стрессорного действия зоотоксинов и физиологические основы коррекции их повреждающих эффектов: Автореф. дис. … докт. биол. наук. Тбилиси, 1989.

Данилова О.О. Модификация гепарином токсических и термопротекторных свойств зоотоксинов: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2008.

Дерюгина А.В. Исследование типовых изменений электрокинетических свойств эритроцитов в норме и при альтерации функций организма: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Н. Новгород, 2012.

Егоров В.В. Патофизиологические основы действия на организм яда скорпиона *Butus eupeus*: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Москва, 1983.

Ерофеева Е.А. Сравнительный анализ действия некоторых зоотоксинов на систему крови крыс в норме и при радиопоражении: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2003.

Киреева В.Ф. Влияние пчелиного яда на белковый состав сыворотки крови и проницаемость кровеносных сосудов: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Горький, 1968.

Коновалова О.И. Анализ адаптогенного действия пчелиного яда к гипербарической гипоксии при внутрибрюшинном и пероральном введении лабораторным животным: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2009.

Конькова Л.Г. Реакция организма на лучевое воздействие в условиях гипотермии: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Горький, 1968.

Корнева Н.В. Физиологический анализ рефлекторного действия некоторых животных ядов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Горький, 1970.

Корягин А.С. Эколого-физиологическая характеристика адаптогенных свойств зоотоксинов при повреждающем действии гамма-облучения на организм экспериментальных животных: Автореф. дис. … докт. биол. наук. Н. Новгород, 2007.

Крылов В.Н. Механизмы изменения некоторых функций нормального и альтерированного сердца под влиянием зоотоксинов: Автореф. дис. … докт. биол. наук. Москва, 1990.

Лашина В.Л. Функциональное состояние эритроцитов в условиях действия на организм природных биологически активных веществ (зоотоксинов): Автореф. дис. … канд. биол. наук. Ашхабад, 1985.

Лушникова О.В. Изменение показателей крови и выживаемости крыс при действии зоотоксинов в условиях гипертермии и в постгипертермический период: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2010.

Миронов А.А. Влияние буфотина на устойчивость ЦНС крыс к острой гипобарической гипоксии: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2002.

Николаева А.Н. Физиологический анализ действия продуктов пчеловодства на систему крови крыс при экспериментальном лучевом поражении: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2000.

Николаев И.Н. Влияние пчелиного яда на некоторые функции ЦНС человека и животных: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 1999.

Овощникова Л.В. Физиологический анализ действия яда саламандры на систему крови крыс в норме и при экспериментальном лучевом поражении: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2004.

Омаров Ш.М. Патофизиологические аспекты антикоагулирующего действия зоотоксинов и их ингредиентов: Автореф. дис. … докт. мед. наук. Москва, 1980.

Орлов Б.Н. Физиологический анализ нейротропных свойств животных ядов: Автореф. дис. … докт. биол. наук. Саратов, 1972.

Ошевенский Л.В. Физиологический анализ кардиотропной активности препарата жабьего яда «Буфотин»: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 1997.

Парин С.Б. Роль эндогенной опиоидной системы в физиологических и повреждающих эффектах некоторых зоотоксинов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Киев, 1986.

Романова Е.Б. Иммунофизиологические механизмы поддержания гомеостаза организма в условиях воздействия стрессорных факторов среды обитания: Автореф. дис. … докт. биол. наук. Н. Новгород, 2008.

Сабурцев С.А. Физиологический анализ кардио- и вазостимулирующего эффектов пчелиного яда: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Н. Новгород, 1998.

Сергеева Л.И. Физиологический анализ ганглиолитического действия некоторых животных ядов: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Горький, 1968.

Слободянюк В.С. Особенности модифицирующего действия гепарина на эффекты пчелиного яда и наркотических средств: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2011.

Смердова А.В. Характеристика протекторного действия гепарина при введении этанола и пчелиного яда экспериментальным животным: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2011.

