

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ХІМІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
КАФЕДРА ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ**



**КРИВОВ'ЯЗ А.О., ОНИСЬКО М.Ю., СЛИВКА М.В.,  
ФІЗЕР М.М., ЛЕНДЄЛ В.Г.**

**КУРС ЛЕКЦІЙ**  
з дисципліни  
**«Отрути та токсини природного  
походження»**

**для студентів 2 курсу медичного факультету із спеціальності  
7.12010001 – Лікувальна справа.**

Видання подається в авторській редакції та на основі наявної у вільному доступі наукової інформації

**Ужгород – 2019**



**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ХІМІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
КАФЕДРА ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ**



**КРИВОВ'ЯЗ А.О., ОНИСЬКО М.Ю., СЛИВКА М.В.,  
ФІЗЕР М.М., ЛЕНДЄЛ В.Г.**

**КУРС ЛЕКЦІЙ**  
з дисципліни  
**«Отрути та токсини природного  
походження»**

**для студентів 2 курсу медичного факультету із спеціальності  
7.12010001 – Лікувальна справа.**

Видання подається в авторській редакції та на основі наявної у вільному доступі наукової інформації

**Ужгород – 2019**

В основу розробленого курсу лекцій покладено головні положення затвердженої програми з дисципліни «Отрути та токсини природного походження» та методичні розробки згідно даної тематики, що орієнтовані для студентів 2 курсу медичного факультету із спеціальності 7.12010001 – Лікувальна справа.

**Автори:**

**к.х.н., доц. Кривов'яз А.О.**

**к.х.н., доц. Онисько М.Ю.**

**к.х.н., доц. Сливка М.В.**

**к.х.н., доц. Фізер М.М.**

**д.х.н., проф. Лендел В.Г.**

**РЕЦЕНЗЕНТИ :**

**к.х.н., доц. Кохан О.П., доцент кафедри неорганічної хімії.**

**к.х.н., доц. Хрипак Н.П., доцент кафедри органічної хімії.**

Відповідальний за зміст посібника: к.х.н., доц. Кривов'яз Андрій Олександрович

Затверджено на засіданні кафедри органічної хімії. Протокол № 1, від 29.08.2019 р.

*Рекомендовано*

*до друку Редакційно-видавничою Радою хімічного факультету ДВНЗ УжНУ  
протокол № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ 2019 року  
як курс лекцій для студентів курсу медичних спеціальностей вищих  
навчальних закладів*

Розробка «Курс лекцій з дисципліни «Отрути та токсини природного походження». Матеріал теоретичного характеру для студентів медичних спеціальностей // Кривов'яз А.О., Онисько М.Ю., Сливка М.В., Фізер М.М., Лендел В.Г., – Ужгород: кафедра органічної хімії ДВНЗ УжНУ, 2019. – 117 с.

© **Кривов'яз А.О., Онисько М.Ю., Сливка М.В., Фізер М.М., Лендел В.Г., 2019**

© **Кафедра органічної хімії ДВНЗ УжНУ, 2019**

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	8
<b>Умовні скорочення</b> .....	9
<b>1. Загальна характеристика природних отрут і токсинів, і їх класифікація</b> .....	10
1.1. Основні поняття.....	10
1.2. Класифікація отрут біологічного походження.....	11
1.3. Хімічні властивості функціональних груп, що наявні в молекулах отрут та токсинів.....	13
1.3.1. Основні хімічні властивості первинної аміногрупи.....	13
1.3.2. Основні хімічні властивості гідроксильної групи.....	14
1.3.3. Основні хімічні властивості подвійних С=C зв'язків.....	14
1.3.4. Основні хімічні властивості амідної групи.....	15
1.4. Амінокислоти.....	16
1.5. Якісні реакції амінокислот.....	18
1.6. Ксенобіотики. Визначення та їх негативний вплив на організм.....	22
<b>2. Отрути мікробного походження</b> .....	23
2.1. Загальна характеристика і класифікація отрут мікробного походження.....	23
2.2. Порівняльна характеристика екзо- та ендотоксинів мікроорганізмів.....	24
2.3. Анатоксини.....	24
2.4. Екзотоксини. Визначення, особливості будови.....	26
2.4.1. Особливості правцю та його токсин.....	28
2.4.2. Особливості дифтерії та її токсин.....	30
2.4.3. Холерний токсин.....	33
2.4.4. Стафілококові ентеротоксини.....	36
2.4.5. Ботулотоксин.....	38
2.5. Ендотоксини.....	39
2.5.1. Шигелотоксин.....	40
<b>3. Токсини рослинного походження (фітотоксини)</b> .....	43
<b>3.1. Отрути вищих грибів</b> .....	43
3.1.1. Мускарін.....	43
3.1.2. Копрін.....	45
3.1.3. Гіромітрин.....	47

<b>3.2. Фітотоксини</b> .....	48
3.2.1. Нікотин.....	49
3.2.2. Аконітин.....	53
3.2.3. Рицин.....	54
3.2.4. Атропін.....	56
3.2.5. Коніїн.....	57
<b>3.3. Мікотоксини: Отрути нижчих грибів</b> .....	59
3.3.1. Афлатоксини.....	61
3.3.2. Стеригматоцистин.....	63
3.3.3.                   Зеараленон                   і                   його	
похідні.....	65
3.3.4. Патулін.....	66
<b>4. Отрути змій</b> .....	69
4.1. Визначення, класифікація, токсична дія, хімічна будова	
яду.....	69
4.2.                   Гемотоксини                   отрут                   гадюк                   і	
примучників.....	71
4.3. Натрійдіуретичний пептид з отрути <i>Dendroaspis</i>	
<i>angusticeps</i> .....	72
4.4.                   Ерабутоксин                   та	
аземіопсин.....	73
4.5 Сарафотоксин.....	74
4.6. Перша допомога при укусах змій.....	74
4.7. Профілактика укусів змій та застосування отрут змій.....	75
<b>5. Отрути і токсини тваринного походження (зоотоксини)</b> .....	77
5.1. Визначення, класифікація, загальний механізм	
дії.....	78
<b>5.2. Отрути найпростіших (Protozoa).</b>	
Динофлагеляти.....	79
5.2.1. Сакситоксин.....	79
<b>5.3. Отрути губок (Spongia)</b> .....	80
5.3.1. Суберитин.....	80
5.3.2. Хадітоксин.....	81
5.3.3.                   Палітоксин.....	82
<b>5.4. Отрути кишковопорожнинних (Coelenterata)</b> .....	84
<b>5.5. Отрути черв'яків (Vermes)</b> .....	85
5.5.1. Нерейстоксин.....	85
<b>5.6. Отрути молюсків (Mollusca)</b> .....	86
5.6.1. Мурексин.....	86
5.6.2.                   Акрилілхоліл                   та	
сенеціолхолін.....	87
<b>5.7. Отрути павукоподібних (Arachnida)</b> .....	88
5.7.1 Аргіопін.....	89

5.7.2. Токсин ФТХ-3.3 (ФТХ) із яду <i>Agelenopsis aperta</i> .....	90
5.7.3. Брадикінін.....	90
5.7.4. Робустоксин та агатоксин.....	91
5.7.5. Невідкладна допомога від отрути павуків.....	92
5.7.6. Долікарська первинна допомога при укусі павука.....	93
5.7.7. Невідкладна допомога від отрути тарантула.....	93
5.7.8. Інсектотоксин та нейротоксин в отруті скорпіона.....	94
5.7.9. Харібдотоксин.....	96
5.7.10. Маргатоксин.....	97
5.7.11. Хлоротоксин.....	98
5.7.12. Невідкладна допомога від отрути скорпіонів.....	98
<b>5.8. Отрути комах.....</b>	<b>99</b>
5.8.1 Метил-2-нонілпіперидин.....	99
5.8.2. Кантаридин.....	100
5.8.3. Метил-8-гідроксихінолін-2-карбоксилат у жуків-мульників <i>Polybius fenestratus</i> .....	100
5.8.4 Мелітин в бджолиній отруті.....	100
5.8.5. Кантаридин.....	101
5.8.6. Педерин.....	101
5.8.7. Мастопаран.....	102
<b>5.9. Отрути лускокрилих або метелики (<i>Lepidoptera</i>).....</b>	<b>102</b>
<b>5.10. Отрути земноводних.....</b>	<b>103</b>
5.10.1. Буфотенін.....	103
5.10.2. Бомбезин в отруті джерелянки.....	104
5.10.3. Епібатидін.....	104
<b>5.11. Отрути амфібій.....</b>	<b>105</b>
5.11.1. Самандарин.....	105
5.11.2. Стонустоксин.....	106
<b>5.12. Отрути риб (<i>Pisces</i>).....</b>	<b>106</b>
5.12.1. Тетродотоксин.....	106
5.12.2. Пахутоксин.....	107
<b>5.13. Отрути птахів (<i>Aves</i>).....</b>	<b>108</b>
5.13.1. Батрахотоксин.....	108
Список використаної літератури.....	110
ДОДАТОК.....	111





## ВСТУП

Потреба у такій розробці викликана відсутністю оптимізованого навчального варіанту лекцій, у якому б стисло був поданий необхідний матеріал для студентів медичних спеціальностей з даного курсу.

