

ТОКСИНЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАК СВОЕОБРАЗНЫЕ СИЛЫ ПРИРОДЫ, ПРИХОДЯЩИЕ НА ПОМОЩЬ ЧЕЛОВЕКУ. ЯДЫ ЗМЕЙ. МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ. ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Маргарян К.С.¹, Саргсян Т.С.², Асланян А.С.³

¹ ЕГМУ, Кафедра фармации

² ЕГМУ, Кафедра ортопедической стоматологии

³ ЕГМУ, Курс истории медицины

Получена: 31.03.2024, рецензирована: 15.04.2024, принята: 25.04.2024

Ключевые слова: тетродотоксин, нейротоксин, гуанидиновый токсин, жесткий каркас, биомембраны, ямкоголовые и гремучие змеи, тромбоцитопения, гемолиз, противоядие, паралич, антагонист.

Цель обзора – представление данных современной мировой литературы относительно разнообразия механизмов действия змеиных ядов. Доказано, что некоторые из этих токсичных соединений благодаря своим уникальным свойствам в минимальных дозах способны проявлять незаменимые целебные свойства и сегодня уже в качестве разработанных и опробованных лекарственных средств дополняют ряды противоаритмических, обезболивающих, противовоспалительных и других лекарственных средств.

Современная медицина постоянно нуждается в новых эффективных и избирательно действующих лекарствах с целью по возможности свести к минимуму побочные эффекты лекарств. В этой связи примечательно, что некоторые токсины естественного происхождения, как своеобразная сила природы, в минимизированных дозах становятся уникальными средствами при лечении разных заболеваний, проявляя при этом крайне низкий уровень токсичности.

Из обширного арсенала современной медицинской фармакопии порядка 10% соединений в качестве мишеней выбирают именно ионные каналы [7]. Это – препараты из группы анестетиков, анальгетиков, противоаритмических средств и некоторые другие. На примерах нескольких идентифицированных токсинов можно продемонстрировать, какими избирательными

и, при этом, отличающимися друг от друга могут быть механизмы действия природных соединений, в частности на натриевые каналы.

Биохимические аспекты механизмов токсического действия ядов разнообразных змей

Среди более чем 3500 видов змей приблизительно 400 видов ядовиты. Являясь сложными смесями белков и пептидов, катионов макроэлементов и небольших количеств микроэлементов, яды всех видов змей по механизмам токсического действия подразделяют на следующие группы [2]:

- ♦ яды, преимущественно нейротоксического воздействия, вызывающие паралич двигательной и дыхательной мускулатуры, ведущие к угнетению дыхательного и сосудодвигательного центров головного мозга при отравлении тетродотоксином. К ним относятся яды кобры и других змей семейства аспидов, а также морских змей;
- ♦ яды, преимущественно геморрагического воздействия, свертывающие кровь и оказывающие местное отечно-некротическое воздействие. Это – яды гадюковых: гюрзы и эфы, яды узкоголовых и, особенно, гремучих змей, вызывающие изменения резистентности кровеносных сосудов, механизмов свертывания крови, прямые или косвенные нарушения в функции сердечной, легочной, нервной и кровеносной систем;
- ♦ токсины как нейротоксического, так и геморрагического воздействия. Ими обладают змеи Центральной и Южной Америки, австралийские аспиды, некоторые виды гадюковых тропической фауны.

Тетродотоксин – один из самых высокоактивных токсинов в природе. Натриевые каналы – прекрасная мишень как для разнообразных токсинов, так и для тетродотоксина.