Таламанова М.Н. Адаптогенные эффекты наноструктурированого препарата пчелиного яда при гамма-облучении экспериментальных животных: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2010.

Тинякова О.П. Анализ антиноцицептивного действия некоторых зоотоксинов и их препаратов: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 1998.

Тихобразова О.П. Влияние буфотина и убихинона-10 на функции ЦНС крыс в норме и при гипобарической гипоксии: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2007.

Улитин И.Б. Влияние продуктов пчеловодства и их препаратов на некоторые показатели резистентности организма в норме и при альтерации функций: Автореф. дис … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2010.

Хомутов А.Е. Биологические и технологические основы получения пчелиного яда: Автореф. дис. … докт. биол. наук. Москва, 1996.

Ягин В.В. Эколого-физиологические аспекты термопротекторного действия зоотоксинов: Автореф. дис. … докт. биол. наук. Н. Новгород, 2007.

Оглавление

Предисловие 5
От авторов 6

ТОМ I. ЯДОВИТЫЕ ЖИВОТНЫЕ

ГЛАВА 1. Токсинологическая характеристика ядовитых животных 11

1.1. Введение в зоотоксинологию 11
1.2. Токсинологическая классификация ядовитых животных 15
1.3. Взаимодействие зоотоксинов и организма 17
1.4. Медицинские аспекты зоотоксинологии 23
1.5. Охрана и рациональное использование ядовитых животных 26

ЧАСТЬ I. Ядовитые беспозвоночные 29

ГЛАВА 2. Ядовитые морские беспозвоночные 31

2.1. Тип Губки (Porifera, или Spongia) 31
2.2. Тип Стрекающие (Cnidaria) 37
2.2.1. Медуза *Gonionemus vertens* Agassiz (Hydrozoa) 40
2.2.2. Медуза *Cyanea capillata* (Scyphozoa) 42
2.2.3. Медуза корнерот *Rhizostoma pulmo* (Scyphozoa) 43
2.2.4. Обыкновенная актиния *Actinia equina* Linne (Anthozoa) 45
2.2.5. Теалия *Tealia felina* Linne (Anthozoa) 47
2.2.6. Метридиум *Metridium senile* Linne (Anthozoa) 48
2.2.7. Уртицина *Urticina grebelnyi* Sanamyan et Sanamyan (Anthozoa) 49
2.3. Тип Немертины (Nemertini) 53
2.3.1. Химический состав и механизм действия яда вооруженных немертин (Enopla) 55
2.3.2. Химический состав и механизм действия яда невооруженных немертин (Anopla) 60
2.4. Класс Многощетинковые черви, или Полихеты (Polychaeta) 63
2.4.1. Глицера *Glycera convoluta* Keferstein 65
2.4.2. Люмбринерис *Lumbrineris heteropoda* Marenzeller 68
2.5. Класс Головоногие (Cephalopoda) 71
2.6. Тип Иглокожие (Echinodermata) 75
2.6.1. Токсинологическая характеристика морских ежей (Echinoidea) 77
2.6.2. Токсинологическая характеристика морских звезд (Asteroidea) 83
2.6.3. Токсинологическая характеристика голотурий (Holothuroidea) 88

ГЛАВА 3. Ядовитые наземные беспозвоночные 95

3.1. Отряд Скорпионы (Scorpiones) 95
3.1.1. Токсинологическая характеристика скорпионов 95
3.1.2. Химическая структура и механизмы действия полипептидных токсинов яда скорпионов 101