Ще знаменитий лікар стародавності Парацельс вважав, що «Усе є отрутою й ніщо не позбавлене отруйності». Але поряд з цим було й відомо, що багато хімічних речовин, які використовувались в середину організму в оптимальній дозі, призводили до відновлення порушених від певної хвороби функцій організму й тим самим проявляли лікувальні властивості. Багато речовин є складовою частиною живого організму (білки, жири, вуглеводи та ін.), тому для прояву їхніх токсичних властивостей потрібні особливі умови. Частіше токсичну дію викликають далекі живому організму речовини, які одержали назву «ксенобіотики» (від грец. *xenos* – чужий).

Вивчення курсу «Отрути та токсини природного походження» це спосіб навчитися розуміти різні механізми токсичності, виробити знання по оцінці реакційної здатності токсину завдяки наявності у їх складі активних функціональних груп, навчитися оцінювати ризик для здоров'я при використанні хімічних речовин у нашому повсякденному житті. Такі знання і професійна підготовка дасть можливість зробити вклад у майбутнє з безпечного і сталого використання хімічних речовин та їх компонентів в медичній практиці в якості лікарських препаратів.

Автори курсу лекцій з дисципліни «Отрути та токсини природного походження» сподівається, що він допоможе студентам-медикам ґрунтовно засвоїти основні теоретичні аспекти хімії отрут та токсинів природного походження, полегшить перехід від вивчення теорії органічної хімії до вирішення конкретних практичних задач по визначенню токсичності речовин в організмі людини, і будуть вдячні колегам за будь-які зауваження і побажання щодо цього видання.

## Умовні скорочення

АДП вакцина	Адсорбована дифтерійно-правцева вакцина
АДФ	Аденозиндифосфат
АКДП-вакцина	Адсорбована коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина
АКДС-вакцина вакцина	Асоційована коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина
АТФ	Аденозинтрифосфат
БТ	Ботулотоксин
ГАМК	Гамааміномасляна кислота
ДМСО	Диметсульфоксид
ДТ	Дифтерійний токсин
ЕЕГ	Електроенцефалографія
ЕТКП	Ентеротоксигенні кишкові палички
ЕД	Ефективна доза
ЕТКП	Ентеротоксигенні кишкові палички
ІФА	Імуноферментний аналіз
ЛД	Летальна доза
ММГ	Монометилгідрозин
М.м.	Молярна маса
МПКП	Медикаментозна постконтактна профілактика
ПДС	Протидифтерійна сироватка
ПКП	Постконтактна профілактика
РНГА	Реакція непрямой гемаглютинації
СК	Смертельна концентрація
УФ	Ультрафіолетове випромінювання
ХТ	Холерний токсин
ЦНС	Центральна нервова система
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт
pH	Кислотність середовища
SET	Стафілококовий ентеротоксин

## **Лекція № 1. Загальна характеристика природних отрут і токсинів, і їх класифікація.**

### **Зміст лекції**

1.1. Основні поняття – токсикологія, отрути, токсини, токсичність, гостра, підгостра та хронічна інтоксикація, смертельна доза, абсолютна смертельна доза, середня смертельна доза (ЛД<sub>50</sub>), мінімальна смертельна доза (ЛД<sub>min</sub>), середня ефективна доза (ЕД<sub>50</sub>), навколишнє середовище.

1.2. Класифікація отрут біологічного походження.

1.3. Хімічні властивості функціональних груп, що наявні в молекулах отрут та токсинів.

1.3.1. Основні хімічні властивості первинної аміно-групи.

1.3.2. Основні хімічні властивості гідроксильної групи.

1.3.3. Основні хімічні властивості подвійних С=C зв'язків.

1.3.4. Основні хімічні властивості амідної групи.

1.4. Амінокислоти. Структурні формули протеїногенних амінокислот (в іонізованій формі), їх трьохлітерові та однолітерові коди.

1.5. Якісні реакції амінокислот.

1.6. Ксенобіотики. Визначення та їх негативний вплив на організм.

### **1.1. Основні поняття**

**Токсикологія** – наука, що вивчає отруйні речовини і їх вплив на рослинний, тваринний і людський організм.

Завдання токсикології:

1. Розробка нових методів аналізу отрут і їх метаболітів у різноманітних об'єктах.

2. Розробка ефективних методів очистки витяжок, отриманих з об'єктів при хіміко-токсикологічному аналізі.

3. Впровадження в практику хіміко-токсикологічного аналізу нових чутливих і специфічних реакцій та методів виявлення токсичних речовин, виділених із відповідних об'єктів (хроматографії, спектроскопії, мас-спектрометрії та ін.).

4. Розробка і впровадження в практику хіміко-токсикологічного аналізу чутливих методів кількісного визначення токсичних речовин.

5. Вивчення метаболізму токсичних речовин в організмі.

**Отрути (токсиканти)** – суміш кількох різних за будовою сполуки. Вони здатні при дії на живий організм викликати різке порушення нормальної його життєдіяльності і викликати отруєння або смерть. Віднесення тих або інших речовин до отрути є умовним, оскільки токсичність багатьох з них визначається обставинами або способом введення в організм дози токсину. До отрут часто входять самі по собі нетоксичні сполуки, які в певній суміші спричиняють прояв токсичності.

**Токсини** – індивідуальні сполуки, здатні викликати отруєння.

**Токсичність** – властивість деяких хімічних елементів, сполук і біогенних речовин згубно впливати на живі організми (рослини, тварини,

гриби, мікроорганізми) і здоров'я людей. Тобто токсичність – це міра несумісності шкідливої речовини з життям. Чим вища концентрація речовини, тим швидше виникає отруєння і тим сильніше виражені його симптоми. Чим розчинність токсичних речовин більша, тим вищою є їх токсична дія.

**Гострою** називається інтоксикація, що розвивається в результаті одноразової або повторної дії речовин протягом обмеженого періоду часу (як правило, до декількох діб).

**Підгострою** називається інтоксикація, що розвивається в результаті безперервної або такої, що переривається в часі (інтермітуючої) дії токсину тривалістю до 90 діб.

**Хронічною** називається інтоксикація, що розвивається в результаті тривалої (іноді роки) дії токсину.

**Смертельна доза** (lethal dose) позначається символом «ЛД» (LD або DL) – кількість речовини, що викликає загибель у результаті потрапляння в організм. Виражають у міліграмах на кілограм маси тіла (мг/кг), а у разі нанесення на шкіру – на площу контакту (мг/см<sup>2</sup>).

**Абсолютна смертельна доза (ЛД<sub>100</sub>)** – absolute lethal dose (LD<sub>100</sub>) – найменша кількість речовини, що викликає загибель 100 % піддослідних тварин.

**Середня смертельна доза (ЛД<sub>50</sub>)** – median lethal dose (LD<sub>50</sub>) – кількість речовини, що викликає загибель 50 % тварин у стандартному досліді при певному терміні спостереження.

**Середньолетальний ефект** визначають не менше ніж на 5 групах особин обох статей – по 5 і більше осіб на один дослід. Застосування прискорених методів визначення ЛД<sub>50</sub> у токсикології є небажаним.

**Мінімальна смертельна доза (ЛД<sub>min</sub>)** – minimum lethal dose (LD<sub>min</sub>) – найменша кількість речовини, що викликає загибель окремих піддослідних особин.

**Максимальна терпима доза (ЛД<sub>0</sub>)** – maximum tolerable dose (LD<sub>0</sub>) – найбільша кількість речовини, що не викликає загибелі піддослідних особин.

**Середня ефективна доза (ЕД<sub>50</sub>)** – median effective dose (ED<sub>50</sub>) – кількість речовини, що викликає певний ефект у 50 % стандартної групи при певному терміні спостереження.

**Смертельна концентрація (СК)** – lethal concentration (LC) – свідчить про загибель тварин (рослин) при аерогенному введенні токсиканту. Зазвичай, значення дії позначають через кількість міліграм на об'єм повітря (мг/м<sup>3</sup>).

**Навколишнє середовище** – це середовище мешкання і виробничої діяльності людини. Навколишнє середовище – це світ, частково даний нам природою, частково це світ, змінений людською діяльністю.

## 1.2. Класифікація отрут біологічного походження

Отрути біологічного походження поділяються на такі класи:

1. Отрути тваринного походження (зоотоксини);

2. Отрути рослинного походження;
3. Отрути вищих грибів;
4. Отрути мікроскопічних грибів (мікотоксини);
5. Токсини мікробного походження.