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

К.С. Маргарян

ЕГМУ, Кафедра фармации

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2

Эл. почта: artsar@mail.ru

Тел.: (+374) 91 92 49 98

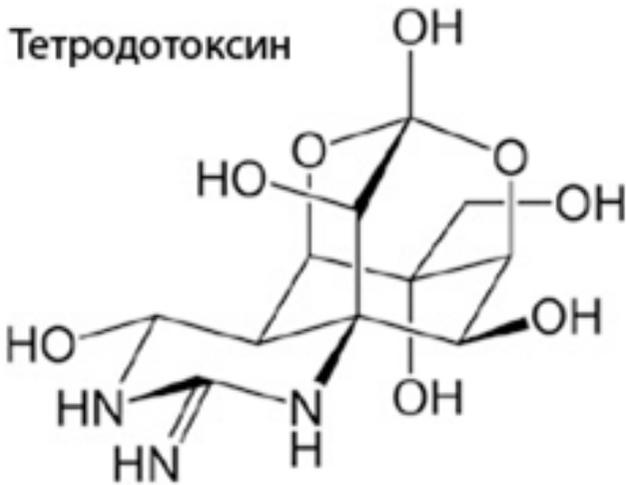


Рис. 1 Структура тетродотоксина

Поражение ЦНС проявляется оглушением, развитием интоксикационного психоза. Нейротоксическое воздействие связано с судорогами, парестезией и периферическими парезами. Особенно тяжело протекает токсическая миастения (при отравлении тетродотоксином яда кобры). Как правило, она сопровождается нарушением дыхания, вплоть до полной остановки [4].

Нужно отметить, что тетродотоксин характерен не только для некоторых видов змей. Его вырабатывают и бактерии рода *Vibrio*, обитающие в организме рыбы фугу, и содержится он в основном в яичниках, печени, кишечнике и коже этой рыбы (самый опасный и самый дорогой деликатес в Японии) [1]. Итак, тетродотоксин как действующее начало яда фугу, был открыт японским ученым Тахара. В 1972 году удалось получить тетродотоксин в кристаллическом виде. Трехмерную структуру яда установили независимо друг от друга несколько ученых в 1963-1964 годах. Тетродотоксин представляет собой соединение аминокпергидрохиназолина с гуанидиновой группой (рис. 1).

Механизм токсичности тетродотоксина

Структура тетродотоксина не такая большая по сравнению с другими токсинами, имеющими пептидное строение (батрохотоксин – содержащийся в яде лягушек, конотоксин – в моллюсках типа «*Conus*»), но благодаря уникальной химической структуре, токсин выступает в качестве молекулярной пробки, физически закупоривающей натриевые каналы [7]. Нейротоксин ингибирует потенциал действия мембран нервных клеток, потенцирует ранний кратковременный поток ионов натрия, необходимый для начальной деполяризации мембран нервных клеток.

Форма и строение остатков гуанидиновой группировки – (NH-C(=NH)NH-) в молекуле токсина похожи на строение гидратированного иона Na⁺ в ионных каналах, благодаря чему (связывается с водородной связью) и он проникает внутрь поры каналов. Если в роли инициаторов выступает гуанидиновый участок молекулы тетродотоксина (та же группа присутствует в молекуле сакситоксина), то задняя массивная часть молекулы, имеющая жесткий каркас, застревает внутри поры, очень прочно связываясь с ее аминокислотными остатками посредством множества функциональных групп (рис. 2) [5, 8]. Каждая из них имеет специфический «ответчик» в поре. В таком закупоренном состоянии ток ионов Na⁺ через канал становится невозможным. Благодаря конической форме молекулы тетродотоксина надежность подобной молекулярной пробки настолько высока, что летальная доза токсина крайне мала (10 мкг/кг) для человека, по сравнению даже с цианидом калия (KCN – 1,7 мг/кг). По сравнению со стрихнином, тетродотоксин сильнее в 400 раз, а по сравнению с кокаином – в 160000 раз. Но главным является тот факт, что не все потенциал-чувствительные натриевые каналы одинаково чувствительны к токсину и не все из них становятся его непосредственными жертвами при отравлении. Более чувствительны натриевые каналы в центральной и периферической нервной системах, а также в скелетных мышцах. Внешние признаки тяжелого поражения очень напоминают действие миорелаксантов. Смерть наступает от паралича дыхательных мышц.