3.2. Отряд Пауки (Araneae) 118
3.2.1. Токсинологическая характеристика пауков 118
3.2.2. Ядовитый аппарат пауков 119
3.2.3. Арахноидизм 122
3.2.4. Общая характеристика химического состава яда пауков 123
3.2.5. Общая характеристика фармакологических эффектов яда пауков .. 124
3.2.6. Семейство Воронковые пауки (Agelenidae) 127
3.2.7. Семейство Пауки-тенетники (Theridiidae) 132
3.2.8. Семейство Пауки-кругопряды (Araneidae) 139
3.2.9. Семейство Пауки-волки (Lycosidae) 142
3.2.10. Семейство Пауки сумочные (Miturgidae) 146
3.2.11. Семейство Пауки-эрезиды (Eresidae) 149
3.2.12. Семейство Погребные пауки (Segestriidae) 150
3.2.13. Семейство Пауки-муравьеды (Zodariidae) 151
3.2.14. Семейство Пауки-рыси (Oxyopidae) 154
3.2.15. Семейство Пауки-бокоходы, или Пауки-крабы (Thomisidae) 159
3.3. Надотряд Паразитиформные клещи (Parasitiformes) 161
3.4. Отряд Перепончатокрылые (Hymenoptera) 166
3.4.1. Надсемейство Ихневмоноидные наездники (Ichneumonoidea) 168
3.4.2. Семейство Песочные осы (Crabronidae) 175
3.4.3. Семейство Настоящие осы, Складчатокрылые осы (Vespidae) 183
3.4.4. Семейство Пчелы настоящие (Apidae) 192
3.5. Отряд Жуки (Coleoptera) 205
3.5.1. Семейства Стафилиниды (Staphylinidae) и Нарывники (Meloidae) .. 206
3.5.2. Семейство Божьи коровки (Coccinellidae) 210
3.5.3. Семейство Листоеды (Chrysomelidae) 214
3.5.4. Другие жуки 216
3.6. Отряд Чешуекрылые, или Бабочки (Lepidoptera) 219
3.6.1. Семейство Медведицы (Arctiidae) 224
3.7. Отряд Двукрылые (Diptera) 228
3.7.1. Семейство Ктыри (Asilidae) 229
3.7.2. Семейство Слепни (Tabanidae) 230
3.8. Отряд Полужесткокрылые (Hemiptera) 233
3.8.1. Семейство Гигантские водяные клопы (Belostomatidae) 234
3.8.2. Семейство Гладышевые (Notonectidae) 236
3.8.3. Семейство Хищнецы (Reduviidae) 238
3.9. Отряд Сетчатокрылые (Neuroptera) 241
3.10. Надкласс Многоножки (Myriapoda) 243
3.10.1. Токсинологическая характеристика многоножек 243
3.10.2. Класс Губоногие (Chilopoda) 246
3.10.3. Класс Двупарноногие (Diplopoda) 249

ЧАСТЬ II. Ядовитые позвоночные 253

ГЛАВА 4. Ядовитые рыбы и круглоротые 255

4.1. Токсинологическая характеристика рыб 255
4.1.1. Класс Хрящевые рыбы (Chondrichthyes) 256
4.1.2. Грандкласс Костные рыбы (Osteichthyes) 258

4.1.3. Ядовитый аппарат активно-ядовитых рыб ... 258
4.2. Представители активно-ядовитых рыб ... 262
4.2.1. Отряд Хвостоколообразные (Myliobatiformes) ... 262
4.2.2. Отряд Окунеообразные (Perciformes) ... 267
4.2.3. Отряд Скорпенообразные (Scorpaeniformes) ... 269
4.2.4. Другие активно-ядовитые рыбы ... 273
4.3. Представители пассивно-ядовитых рыб ... 275
4.3.1. Семейство Иглобрюхие (Tetraodontidae) ... 276
4.3.2. Семейство Карповые (Cyprinidae) ... 282
4.3.3. Семейство Стихеевые (Stichaeidae) ... 284
4.3.4. Отряд Угреобразные (Anguilliformes) ... 285
4.3.5. Гаффская болезнь ... 285
4.4. Группа Круглоротые (Cyclostomata) ... 289
4.4.1. Класс Миксины (Myxini) ... 291
4.4.2. Класс Миноги (Petromyzontida) ... 291