В експериментальній токсикології найчастіше користуються середньою летальною дозою ( $DL_{50}$ ) або концентрацією ( $CL_{50}$ ) отрути, за яких гине 50% піддослідних тварин. Якщо ж спостерігається 100%-а їхня загибель, то така доза або концентрація позначається як абсолютна летальна ( $DL_{100}$  і  $CL_{100}$ ). Поняття токсичності (отруйності) означає міру несумісності речовини з життям і визначається величиною, оберненою  $DL_{50}$  ( $CL_{50}$ ), тобто  $\frac{1}{DL_{50}} \left( \frac{1}{CL_{50}} \right)$ .

Таблиця 1.

### Класифікація шкідливих речовин за мірою токсичності

Показники	Класи токсичності			
	Надзвичайно токсичні	Високо токсичні	Помірно токсичні	Мало токсичні
$DL_{50}$ (всередину), мг/кг	< 15	15-150	151 –1500	> 150
$CL_{50}$ (інгаляційно), мл/л	<0,5	0,5-5,0	5 –50	> 50
$DL_{50}$ (на шкіру), мг/см <sup>2</sup>	< 100	100-500	500 –2500	> 2500

Таблиця 2.

### Порівняльна токсичність деяких речовин для мишей (доза, що викликає загибель при внутрішньоочеревинному способі введення)

Токсин	Джерело	Токсичність ( $LD_{50}$ ) мкг/кг
Ботулотоксин	Бактерії	0,0003
Тетанотоксин	Бактерії	0,001
Батрахотоксин	Земноводні	2
Тайпоксин	Змії	2
Рицин	Рослини	3
Тетродотоксин	Риби	8
Сакситоксин	Простіші	9

Латротоксин	Павуки	10
Бунгаротоксин	Змії	14
Діоксин	Синтетичний	200
Курарин	Рослини	500

Таблиця 3.

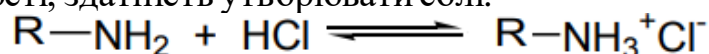
### Загальноосаджувальні реактиви

Назва реактиву	Хімічний склад та формула
Реактив Бушарда	$KI + I_2 = K[I_3]$ (10 % розчин йоду)
Реактив Вагнера	$KI + I_2 = K[I_3]$ (25 % розчин йоду)
Реактив Драгендорфа	$KI + BiI_3 = K[BiI_3]$
Реактив Люголя	Водний розчин KI та $I_2$ (насичений розчин йоду)
Реактив Майера	$KI + HgI_2 = K[HgI_3]$
Реактив Маркі	$CH_2O + H_2SO_4$ (конц.)
Реактив Марме	$KI + CdI_2 = K[CdI_3]$
Кислота пікринова	2,4,6-тринітрофенол (розчин)

### 1.3. Хімічні властивості функціональних груп, що наявні в молекулах отрут та токсинів

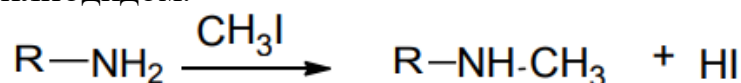
#### 1.3.1. Основні хімічні властивості первинної аміно-групи

1. Основні властивості, здатність утворювати солі.



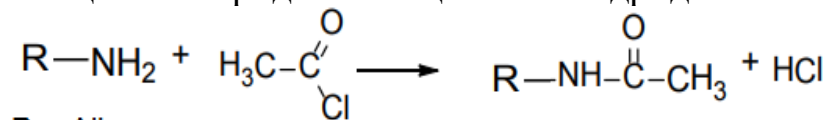
R = Alk

2. Алкілування метилйодидом.



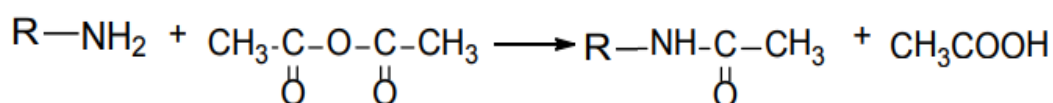
R = Alk

3. Ацилювання ацетил хлоридом або оцтовим ангідридом.

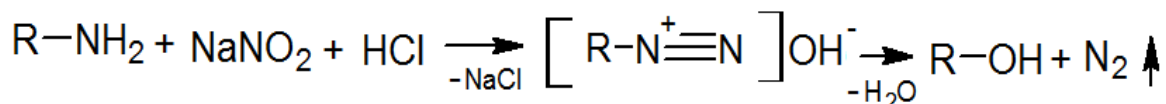


R = Alk

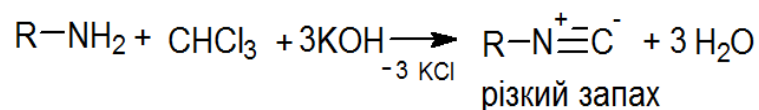
ацетилхлорид



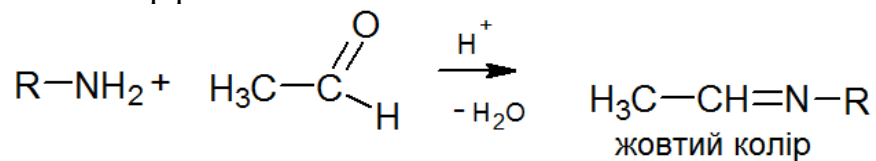
4. Реакція з нітритною кислотою з утворенням гідроксильної групи.



5. Ізонітрильна проба.

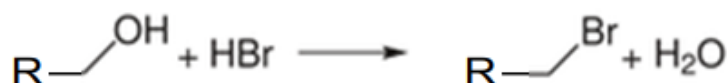


6. Утворення основ Шіффа.



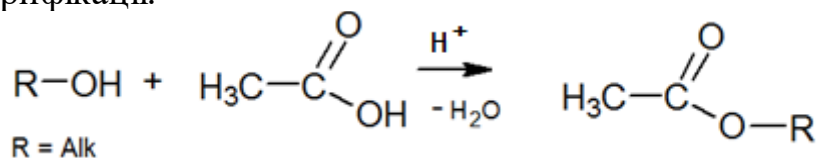
### 1.3.2. Основні хімічні властивості гідроксильної групи

1. Взаємодія з бромоводнем з утворенням галогенпохідного.

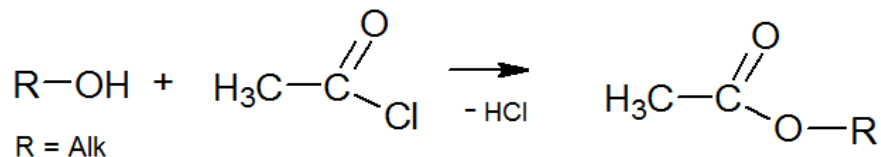


R = Alk

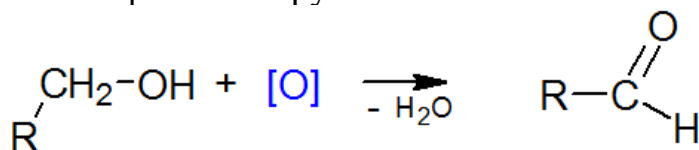
2. Реакція естерифікації.



3. Ацилювання ацетил хлоридом.

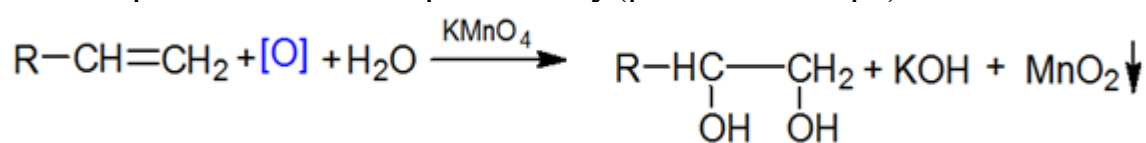


4. Окиснення первинної аліфатичної групи.

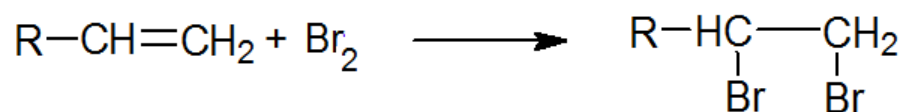


### 1.3.3. Основні хімічні властивості подвійних C=C зв'язків

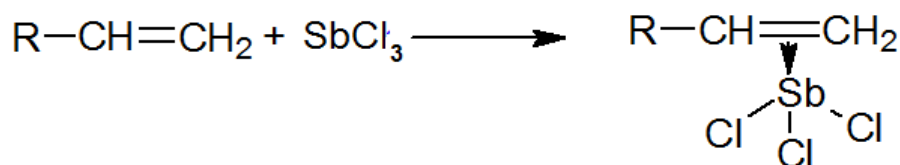
1. Окиснення розчином калій перманганату (реакція Вагнера).