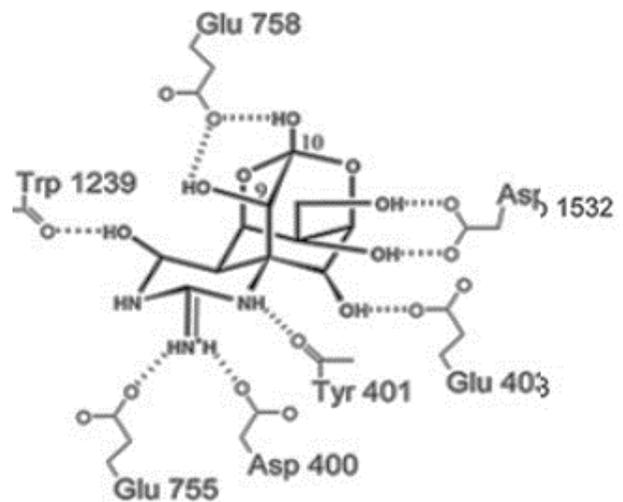


Рис. 2 Связывание тетродотоксина с аминокислотами

Гематологические нарушения при отравлении токсинами других змей

Нарушения такого характера проявляются при отравлении ядами ямкоголовых и гремучих змей [11]. Нейротоксические эффекты при укусах ямкоголовых змей выражены слабо. Антитоксический эффект к яду ямкоголовых змей плохо купирует нейротоксическое действие. Однако, поражение ядом гремучих змей, обитающих в Калифорнии, в штатах Юта и Аризона, чревато развитием паралича дыхания даже при отсутствии значительных местных или гематолитических расстройств. Яды гремучих змей вызывают изменение резистентности кровеносных сосудов, противосвертывающее действие на кровь, прямые или косвенные изменения в деятельности сердца и легких, нарушение функции нервной и кровеносной систем, а яд гадюк оказывает коагулирующее действие [12].

Сердечно-сосудистые поражения

Может развиваться гипотензия, обычно вследствие снижения объема циркулирующей крови, увеличения проницаемости капилляров, потери жидкости, белков, эритроцитов. Гипотензия усугубляется коагулопатией и высвобождением вазоактивных аминов. При тяжелой интоксикации формируется кровоподтек за счет кровоизлияния в окружающие ткани. Но этого недостаточно для развития анемии у пострадавших. Исключение составляют маленькие дети, у которых внесосудистый объем крови пропорционально больше, нежели у взрослых. Отечность с кровоподтеками или без таковых распространяется от места укуса на окружающие ткани в течение нескольких часов и может переходить с конечностей на туловище. В яде гремучих змей содержится много ферментов: протеазы, гиалуронидаза, L-аминоксидаза, фосфолипаза A_2 и другие, избыточное количество которых, особенно последнего, вызывают тяжелую деструкцию тканей в месте укуса [10]. Как правило, развиваются тромбоцитопения, гипофибриногенемия и увеличивается время коагуляции. Фосфолипаза A_2 состоит из 129 аминокислотных остатков (относительная молекулярная масса=14629, изоэлектрическая точка $Pi=10$). Содержание фосфолипазы A_2 в яде этих змей (присутствующих в клетках биомембран) резко превышено. Несмотря на то, что этот фермент играет важную роль в регуляции метаболизма фосфолипидов, среди механизмов разрушения мембраны существует тип механизма саморазрушения фосфолипазой, которая активируется ионами Ca^{2+} и специфичен для змеиных ядов. Фосфо-

липаза A_2 является основной причиной интоксикаций, вызванных змеиным ядом, и при этом оказывает дозозависимое действие.

С одной стороны, фосфолипаза A_2 запускает каскад арахидоновой кислоты, вызывая накопление тромбоксана A_2 , известного как фактор агрегации тромбоцитов, в результате чего стимулируется процесс тромбообразования или тромботический синдром [8]. С другой стороны, большие количества фосфолипазы A_2 способствуют гидролизу фосфатидилхолина и образованию большого количества лизофосфатидилхолина (рис. 3). Физиологически нормальное количество лизофосфатидилхолина оказывает большое влияние на нормальные физикохимические свойства биомембран, но в избыточных количествах оказывает детергентное повреждающее действие на биомембраны и способствует образованию цитолитиков (лизолецитин, лизофосфатидилхолин), разрушающих мембраны эритроцитов, тучных клеток и вызывающих соответствующие патологические сдвиги, приводя к гемолизу эритроцитов. Наблюдается картина, схожая с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [6]. ДВС – подобный синдром проявляется особенно при укусах ямкоголовых змей.

Известно, что при нормальном процессе свертывания крови тромбин высвобождает фибринопептиды А и Б (как мономеры фибрина) из фибриногена и одновременно активирует фактор XIII, стабилизирующий фибриновый сгусток. Яд ямкоголовых змей содержит подобный тромбину фермент, который, однако, не полностью высвобождает фибринопептиды А и В из фибриногена и не активирует фактор XIII. В результате действия яда уменьшается содержание в крови фибриногена с образованием неполноценного и легко лизируемого сгустка. Не происходит истинного тромбообразования. Наблюдается тромбоцитопения, гемолиз эритроцитов, что ведет к сильному кровотечению с обескровливанием тканей [6, 11].