ГЛАВА 5. Ядовитые амфибии ... 295

5.1. Токсинологическая характеристика амфибий ... 295
5.2. Отряд Бесхвостые (Anura) ... 297
5.2.1. Семейство Настоящие жабы (Bufonidae) ... 297
5.2.2. Семейство Жерлянки (Bombinatoridae) ... 312
5.2.3. Семейство Чесночницы (Pelobatidae) ... 320
5.3. Отряд Хвостатые (Caudata, или Urodela) ... 324

ГЛАВА 6. Ядовитые рептилии ... 354

6.1. Токсинологическая характеристика рептилий ... 354
6.1.1. Строение ядовитого аппарата змей ... 355
6.1.2. Токсичность и ядопродуктивность змей ... 361
6.1.3. Эпидемиология змеиных укусов ... 363
6.1.4. Общая характеристика змеиных ядов ... 365
6.1.5. Видовой состав ядовитых змей России и сопредельных стран ... 369
6.2. Семейство Аспидовые змеи (Elapidae) ... 371
6.2.1. Подсемейство Аспиды (Elapinae) ... 371
6.2.2. Подсемейство Морские змеи (Hydrophiinae) ... 393
6.3. Семейство Гадюковые змеи (Viperidae) ... 401
6.3.1. Подсемейство Гадюковые (Viperinae) ... 403
6.3.2. Подсемейство Ямкоголовые змеи (Crotalinae) ... 422
6.3.3. Картина отравления ядами гадюк и ямкоголовых змей ... 426
6.3.4. Химический состав и механизмы действия яда гадюк и ямкоголовых змей ... 428
6.4. Семейство Ужеобразные змеи (Colubridae) ... 441
6.5. Семейство Lamprophiidae ... 451
6.6. Химический состав и механизмы действия яда змей семейств Colubridae и Lamprophiidae ... 454
6.7. Природная устойчивость к змеиным ядам. Профилактика и первая помощь при укусе змей. ... 461
6.8. Отряд Ящерицы (Lacertilia) ... 464

6.8.1. Токсинологическая характеристика семейства Варановые (Varanidae) 465
6.8.2. Химический состав и механизм действия яда варанов 472

Литература 475
Интернет-ресурсы 493
Предметный указатель 495
Указатель русских названий животных 500
Указатель латинских названий животных 506
Принятые сокращения 517
Приложение 518

Contents

Foreword 5
From the authors 6

VOLUME I. VENOMOUS ANIMALS

CHAPTER 1. Toxinological characteristics of venomous animals 11
1.1. Introduction to zootoxinology 11
1.2. Toxinological classification of venomous animals 15
1.3. Interaction of zootoxins and the body 17
1.4. Medical aspects of zootoxinology 23
1.5. Protection and rational use of venomous animals 26

PART I. Venomous invertebrates 29

CHAPTER 2. Venomous marine invertebrates 31
2.1. Sponges (Phylum Porifera, or Spongia) 31
2.2. Cnidarians (Phylum Cnidaria) 37
2.2.1. Jellyfish *Gonionemus vertens* (Class Hydrozoa) 40
2.2.2. Jellyfish *Cyanea capillata* (Class Scyphozoa) 42
2.2.3. Jellyfish *Rhizostoma pulmo* (Class Scyphozoa) 43
2.2.4. Beadlet anemone *Actinia equina* (Class Anthozoa) 45
2.2.5. Tealia *Tealia felina* (Class Anthozoa) 47
2.2.6. Metridium *Metridium senile* (Class Anthozoa) 48
2.2.7. Urticina *Urticina grebelnyi* (Class Anthozoa) 49
2.3. Nemerteans (Phylum Nemertini) 53
2.3.1. Chemical composition of venom and the mechanism of venom action of armed nemerteans (Enopla) 55
2.3.2. Chemical composition of venom and the mechanism of venom action of unarmed nemerteans (Anopla) 60
2.4. Bristle Worms, or Polychaetes (Class Polychaeta) 63
2.4.1. Glycera *Glycera convoluta* 65
2.4.2. Lumbrineris *Lumbrineris heteropoda* 68
2.5. Cephalopods (Class Cephalopoda) 71
2.6. Echinoderms (Phylum Echinodermata) 75
2.6.1. Toxinological characteristics of sea urchins (Class Echinoidea) 77
2.6.2. Toxinological characteristics of starfish (Class Asteroidea) 83
2.6.3. Toxinological characteristics of sea cucumbers (Class Holothuroidea) 88