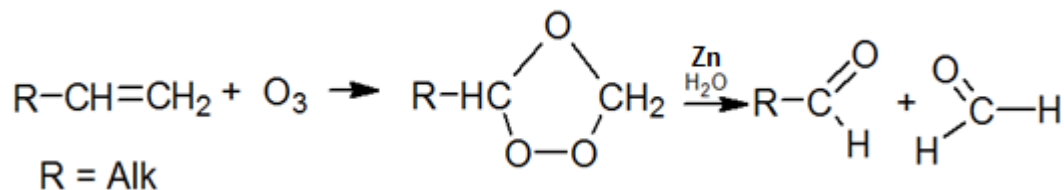
2. Реакція з бромною водою.



3. Комплексоутворення.

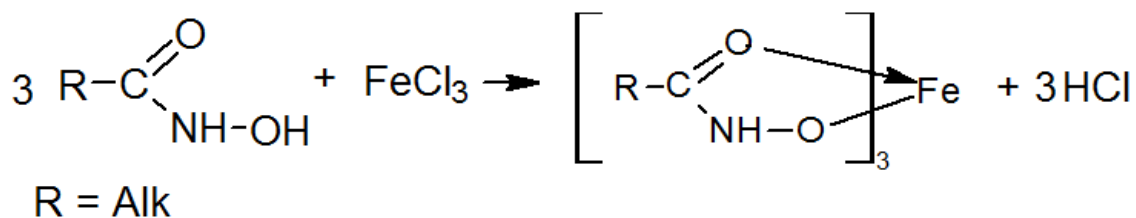
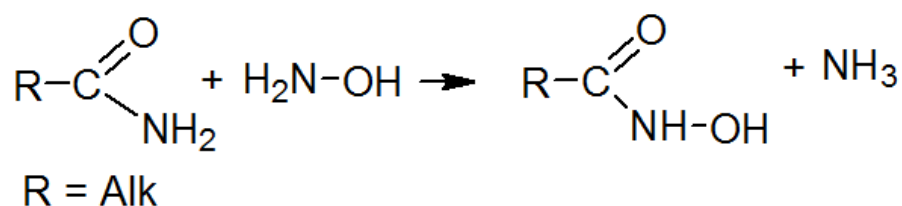


4. Окиснення озоном з подальшим відновним гідролізом.

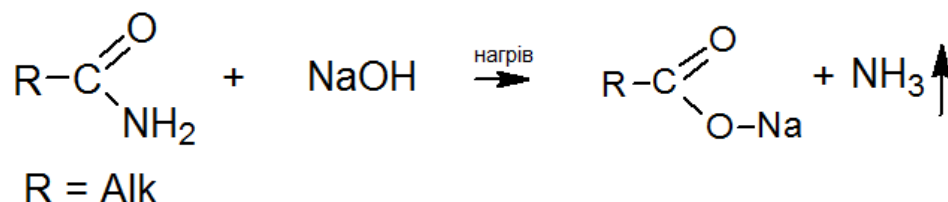


### 1.3.4. Основні хімічні властивості амідної групи

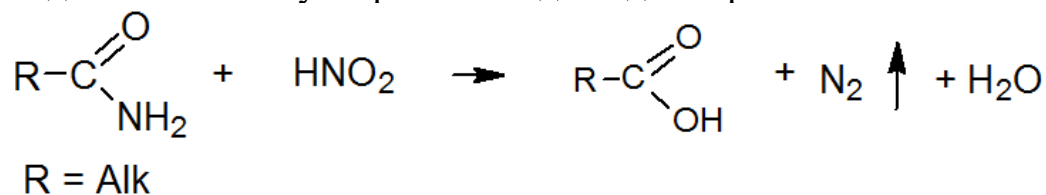
1. Гідроксамова реакція заснована на утворенні гідроксамових кислот, які при взаємодії з катіонами металів ( $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ) перетворюються в забарвлені гідроксамові комплекси хелатного типу:



2. Лужний гідроліз.



3. Амідні легко розкладаються на холоді розчином нітритної кислоти, при цьому виділяється азот і утворюється відповідна карбонова кислота.





## 1.4. Амінокислоти

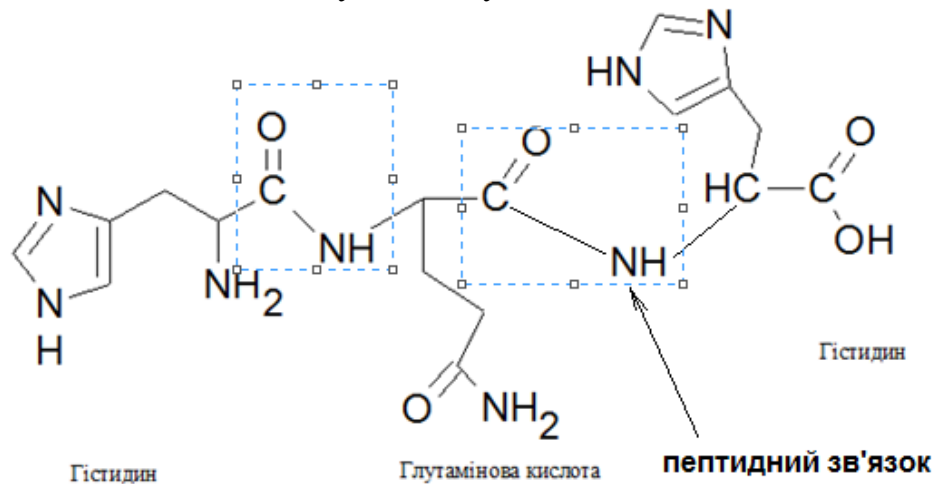
**Амінокислоти** – органічні сполуки, що містять одночасно аміно- та карбгідроксильну групи, безбарвні кристалічні речовини, розчинні у воді.

**Цвіттер-іон** – це біполярний іон, в якому одночасно існують два протилежні заряди.

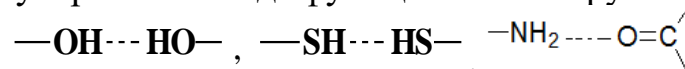
**Ізоелектрична точка (pHi)** – це таке значення рН розчину, при якому концентрація цвіттер-іону максимальна.

**Білки** – це складні високомолекулярні сполуки біологічного походження (біополімери), утворені із залишків амінокислот, сполучених пептидними зв'язками.

**Первинна структура білка** – це певна послідовність розташування амінокислот в поліпептидному ланцюгу.



**Вторинна структура білка** – це впорядкована конформація поліпептидного ланцюга у вигляді спіралі, що утворюється при внутрішньомолекулярній взаємодії функціональних груп.



**Третинна структура білка** – форма розташування поліпептидного ланцюга у просторі внаслідок внутрішньомолекулярної взаємодії. У формуванні третинної структури білка, поряд із водневими беруть участь інші зв'язки – електростатичні (іонні), гідрофобні, дисульфідні.

**Четвертинна структура білка** – це форма існування білкової молекули, сформована з кількох індивідуальних поліпептидів третинної будови. Або іншими словами, четвертинна структура білка зумовлена комбінацією чотирьох субодиниць третинних структур, що утримуються одна біля одної слабкими зв'язками електростатичної природи (здебільшого, силами Ван-дер-Ваальса).

**Денатурація білків** – це незворотня руйнація вищого рівня організації білка (третинної і четвертинної структури) під дією температури, хімічних реагентів або опромінення.

**Структурні формули протеїногенних амінокислот (в іонізованій формі), їхні трьохлітерові та однолітерові коди.**

Таблиця 4.