Наблюдается картина схожая с ДВС-синдромом. Отравление считается очень тяжелым, если у пострадавшего развился истинный ДВС-синдром. Вероятно, это происходит вследствие быстрого всасывания большого количества яда, особенно при его попадании непосредственно в сосуд в момент укуса.

Лабораторные исследования, которые назначают пострадавшим от укусов гремучих змей:

- ◆ определение количества форменных элементов крови, подсчет тромбоцитов, оценка фибриногена, продуктов деградации фибрина, протромбино-

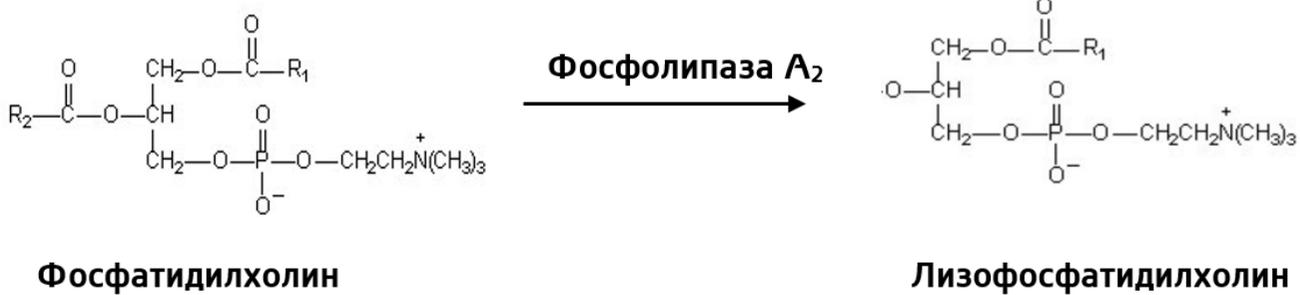


Рис. 3 Гидролиз фосфатидилхолина

- вого времени, парциального тромбопластинового времени [12]. У некоторых пациентов развиваются тяжелая гипофибриногенемия и тромбоцитопения на фоне очень слабой отечности и чаще это происходит при укусах детенышами гремучих змей [6];
- ◆ мазок крови, анализ мочи и определение креатинфосфокиназы;
 - ◆ как правило, препараты крови не назначают. Проявления такого рода интоксикации устраняются при введении противоядия (кроме случаев с активным кровотечением);
 - ◆ при положительной пробе с лошадиной сывороткой крови необходимо введение препарата антивенин [13, 15].

Лечение осуществляют в отделении интенсивной терапии под непосредственным врачебным контролем, имея наготове лекарства и оборудование для устранения анафилактической реакции. Предварительно пациенту назначают антигистаминные и, возможно, стероидные препараты, капельно – адреналин. Антивенин вливают крайне медленно, а при малейших признаках анафилаксии введение прекращают и увеличивают скорость инфузии адреналина.

Об осложнениях при лечении антивенином

Так как в препарате содержится большое количество чужеродного белка, существует риск возникновения реакций гиперчувствительности [11]. В ранние сроки, это – анафилаксия, а в отдаленные (через 1-2 недели) – сывороточная болезнь, для которой характерна лихорадка, боли в суставах, уртикарная сыпь. Данное состояние поддается лечению стероидными и антигистаминными препаратами [6]. Для профилактики иногда назначают антибиотики, так как клиническую картину интоксикации ядом гремучей змеи трудно отличить от инфекционного поражения тканей. Но есть и мнения против использования антибиотиков, поскольку частота развития инфекции в таких ранах низ-

ка и считается, что яд сам обладает противомикробными свойствами.

Применение в медицине. Как тетродотоксин превратился в уникальное средство при лечении разных заболеваний?

Сегодня тетродотоксин широко применяется не только в экспериментальной медицине, электрофизиологических исследованиях мембран различных клеток, но и установлены безопасные дозы этого вещества, при которых более четко проявляется его лечебный эффект и практически не проявляется токсическое действие.

В растворимой форме тетродотоксин применяется в медицине как анальгетик при невралгиях, артритах и ревматизме. В Японии уже продают тетродотоксин в качестве болеутоляющего, выпускается он также в инъекционной форме в виде хлористоводородной.