CHAPTER 3. Venomous terrestrial invertebrates 95
3.1. Scorpions (Order Scorpiones) 95
3.1.1. Toxinological characteristics of scorpions 95

3.1.2. Chemical composition and mechanisms of action of polypeptide toxins of scorpion venom ... 101
3.2. Spiders (Order Araneae) ... 118
3.2.1. Toxinological characteristics of spiders ... 118
3.2.2. Venom apparatus of spiders ... 119
3.2.3. Arachnoidism ... 122
3.2.4. General characteristics of the chemical composition of spider venom ... 123
3.2.5. General characteristics of the pharmacological effects of spider venom ... 124
3.2.6. Funnel web spiders (Family Agelenidae) ... 127
3.2.7. Comb-footed spiders (Family Theridiidae) ... 132
3.2.8. Orb-weaver spiders (Family Araneidae) ... 139
3.2.9. Wolf spiders (Family Lycosidae) ... 142
3.2.10. Long-legged sac spiders (Family Miturgidae) ... 146
3.2.11. Velvet spiders (Family Eresidae) ... 149
3.2.12. Tube-dwelling spiders (Family Segestriidae) ... 150
3.2.13. Ant spiders (Family Zodariidae) ... 151
3.2.14. Lynx spiders (Family Oxyopidae) ... 154
3.2.15. Crab spiders (Family Thomisidae) ... 159
3.3. Parasitiform ticks (Superorder Parasitiformes) ... 161
3.4. Hymenopterans (Order Hymenoptera) ... 166
3.4.1. Ichneumonids (Superfamily Ichneumonoidea) ... 168
3.4.2. Sand wasps (Family Crabronidae) ... 175
3.4.3. True wasps, social wasps (Family Vespidae) ... 183
3.4.4. True bees (Family Apidae) ... 192
3.5. Beetles (Order Coleoptera) ... 205
3.5.1. Rove beetles (Family Staphylinidae) and meloids (Family Meloidae) ... 206
3.5.2. Ladybirds (Family Coccinellidae) ... 210
3.5.3. Chrysomelids (Family Chrysomelidae) ... 214
3.5.4. Other beetles ... 216
3.6. Lepidopterans, or butterflies (Order Lepidoptera) ... 219
3.6.1. Tiger moths (Family Arctiidae) ... 224
3.7. Dipterans (Order Diptera) ... 228
3.7.1. Robber flies (Family Asilidae) ... 229
3.7.2. Fhorseflies (Family Tabanidae) ... 230
3.8. Hemipterans (Order Hemiptera) ... 233
3.8.1. Giant water bugs (Family Belostomatidae) ... 234
3.8.2. Backswimmers (Family Notonectidae) ... 236
3.8.3. Assassin bugs (Family Reduviidae) ... 238
3.9. Lacewing (Order Neuroptera) ... 241
3.10. Myriapods (Superclass Myriapoda) ... 243
3.10.1. Toxinological characteristics of myriapods ... 243
3.10.2. Chilopodans (Class Chilopoda) ... 246
3.10.3. Diplopods (Class Diplopoda) ... 249