$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ (\text{CH}_2)_3 \\   \\ \text{NH} \\   \\ \text{C}=\text{NH}_2 \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p><b>Аргінін</b> (Arg / R)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p><b>Глутамін</b> (Gln / Q)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ <p><b>Фенілаланін</b> (Phe / F)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{OH} \end{array}$ <p><b>Тирозін</b> (Tyr / Y)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2 \end{array}$ <p><b>Триптофан</b> (Trp, W)</p>
$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ (\text{CH}_2)_4 \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p><b>Лізин</b> (Lys / K)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{H} \end{array}$ <p><b>Гліцин</b> (Gly / G)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p><b>Аланін</b> (Ala / A)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2 \end{array}$ <p><b>Гістидін</b> (His / H)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{OH} \end{array}$ <p><b>Серін</b> (Ser / S)</p>
$\begin{array}{c} \text{H}_2 \\   \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\   \quad \quad   \\ \text{H}_2\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \end{array}$ <p><b>Пролін</b> (Pro / P)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$ <p><b>Глутамінова кислота</b> (Glu / E)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$ <p><b>Аспарагінова кислота</b> (Asp / D)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p><b>Треонін</b> (Thr / T)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{SH} \end{array}$ <p><b>Цистеїн</b> (Cys / C)</p>
$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{S} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p><b>Метіонін</b> (Met / M)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$ <p><b>Лейцин</b> (Leu / L)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p><b>Аспарагін</b> (Asn / N)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{HC} - \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p><b>Ізолейцин</b> (Ile / I)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\   \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$ <p><b>Валін</b> (Val / V)</p>

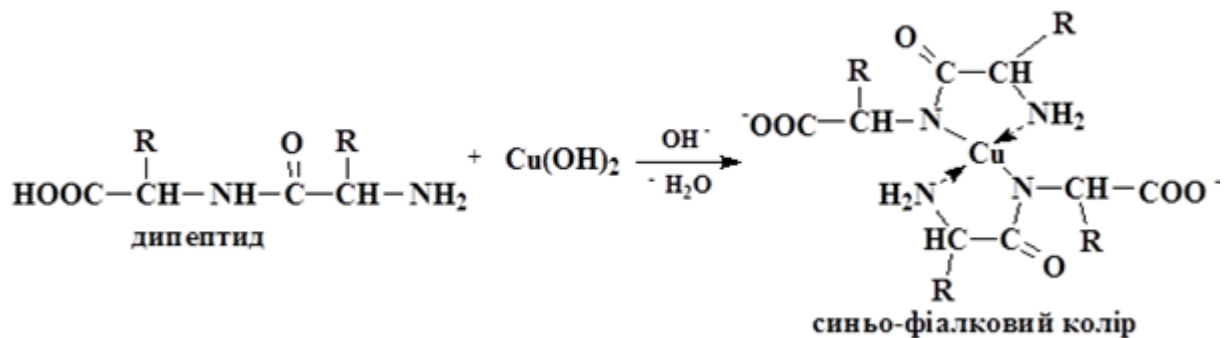
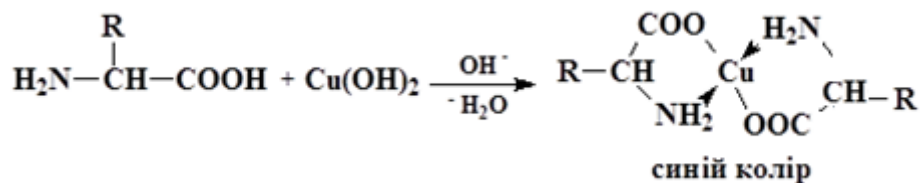
Таблиця 5.  
Скорочене позначення амінокислот в поліпептидних токсинах

Амінокислота	Скорочення		
	українське	англійське	однобуквенний код

Аланін	Ала	Ala	A
Аргінін	Арг	Arg	R
Аспарагінова кислота	Асп	Asp	D
Аспарагін	Асн	Asn	N
Валін	Вал	Val	V
Гістидин	Гіс	His	H
Гліцин	Глі	Gly	G
Глутамін	Глн	Gln	Q
Глутамінова кислота	Глу	Glu	E
Ізолейцин	Іле	Ile	I
Лейцин	Лей	Leu	L
Лізин	Ліз	Lys	K
Метіонін	Мет	Met	M
Піроглутамінова кислота	піроГлу	Glp	pE
Пролін	Про	Pro	P
Серин	Сер	Ser	S
Тирозин	Тир	Tyr	Y
Треонін	Тре	Thr	T
Триптофан	Трп	Trp	w
Фенілаланін	Фен	Phe	F
Цистеїн	Цис	Cys	C

### 1.5. Якісні реакції амінокислот

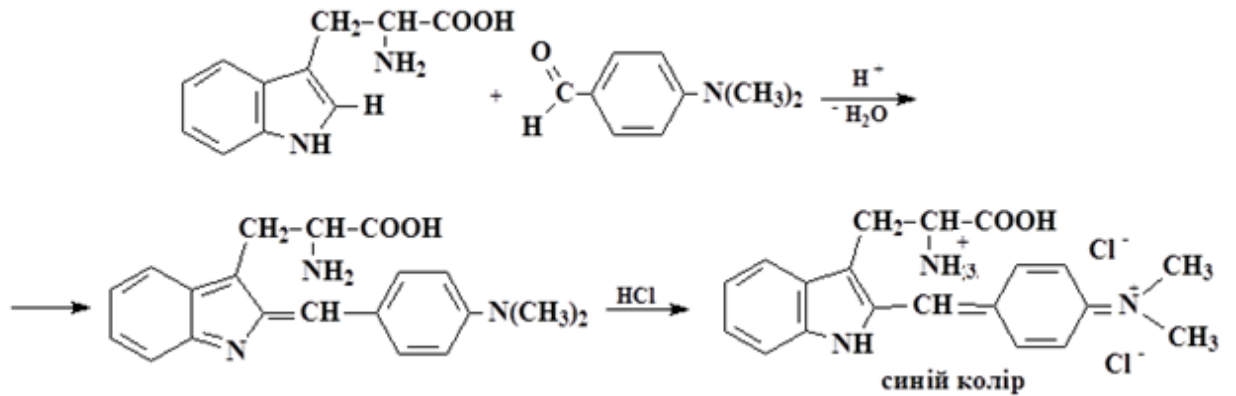
1) Біуретова реакція.





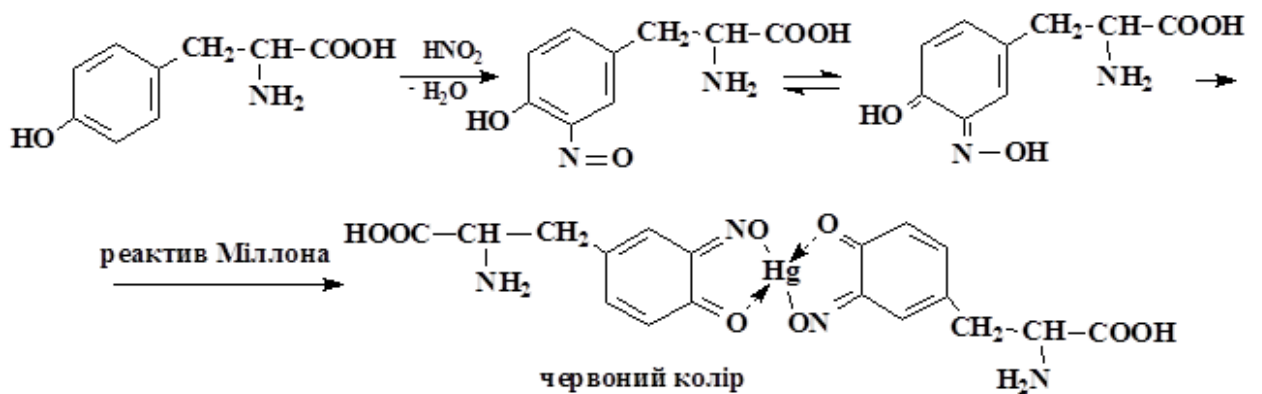


5) Ерліха реакція (триптофан).

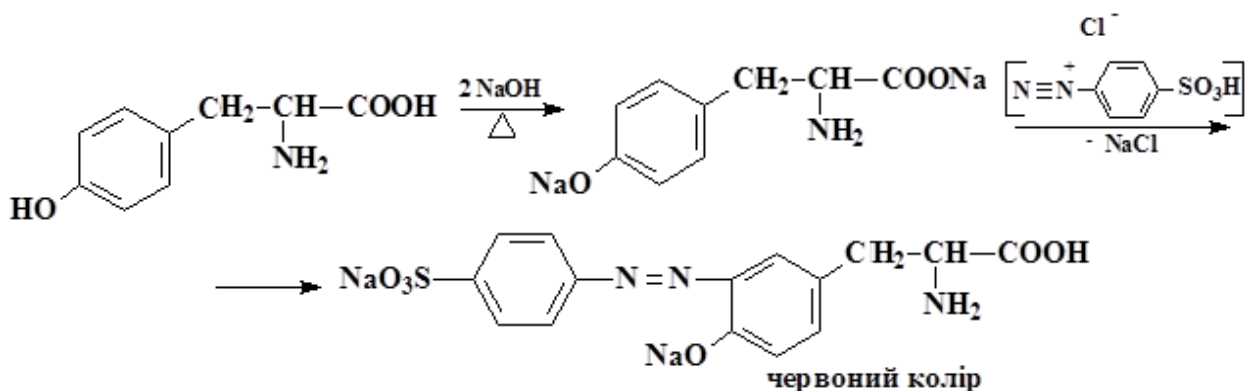


6) Міллона реакція (тирозин).