Выявлено, что эффект тетродотоксина аналогичен опиоидам, поскольку и он блокирует ионные каналы в мембранах нервных и мышечных клеток, тем самым препятствует передаче нервного сигнала и вызывает паралич мышц. Но, так как производные опиоидов, блокируя рецепторы в головном и спинном мозге, как правило, за короткое время вызывают привыкание и приводят к летальному исходу при передозировке, нужно было бы найти метод, позволяющий медленно и в небольших количествах вводить в организм тетродотоксин. Комбинация тетродотоксина с биоразлагаемым полимером (который, заодно, подавляет токсический эффект) позволила использовать еще меньшее количество тетродотоксина. Гидролиз, происходящий в организме, постепенно разрушает полимер, и в итоге токсин выделяется постепенно, а анестезирующий эффект сохраняется на протяжении целой недели.

Хотя к блокаторам потенциал-зависимых каналов принадлежат многие препараты (анестетики, противоаритмические и др.), главное отличие их от тетродотоксина в том, что они действуют только в высоких

концентрациях.

Тетродотоксин эффективен при лечении астмы, кашля, мышечных спазмах при столбняке. Шесть лекарственных препаратов в форме мазей, содержащие в своем составе яд гадюки: Випросал В, Алвипсал, Салвисар и Наятокс (яд кобры обыкновенной) применяются как болеутоляющие мази для наружного применения.

Пользоваться этими средствами нужно с большой осторожностью, так как специфические антитоды против тетродотоксина неизвестны. Но в случаях отравления в качестве противоядия употребляют белки, связывающие токсины гуанидинового ряда в связи с тем, что активной частью структуры тетродотоксина является гуанидиновая группа. Змеиный яд применяется в изготовлении анатоксинов, которыми иммунизируют животных для получения противоядий (противозмеиных сывороток иммуноглобулинов) [6, 15].

Белки и пептиды, содержащиеся в змеином яде, могут быть использованы для создания лекарств от сердечно-сосудистых заболеваний. Яд некоторых змей обладает кардиопротекторным эффектом, то есть способен устранять дисфункцию сердечной мышцы, а также эффективно снижать повышенное давление. Ученым известно несколько выделенных из змеиного яда пептидов, действующих на сердечно-сосудистую систему человека [14, 16, 17]. Причем действие это самое разное, например, брадикининопотенцирующие пептиды вызывают снижение артериального давления за счет того, что в крови снижается концентрация ангиотензина и повышается уровень брадикинина. Такие пептиды содержатся в яде кобры.

В ходе экспериментов было установлено, что при укусе змеи у крыс понижается частота сокращений предсердий. И если в природе яд змеи таким образом обездвигивает небольших животных, то в медицине это свойство яда может быть использовано при создании препаратов длительного действия при гипертонии,

хотя в некоторых случаях натрийуретические пептиды способны привести к тяжелой гипотонии. Потому и авторы исследования полагают, что наиболее эффективны в данном случае искусственно созданные пептиды. Так, в яде земляной и синайской гадюк учеными найдены сарафотоксины [3, 9], которые у мышей вызывают дисфункцию левого желудочка, бронхоспазм. Мыши, получившие дозу такого яда в природе или в условиях лаборатории, в течение нескольких минут погибают от остановки сердца. А у человека сарафотоксины вызывают аритмию. В научных исследованиях сарафотоксин используется для создания моделей вазоспазма.

Существуют группы змеиных ядов, которые в высокой концентрации крайне опасны, а в низкой – могут использоваться в медицине. Например, трехпетельные токсины, они значительно увеличивают внутриклеточную концентрацию кальция, что является спусковым крючком к целому ряду патологических процессов, которые приводят к некрозу клетки [3]. Это высокотоксичные соединения, но в микродозах могут быть полезны при инфаркте миокарда, когда сократительная функция сердца снижается.

Из яда гадюк, живущих в Африке, выделен белок альтернагин-С, который вызывает рост сердечных сокращений [3, 18]. В природе сердце мелких животных просто не выдерживает такой нагрузки, а в медицине белок может быть использован, когда пациент сталкивается с гипоксией.

Закключение

Итак, многие свойства змеиных ядов оказываются уникальными, и в правильно подобранных дозах змеиные яды могут быть использованы для создания высокоэффективных лекарств нового поколения, в дополнение к ряду противоаритмических, обезболивающих, противовоспалительных и других фармакологических групп.