PART II. Venomous vertebrates ... 253

CHAPTER 4. Venomous fishes and cyclostomes ... 255

4.1. Toxinological characteristics of fishes 255
4.1.1. Cartilaginous fishes (Class Chondrichthyes) 256
4.1.2. Bony fishes (Grand class Osteichthyes) 258
4.1.3. Venom apparatus of venomous fishes 258
4.2. Representatives of venomous fishes 262
4.2.1. Stingrays (Order Myliobatiformes) 262
4.2.2. Perch-like fishes (Order Perciformes) 267
4.2.3. Mail-cheeked fishes (Order Scorpaeniformes) 269
4.2.4. Other venomous fishes 273
4.3. Representatives of poisonous fishes 275
4.3.1. Pufferfish (Family Tetraodontidae) 276
4.3.2. Cyprinids (Family Cyprinidae) 282
4.3.3. Pricklebacks (Family Stichaeidae) 284
4.3.4. Anguilliformes (Order Anguilliformes) 285
4.3.5. Haff disease 285
4.4. Group of Cyclostomes (Cyclostomata) 289
4.4.1. Hagfish (Class Myxini) 291
4.4.2. Lampreys (Class Petromyzontida) 291

CHAPTER 5. Poisonous amphibians 295

5.1. Toxinological characteristics of amphibians 295
5.2. Order of Anura (Anura) 297
5.2.1. True toads (Family Bufonidae) 297
5.2.2. Fire-bellied toads (Family Bombinatoridae) 312
5.2.3. Spadefoot toads (Family Pelobatidae) 320
5.3. Caudate (Order Caudata, or Urodela) 324

CHAPTER 6. Venomous reptiles 354

6.1. Toxinological characteristics of reptiles 354
6.1.1. Structure of snake venom apparatus 355
6.1.2. Toxicity and venom production of snakes 361
6.1.3. Epidemiology of snakebites 363
6.1.4. General characteristics of snake venoms 365
6.1.5. Species composition of venomous snakes of Russia and neighbouring countries 369
6.2. Elapids (Family Elapidae) 371
6.2.1. Elapinae (Subfamily Elapinae) 371
6.2.2. Sea snakes (Subfamily Hydrophiinae) 393
6.3. Vipers (Family Viperidae) 401
6.3.1. Viperines (Subfamily Viperinae) 403
6.3.2. Crotaline snakes (Subfamily Crotalinae) 422
6.3.3. Clinical picture of envenoming by viper and pit viper venom 426
6.3.4. Chemical composition of venom and mechanisms of viper and pit viper venom action 428
6.4. Colubrids (Family Colubridae) 441
6.5. Lamprophiids (Family Lamprophiidae) 451
6.6. Chemical composition of venom and mechanism of venom action of snakes in the Colubridae and Lamprophiidae families 454
6.7. Natural resistance to snake venom. Prevention of snake bites and first aid 461

6.8. Lizards (Order Lacertilia) 464
6.8.1. Toxinological characteristics of the Varanidae family 465
6.8.2. Chemical composition of monitor lizard venom and mechanism of venom action 472

References 475
Internet resources 493
Subject index 495
Index of Russian names of animals 500
Index of Latin names of animals 506
Abbreviations 517
Annex 518

Гелашвили Давид Бежанович
Широков Александр Игоревич
Нижегородцев Александр Александрович
Маркелов Иван Николаевич

ЯДОВИТЫЕ ЖИВОТНЫЕ И РАСТЕНИЯ
РОССИИ И СОПРЕДЕЛЬНЫХ СТРАН

Монография

Подписано к печати 12.12.2019
Формат 70×108 1/16. Уч.-изд. л. 51,5. Усл. печ. л. 46,2.
Заказ № 411. Тираж 500.

Издательство Нижегородского госуниверситета им. Н.И. Лобачевского
603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

Отпечатано в типографии Нижегородского госуниверситета им. Н.И. Лобачевского
603000, Н. Новгород, ул. Б. Покровская, 37