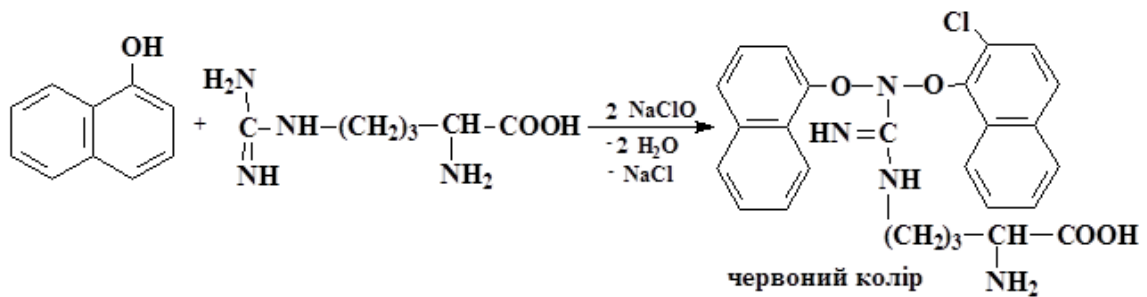
Реактив Міллона: суміш  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2 + \text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2 + \text{HNO}_3 + \text{HNO}_2$ .



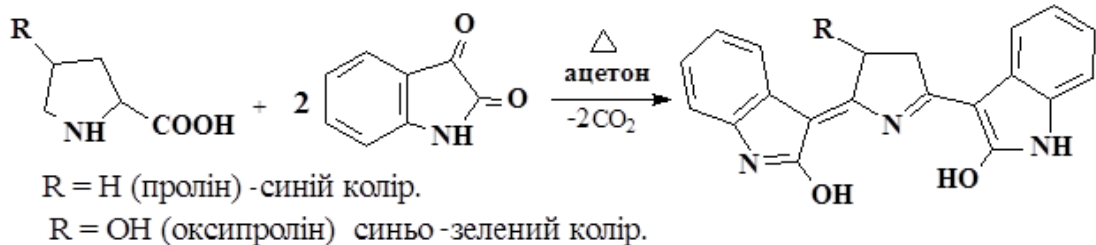
7) Паулі реакція (гістидин, тирозин). Азосполучення.



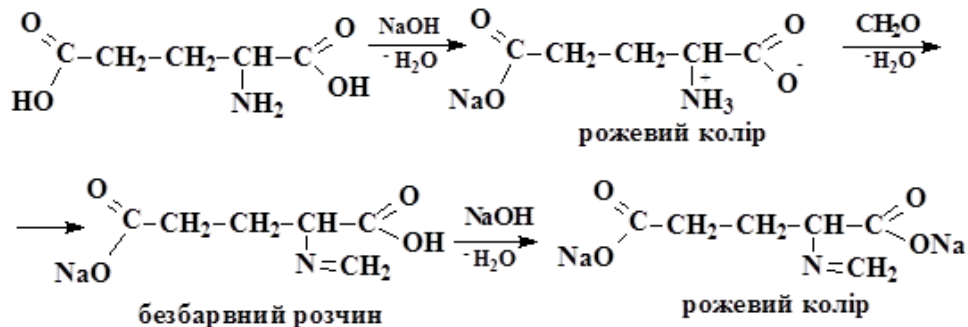
8) Сакагучі реакція (аргінін).



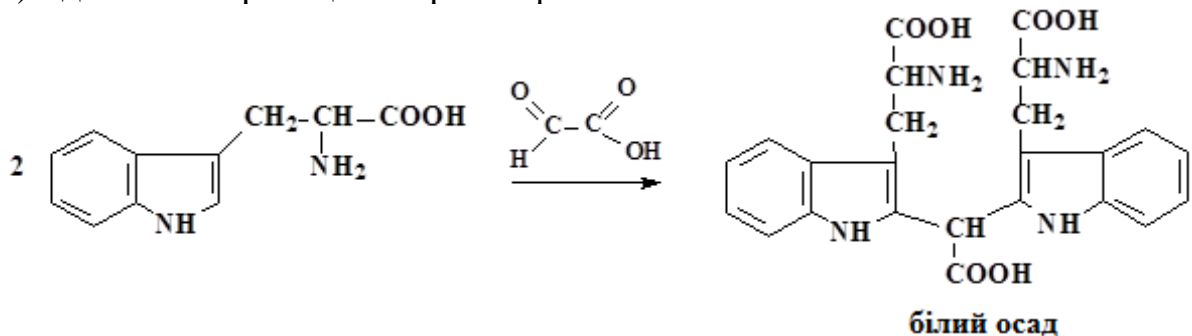
9) Ізатинова реакція (пролін, гідроксипролін).



10) Серенсена метод (формольне визначення) (глутамінова кислоти).



11) Адамкевича реакція на триптофан.



## 1.6. Ксенобіотики. Визначення та їх негативний вплив на організм

**Ксенобіотики** – чужорідні для біосфери хімічні речовини, що природно не синтезуються, не можуть асимілюватись організмами внаслідок чого не приймають участі в кругообігу речовин у природі, тому здатні до накопичення.

Потрапляючи в навколишнє природне середовище, вони можуть викликати алергічні реакції, загибель організмів, мутації, знижувати імунітет, порушувати обмін речовин, порушувати хід процесів в природних екосистемах до рівня біосфери в цілому. Вивчення перетворень ксенобіотиків шляхом детоксикації і деградації в живих організмах і в зовнішньому

середовищі важливо для організації санітарно-гігієнічних заходів щодо охорони природи.

Умови, що впливають на дію отрути в організмі.

1. Умови, що залежать від самої отрути:

- доза (кількість речовини). Будь-яка речовина в малих дозах може діяти як ліки, а в великих – виявляти токсичну дію, отруєння та смерть;

- розчинність. Речовини, які не розчиняються в шлунку та кишківнику, не викликають отруєнь (наприклад,  $Hg_2Cl_2$  (каломель) – неотруйна, а розчинна сіль хлориду меркурію (II)  $HgCl_2$  (сулема) – є сильною отрутою);

- фізичний стан отрути. Найшвидшу дію виявляють леткі або газоподібні отрути, так як вони всмоктуються безпосередньо в кров у великих кількостях. При надходженні через рот отрута діє швидше, якщо вона знаходиться в розчиненому стані;

- речовини, введені разом з отрутою можуть як підсилювати дію отрути (лужне середовище для миш'яку, кислотне – для ціаніду калію), так і послаблювати – при наявності їжі, багатой на білки;

- тривалість зберігання отрут і ступінь розкладання отруйної речовини.

2. Умови дії отрути, що залежать від організму людини:

- вік. Дитячий організм, як і організм людей похилого віку дуже чутливий до дії отруйних речовин;

- стан здоров'я. Виснажені важкою працею, хворі на хронічні захворювання швидше і гостріше сприймають дію отрути;

- вага. Смертельна доза отрути прямо пропорційна вазі людини;

- стать. Жінки більш чутливі до дії отрути;

- наркомани та алкоголіки. Спостерігається підвищена чутливість до дії антибіотиків, новокаїну, але може бути знижена чутливість до речовин, що використовуються в хірургії для анестезії;

- кумуляція отрути в організмі.



## **Лекція № 2. Отрути мікробного походження**

### **Зміст лекції**

2.1. Загальна характеристика і класифікація отрут мікробного походження.

2.2. Порівняльна характеристика екзо- та ендотоксинів мікроорганізмів

2.3. Анатоксини.

2.4. Екзотоксини. Визначення, особливості будови.

2.4.1. Особливості правцю та його токсин (збудник, джерела інфекції, шляхи і спосіб передачі, будова токсину, токсичність, лікування правцю).

2.4.2. Особливості дифтерії та її токсин (збудник, симптоми захворювання, будова токсину, профілактика).

2.4.3. Холерний токсин (будова, особливості дії, застосування).

2.4.4. Стафілококові ентеротоксини (класифікація, особливості будови, діагностика, профілактика).

2.4.5. Ботулотоксин (Класифікація, будова, токсичність).

2.5. Ендотоксини: визначення.

2.5.1. Шигелотоксин (особливості будови, профілактика).

### **2.1. Загальна характеристика і класифікація отрут мікробного походження.**

Розрізняють три групи мікробних токсинів:

- екзотоксини, які виділяються у середовище в процесі життєдіяльності мікроба;

- ендотоксини, які виділяються у середовище після загибелі мікробів;

- мезотоксини, що являють собою токсичні речовини, які не міцно зв'язані зі строю мікробної клітини і можуть частково проникати у середовище культивування з живих мікробів.

В залежності від характеру відповідної реакції організму мікробні токсини можуть бути специфічними, коли вони вибірково діють на певні клітини та тканини організму, що проявляється конкретним інфекційним захворюванням, та неспецифічними, попадання яких в організм викликає патологічні реакції.