ЛИТЕРАТУРА

- Մարգարյան Վ.Ս. «Թունագիտություն» դասագիրք բժշկական բուհերի ուսանողների համար Երևանի Մ. Գեղամյան անվ. պետական բժշկական համալսարան, 2015թ. 680էջ, 201-204, 307-310
- Մարգարյան Վ.Ս. Թունագիտական քիմիա: Դասագիրք բուհերի ուսանողների համար-Եր: Գեղիկակալին հրատարակություն, 2008-512 էջ, 351-353
- Аверин А.С., Уткин Ю.Н. Сердечно сосудистые эффекты токсинов змеиного яда. Российский научный журнал Acta Naturae- 2021, 13, 4-14
- Куценко С. А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание / С. А. Куценко- СПб: ООО, Издательство Фолиант, 2004.- 720 с.
- Кольцова Ю.А., Булычева О.С. Токсикологические аспекты сакситоксина и тетрадотоксина. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012, N 1, с. 56-56
- Линг Л.Дж., Кларк Р.Ф., Тимоти Б., Эрикссон Д.Х., Трестрейл Ш. Секреты токсикологии. Перевод с английского. Под редакцией Е. А. Лужникова, Санкт-Петербург, 2006, с.376-378
- Тихонов Д. Б. Яды против ионных каналов. "Химия и жизнь" Биология, Биофизика, Биохимия, 2014, 3, 24-28
- Averin A., Starkov V., Utkin Y. Effects of the Heterodimeric Neurotoxic Phospholipase A2 from the Venom of *Vipera nicoskii* on the Contractility of Rat Rapillary Muscles and Thoracic Aortas // Toxins-2024.,v.16, 2 ,100. doi: 10.3390/toxins16020100
- Averin A. S., Nenor M. N. Starkov V. G. et al. Effect of Cardiotoxins from *Naja*

oxiana Cobra Venom on Rat Heart Muscle and Aorta: A Comparative Study of Toxin-Induced Contraction Mechanisms// Toxins- 2022, v 14, 2, 88 DOI: 10.3390/toxins14020088

10. Bush S.P., Hegewald K.G., Green S. M. et al. Effects of a negative pressure venom extraction device (Extractor) on local tissue injury after artificial rattlesnake envenomation in a porcine model. Wilderness und Enviromental Medicine. 2000, 11, 3, p.180-188. doi: 10.1580/1080-6032(2000)011[0180:eoanpv]2.3.co;2.

11. Casewell N.R., Jackson T.N.W, Laustsen A.H; Sunagar K; Causes and Consequences of snake Venom Variation. Trends Pharmacol. Sci. 2020, Aug; 41(18), 570-581

12. Chippaux J. P., Snake bites. Appraisal of the global situation// Bull. World Health Org., 1998; 76, p. 515-524

13. Dunnihoo D.R., Rush B.M., Wise R.B. et al. Snake bite poisoning in pregnancy. A review of the literature//J. Reprod. Med., 1992, 37, p.653-658

14. Holstege C.P., Miller M.B., Wermuth M. et al. Crotalid snake envenomation// Crit.

Care Clin., 1997,13, p. 889-921

15. Kalita B., Utkin Y.N., Mukhorjee A.K. Current Insghts in the Mechanisms of Cobra Venom Cytotoxins and their Complexes in inducing Toxicity. Impliatiosin Antivenom Therapy// Toxins 2022. v.14,12, 839. DOI: 10.3390/toxins14120839

16. Kini K.M., Koh. C.Y. Snake venom three-finger-toxin and their potential in drug development targeting cardiovascular diseases. Biochem. Pharmacol. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114105

17. Sartim M.A., Nogueira R.C., Cavalcante T.T.A . et al. Hemodinamic impairment induced by Crotoxin using *in vivo* and *ex vivo* approach in a rat model, International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 232, article 123408, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123408

18. Sciani J.M., Pimenta D.C. The modular nature of bradykinin potentiating peptides isolated from snake venoms J. of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases 2017; v. 23, 45, doi: 10.1186/s40409-017-0134-7

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԲՆԱԿԱՆ ԾԱԳՄԱՆ ԹՈՒՅՆԵՐ, ՈՐՈՆՔ ՈՐՊԵՍ ԲՆՈՒԹՅԱՆ ՅՈՒՐԱՏԵՍԱԿ ՈՒԺԵՐ, ԿՈՉՎԱԾ ԵՆ ՕԳՆԵԼՈՒ ՄԱՐԴՈՒՆ: ՕՁԻ ԹՈՒՅՆԵՐ: ԹՈՒՆԱԿՈՐ ԱՃԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄԸ: ԿԻՐԱՌՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ՄԵՅ

Մարգարյան Կ.Ս.¹, Սարգսյան Տ.Ս.², Ասլանյան Ա.Ս.³

¹ ԵՊԲՀ, ֆարմացիայի ամբիոն

² ԵՊԲՀ, օրթոպեդիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն

³ ԵՊԲՀ, բժշկության պատմության դասընթաց

Բանալի բառեր՝ տետրոդոտոքսին, նեյրոտոքսին, գուանիդինային տոքսին, կենսաթաղանթ, շառաչող օձ, թրոմբոցիտոպենիա, հեմոլիզ, ներհակորդ, հակաառիթմիկ, հակաթոյն, ցավազրկող:

Ժամանակակից բժշկության պահանջներից է բխում ակտիվ և ընտրողականությամբ օժտված նոր դեղանյութերի ստեղծումը, որոնք հնարավորինս նվազագույնի կհասցնեն կիրառվող դեղերի կողմնակի և թունավոր ազդեցությունները, ինչպես դրանց մեկուսի, այնպես էլ համատեղ գուլգորդումների դեպքում: Այդ իմաստով առավել հետաքրքիր է այն փաստը, որ որոշ տոքսիններ՝ որպես բնության զարմանահրաշ ուժեր, իրենց յուրատեսակ քիմիական կառուցվածքի շնորհիվ դառնում են այլընտրանքային դեղամիջոցներ ամենատարբեր հիվանդությունների բուժման նպատակով, որոշ դեպքերում ցուցաբերելով ամենաաննշան թունավոր հետևանքներ: Սույն աշխատանքը նպատակաուղղված է նման թույների, մասնավորապես օձի թույնի տոքսին մեխանիզմների բիոքիմիական հատկությունների լուսաբանմանը, թունավորումների դեպքում կիրառվող հակաթոյնները ճշգրիտ ընտրելու կողմնորոշմանը (այնքանով, որքանով թույնի կառուցվածքից է բխում հակաթոյնի արդյունավետությունը) և, ամենակարևորը, դրանց այս կամ այն օրգան -համակարգի վրա բուժիչ ազդեցության ֆենոմենի բացահայտմանը:

Այնքանով, որքանով դեղի թունավոր հատկությունը հիմնականում նրա դեղաբանական ազդեցության շարունակական դրսևորումն է, աշխատանքում ներկայացված ամենատարբեր (կորբա, իժ, շառաչող, բոժոժավոր և այլն) օձերի թույներում առկա տոքսիններից մեկի դեպքում ազդեցության թիրախը ԿԼՀ-ի, ԾՆՀ-ի և կմախքային մկանների նատրիումական անցուղիներն են, հեմոռագիկ ազդեցություն ցուցաբերող տոքսինների դեպքում՝ արյունատար անոթները, իսկ առավելապես պեպտիդային կառուց ունեցողների դեպքում, երբ թույնից անջատվում է ալտրենագին-C սպիտակուցը, թիրախ է սրտամկանը, որը կհանգեցնի վերջինիս կծկողա-

կանության աճին: Եթե ցածրամոլեկուլային կառուցվածքով տետրոդոտոքսինը կամ սաքսիտոքսինը (մոլյուսկների թույն) ակտիվ բաղադրամաս եղող գուանիդինային մնացորդի (հիդրատացված նատրիում իոնի կառուցվածքային նմանակ) շնորհիվ ներթափանցում է նատրիումական անցուղիների ճեղքերով՝ հանդես գալով մոլեկուլային «խցանի դերում», իրողվ էլ պայմանավորվում է վերջինիս թերապևտիկ չափաքանակներով հակաառիթմիկ, ցավազրկող ազդեցությունը, ապա բրադիկինինը պոտենցող պեպտիդները (կորբայի թույն) հանգեցնում են զարկերակային ճնշման իջեցման, որի հետևանքով արյան մեջ նվազում է անգիոտենզինի և մեծանում բրադիկինինի կոնցենտրացիան:

Ուստի դրանց հիման վրա ստեղծված են երկարատև ազդեցության հակազերճնշումային դեղեր, մինչդեռ Na-միզամուղ պեպտիդներ պարունակող թույները կարող են ծանր ուղղակեցվածքային թերճնշման պատճառ դառնալ:

Շառաչող և փոսագլուխ օձերի (հատկապես դրանց ձագերի) խայթոց խախտվում է արյան համակարգի ռեգիստենտականությունը՝ հանգեցնելով հիպոֆիբրինոգենեմիայի, թրոմբոցիտոպենիայի և էրիթրոցիտների հեմոլիզի:

Աֆրիկյան իժից անջատված ալտրենագին-C սպիտակուցը մեծացնում է սրտամկանի կծկողականության ուժը, որն էլ կարող է օգտակար լինել սրտամկանի ինֆարկտի դեպքում, երբ սրտի պոմպային ֆունկցիան ընկճված է, իսկ իժի որոշ տեսակների դեպքում հայտնաբերված սարաֆոտոքսինը հանգեցնում է ծախս փորոքի դիսֆունկցիայի և առիթմիայի զարգացմանը: Հետաքրքիր է այն փաստը, որ տետրադոտոքսինի ներառումը կենսաթաթաթվող պոլիմերի կազմում կրճատում է վերջինիս թունայնությունը այնքանով, որքանով օրգանիզմում հիդրոլիզի ընթացքում թույնն անջատվում է աստիճանաբար, և անզայացնող ազդեցությունը պահպանվում է բավականին երկար:

SUMMARY

POISONS OF NATURAL ORIGIN, WHICH, AS UNIQUE FORCES OF NATURE, ARE MEANT TO HELP PEOPLE. SNAKE POISONS. THE MECHANISM OF TOXIC EFFECT. MEDICINAL USAGE

Margaryan K.C.¹, Sargsyan T.S.², Aslanyan A.S.³

¹ YSMU, Department of Pharmacy

² YSMU, Department of Orthopedic Stomatology

³ YSMU, Course of History of Medicine

Keywords: *tetrodotoxin, neurotoxin, guanidine toxin, rigid framework, bio membranes, pit-headed, rattling, thrombocytopenia, hemolysis, antidote, paralysis, antagonist, antiarrhythmic, analgesic.*

Modern medicine demands the development of novel medications with selectivity and activity that will reduce the adverse and toxic effects of existing medications as much as possible, while using both in monotherapy and in combination therapy. In this sense, it is more fascinating that certain poisons, which are incredible powers of nature, may be used as alternative medications to treat a wide range of illnesses, despite sometimes having very mild side effects because of their distinct structure. This work aims to cover the biochemical aspects of the poisonous mechanisms of these poisons, particularly snake venom, and to provide guidance for the precise selection of antidotes to be utilized in cases of poisoning (to the extent that the antidote's efficiency is derived from the structure of poison) and, most importantly, to identify the phenomenon of curing effects on one or more organ systems.

When a drug's toxic property is primarily a continuous manifestation of its pharmacological effect, as is the case with one of the toxins found in the venoms of the widest variety of snakes discussed in the work (cobra, viper, etc.), the effect's target is the sodium channels in the skeletal muscles, in CNS and PNS, whereas in toxins that exhibit a hemorrhagic impact the target is blood vessels. For toxins with a peptide structure- when the

altrenagin-C protein is detached from the poison - the target is the myocardium, which will result in an increase in the latter's contractility. If the tetrodotoxin or saxitoxin (mollusc poison) with a low molecular structure due to the guanidine residue (a structural analogue of the hydrated sodium ion) - an active ingredient, penetrates through the cracks of the sodium channels, acting as a molecular "stopper", having the antiarrhythmic, pain-relieving effect in therapeutic doses, then bradykinin-potentiating peptides (cobra venom) lead to a decrease in arterial pressure. As a result, blood angiotensin decreases and bradykinin concentration increase. Hence, long-acting antihypertensive drugs have been made on their premise, whereas poisons containing Na-diuretic peptides can cause extreme orthostatic hypotension. The bite of pit vipers (particularly snakelets) affects the resistance of the blood system, causing hypofibrinogenemia, thrombocytopenia, and hemolysis of erythrocytes.

The alternagin-C protein separated from the African viper increases myocardial contractility, which may be valuable in myocardial infarction, when the pumping work of the heart is failed, and sarafotoxin found in a few species of viper leads to the ventricular dysfunction and arrhythmia. It is interesting to note that the inclusion of tetrodotoxin in a biodegradable polymer reduces its toxicity, to the extent that the poison is released gradually during hydrolysis in the body, and the anesthetic effect is maintained for quite a long time.