Біохіміки в залежності від природи токсинів та хімічних властивостей поділяють їх на групу простих та складних білків (протеотоксини), групу із стероїдною конфігурацією (афлатоксини) та групу полісахаридних комплексів, токсичну активність яких визначає ліпідний комплекс (ліпід А).

За механізмом дії основні бактеріальні білкові токсини поділяють на мембранотоксини, цитотоксини, функціональні блокатори та ексфоліативні еритрогеніни.

В свою чергу, мембранотоксини поділяються на групи лейкоцидинів, токсинів з фосфатадною активністю та гемолізину. Гемолізину поділяються на підгрупи, як O<sub>2</sub>-лабільні, O<sub>2</sub>-стабільні.

Цитотоксини поділяються на такі три групи: антиелонгатори, дермонекротизини та цитотоксини з ентеротропною активністю.

Функціональні блокатори поділяються на три групи: ентеротоксини з підгрупами термостабільних та термолабільних ентеротоксинів.

## 2.2. Порівняльна характеристика екзо- та ендотоксинів мікроорганізмів

Таблиця 6.

Вид токсину	Екзотоксини	Ендотоксини
Спосіб виділення та виявлення	Позаклітинні фактори, які виділяються живими клітинами у високих концентраціях у рідкі середовища	Компоненти зовнішньої мембрани або клітинної стінки в основному грамнегативних бактерій, які звільняються при дезинтеграції
Хімічна природа	Поліпептиди, М.м. $\approx 50000-900000$ Д	Ліпополісахаридні комплекси; ліпід А та деякі ін.
Термостабільність, перетравлювання у шлунково-кишковому тракті	Відносно нестабільні. Швидко руйнуються при $t > 60^\circ\text{C}$ , перетравлюються трипсином, хімотрипсином, ботулінічного, стафілококового екзотоксинів крім	Відносно стабільні, витримують $t > 60^\circ\text{C}$ кілька годин без втрати активності, не перетравлюються ферментами ШКТ
Здатність переходити в анатоксин	Переходять в антигенні нетоксичні анатоксини під впливом формаліну, кислот, нагрівання	Не переходять в анатоксини
Ступінь токсичності та здатність викликати специфічну клінічну картину	Високотоксичні, викликають загибель лабораторних тварин при введенні декількох мкг і менше, дають типову клінічну картину захворювання	Слаботоксичні, викликають загибель лабораторних тварин при введенні кількох мкг
Ступінь антигенності	Високоантигенні, стимулюють утворення активних антитоксичних антитіл, які	Не стимулюють утворення антитоксину, викликають утворення антитіл до полісахаридів

	нейтралізують токсин	
Здатність викликати лихоманку	Не викликають лихоманку в організму-господаря, характерні для таких мікроорганізмів: збудники дифтерії, ботулізму, правця, газової гангрени, холери, стафілокової інфекції	Часто викликають лихоманку у хазяїна, характерні для мікроорганізмів кишкової групи

Незважаючи на те, що токсини різних мікробів вивчаються вже більше ста років, знання щодо структури токсинів та механізмів їх дії постійно оновлюються, сприяючи вдосконаленню біотехнологічних процесів отримання імунологічних препаратів. Більшість бактеріальних екзотоксинів мають А-В структуру, тобто складаються з двох компонентів – В-субодиниці, яка бере участь у зв'язуванні токсину з рецептором на поверхні клітини господаря і відповідає за транспортування токсину усередину клітини, та А-субодиниці, яка проявляє токсичну (ензиматичну) активність у клітині господаря.

**2.3. Анатоксини.** Анатоксини – фільтрати бульйонних культур токсигенних мікроорганізмів, що втратили завдяки спеціальній обробці токсичність, але зберегли в значній мірі антигенні та імуногенні властивості вихідних токсинів. На цей час у вакцинопрофілактиці широко застосовуються правцевий та дифтерійний анатоксини, які отримують знешкодженням відповідних токсинів за допомогою формаліну й тепла.

Відомо, що формальдегід є агентом, який сприяє утворенню міжмолекулярних перехресних зв'язків, що здатні інактивувати, стабілізувати чи іммобілізувати білкові молекули. На першій стадії інактивації формальдегід взаємодіє з аміногрупами N-термінальних кінців амінокислотних залишків і боковими ланцюгами залишків аргініну, цистеїну, гістидину та лізину бактеріальних токсинів, але не формує міжмолекулярних перехресних зв'язків між двома первинними аміногрупами. У залежності від послідовності амінокислотних залишків пептиди після обробки формаліном піддаються різноманітним хімічним модифікаціям: утворенню метилоамінних груп, основ Шіффу та метиленових містків.

Найбільш важлива модифікація протеїнів (пептидів), індукована формаліном, – формування стабільних метиленових містків (другий етап інактивації), які утворюються при взаємодії метилоамінних груп з активними радикалами амінокислот, що мають в своїй структурі амідні, гуанідинові, індольні, фенольні та мідазольні групи (тирозин, аргінін, гістидин, триптофан). Таким чином, знешкодження бактеріальних токсинів формаліном за певних умов призводить до порушення просторової

конфігурації токсичного білку за рахунок виникнення зшивок між окремими ділянками поліпептидного ланцюга токсину, або між його окремими субодинами, що перешкоджає розпаду молекули токсину на два фрагмента та визволенню патогенного фрагменту А. Тобто, інактивація (знешкодження) бактеріальних токсинів досягається шляхом модифікації їх структури, яка відбувається завдяки зміні функцій окремих частин токсичного білку.

На сьогоднішній час анатоксини отримують шляхом додавання 0,3-0,8 відсотків формаліну (з перерахунку вмісту 40% формальдегіду) до фільтратів культур токсигенних мікробів. Але, більша частина формаліну зв'язується з білками поживних середовищ і тільки незначна його кількість вступає в реакцію з токсином. Тому повнота знешкодження токсину залежить як від кількості формаліну який додають, так і від кількості азотистих речовин у бактеріальних фільтратах.

Анатоксини містять різні баластні білки та інші антигенні речовини (залишки поживних середовищ, продукти метаболізму мікрорганізмів). Ці баластні речовини часто є повноцінними антигенами та можуть викликати при імунізації утворення неспецифічних по відношенню до антигену вакцини антитіл, посилювати реактогенність препаратів та їх сенсibiliзуючі властивості. Для зниження реактогенності і сенсibiliзації бактеріальні токсини (анатоксини) очищують за допомогою хімічних (осадження солями, органічними розчинниками), фізико-хімічних (обробка сорбентами, електродекантація, іонообмінна хроматографія, тощо) і фізичних (ультрафільтрація, гель-фільтрація) методів. Але очищенні анатоксини мають слабо недостатню імунологічну ефективність. У зв'язку з цим до них додають речовини (мінеральні сорбенти), які мають виражену ад'ювантну дію.

Отримані бактеріальні анатоксини перевіряють на безпечність (токсичність), специфічну активність (антигенні та імуногенні властивості) та стерильність

#### **2.4. Екзотоксини. Визначення, особливості будови.**

Екзотоксини – це білки, вони термолабільні, продукуються, як правило, грам-позитивними бактеріями, їм притаманна специфічність дії, сильні антигени, при спеціальній обробці переходять у анатоксини.

Токсини бактерій являють собою або окремі білки, або олігомерні білкові комплекси, організовані в А-В-структури. Така структура молекули токсину передбачає наявність двох компонентів: А – і В-субодинами, тому їх ще називають бінарними. А-субодинами має ензиматичну (токсичну) активність в клітині. В-субодинами доставляє А-субодинами в клітинну мішень. В-субодинами складається з двох функціональних доменів: рецептор-пов'язуючого домену, що визначає тропізм молекули токсину до певних клітин; і транслокаційного домену, що доставляє А-субодинами через ліпідний шар, або на плазматичну мембрану або в ендосому клітини-мішені. Структура В-доменів тісно пов'язана зі структурою рецепторів-мішеней, з якими взаємодіє токсин. А-субодинами більш консервативні, ніж

В-субодиниці, особливо в ділянках, критичних для прояву їх ферментативної активності.

## Дифтерійний токсин



## Екзотоксин псевдомонад

Рис. 1. Схематична структура бактеріальних токсинів.

Дифтерійний токсин являє собою поліпептидний ланцюг з 535 амінокислот і складається з ензиматичного домену А (амінокислотні послідовності 1-193) і зв'язує домен В (амінокислотні послідовності 482-535). Транслокаційний або трансмембранний домен Т розташований між ними. Токсин *Pseudomonas* являє собою окремий білковий ланцюг з 613 амінокислот, що включає три функціональних домену. Домени Ia (амінокислотні послідовності 1-252) і Ib (амінокислотні послідовності 365-399) являють собою зв'язуючий домен; домен II (амінокислотні послідовності 253-364) – транслокаційний домен; домен III (амінокислотні послідовності 400-613) включає АДФ-рибозний фермент (ADP ribosylating enzyme), що викликає загибель клітини шляхом інактивації в цитозолі фактора елонгації 2 (EF2). Домен Ib відділений від доменів II і III.

Наявність А- і В-субодиниць (доменів) у структурах молекул переважної більшості білкових токсинів бактерій свідчить про те, що вони, як правило, є великими функціональними білковими агрегатами. Еволюційне утворення таких агрегатів можливе шляхом об'єднання двох або більше білків в результаті як нековалентних взаємодій (токсин сибірської виразки містить і інші токсини), так і шляхом утворення ковалентного зв'язку між ними (ботулінічний і правцевий токсин). Важкі ланцюги ботулінічного і правцевого токсинів містять два домени, що необхідні для транслокації токсину; і домен, що необхідний для зв'язування з клітиною. Білки такого типу утворюються злиттям відповідних генів в один ген, що кодує великий поліпептидний ланцюг.

Для бактеріальних токсинів характерна схожість їх субодиниць на молекулярному і макромолекулярному рівнях. Бактеріальні токсини, інтерферони, бактеріюцини і гормони виявляють подібність у відношенні цілого ряду важливих властивостей:

1) синтезуються одним типом клітин, у той час як впливають на інші типи клітин;

2) діють на клітини в надзвичайно низькій концентрації ( $10^{-11}$  -  $10^{-14}$  М);

3) володіють подібною молекулярною організацією: тобто складаються як мінімум з двох функціонально і структурно різних білків (доменів) – ензиматичного і рецепторного;

4) мають подібні ланки молекулярного механізму дії (зв'язування з рецепторами, активація, транслокація всередину клітини і модифікація клітинних мішеней);

5) виявляють подібну кінетику біологічного ефекту – одноударний ефект;

б) всі ці речовини токсичні.

Екзотоксин нестійкий, руйнується під впливом нагрівання, сонячного світла, травних ферментів, але по силі дії поступається тільки ботулотоксину.

**2.4.1. Особливості правцю та його токсин.** Правець (рос. «столбняк») – гостра інфекційна хвороба, зооноз. Виникає внаслідок проникнення збудника в організм через ушкоджену шкіру або слизові оболонки.

Збудник – рухома паличка, облигатний анаероб *Clostridium tetani* родини *Bacillaceae* (рис. 2.), у зовнішньому середовищі в присутності кисню перебуває у споровій неактивній формі.

Джерела інфекції: – хворі люди;

- тварини, що виділяють правцеву паличку постійно, яка у зовнішньому середовищі перетворюється на спору. У природі існує постійний кругообіг збудника правцю. Грунт є постійним резервуаром збудника. Десятками років зберігає життєздатність у ґрунті. Він є однією з найсильніших бактеріальних токсичних речовин. Хвора на правець людина не створює епідемічної небезпеки для оточуючих. Інкубація: від 4 до 21 доби, в середньому до 10-14 днів. Чим менш строк інкубації, тим важче форма захворювання. Токсином уражається ЦНС, що супроводжується тонічним напруженням скелетних м'язів з періодичними генералізованими судомами.

Передається через ґрунт.

Шляхи передачі: – поранення (бойові, виробничі, побутові).

- опіки.

- обмороження.

- травмована поверхня матки (післяпологовий чи післяабортний правець).

- операційні рани, які можуть бути інфіковані хірургічним інструментом, перев'язувальним чи шовним матеріалом, руками.

- при інфікуванні пуповини можливий розвиток правця у новонароджених.

Спосіб передачі. Правець – неконтагіозна інфекція. Передача збудника від хворого здоровій людині є неможливою. Механізм зараження рановий. Через пошкодження шкіри або слизових оболонок.



Рис. 2. Зовнішній вигляд *Clostridium tetani*

Спори збудника дуже стійкі, у ґрунті зберігаються протягом кількох десятиліть. Витримують кип'ятіння протягом 1 години, під дією текучої пари – через 5 хв, в розчині сулеми (1:1000) – через 3 год. Від дезинфікуючих розчинів спори збудника гинуть протягом 6-12 годин. Після перенесеної хвороби імунітет не виробляється, тому що доза токсину недостатня для утворення антитіл. Зараження правцем можливе тільки при порушенні цілості шкіри або слизових оболонок. Паличка правця, що потрапила в рану, зазвичай залишається в місці проникнення і часто далі за лімфатичні щілини не розповсюджується.

Летальна доза токсину менша, ніж імунна. Імунітет, одержаний після щеплення ефективно захищає людину протягом 10 років.

Летальна доза тетаноспазміну для людини – 2,5 нг/кг ваги.

Для людей смертельна одноразова доза тетанотоксину складає 0,2-0,3 мг

Головний шлях розповсюдження токсинів – периневральні і ендоневральні лімфатичні простори рухових нервів, по яких токсин рухається із током лімфи від місця проникнення збудника до рухових клітин спинного і продовгуватого мозку. Крім того, токсин може розповсюджуватися через кров (гематогенний шлях), і міжтканинні проміжки в нерві.

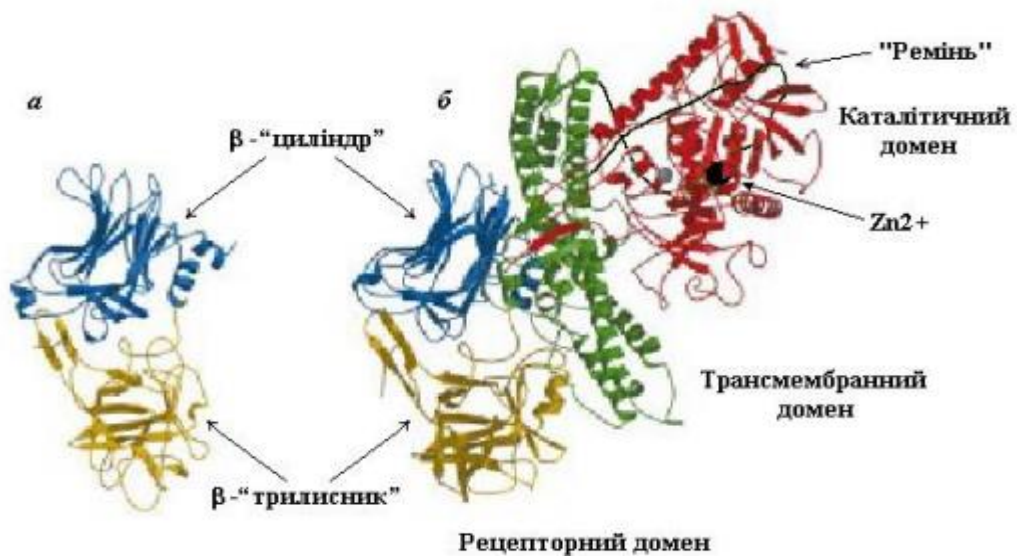


Рис. 3. Структура нейротоксинів клостридій (Тетанотоксин – TeTx, TeNT).

*а* – рецепторний домен нейротоксину правця *C. tetani*; *б* – ботулінічний нейротоксин *C. Botulinum*.



Правцевий екзотоксин складається з двох компонентів: тетаноспазмину (впливає на нервову систему викликаючи тонічні скорочення скелетної мускулатури) та тетанолізину (викликає лізис еритроцитів). Основним компонентом зазначеного токсину є тетаноспазмін (відноситься до цинкметалопротеаз), який має більш складну молекулу. Тетаноспазмін сам по собі не спричиняє судоми, однак, зв'язуючись із нервовою тканиною, блокує гальмівні впливи вставних нейронів полісинактичних рефлексорних дуг. Таким чином, він інгібує всі види гальмівної регуляції, блокує диференційну функцію центральних нейронів. Синтезується у вигляді неактивних поліпептидів з молекулярною вагою 150-160 кДа (кілодальтон), які при лізисі бактеріальної клітини звільнюються та активуються завдяки протеолітичному розщепленню відкритої частини петлі в структурі молекули. Кожна активна молекула тетаноспазмину складається з важкого (100-105 кДа) та легкого (50-55 кДа) ланцюгів, зв'язаних між собою дисульфідним містком. Важкі ланцюги мають два домени – для транслокації токсину (N-термінальна послідовність) і для зв'язування з мішенню (C-термінальна послідовність). Легкі ланцюги мають цинк-зв'язуючий центр, який необхідний для цинк-залежної протеази, яка активує молекулу.

Механізм дії пов'язаний із стримуванням звільнення гліцину і  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (нейромедіатор) у синапсах (токсин зв'язується з синаптичними білками синатобревіном і целубревіном), завдяки чому виникає спастичний параліч.

Для лікування – застосовують протиправцеву сироватку, яка нейтралізує токсин, що циркулює в крові, а також протиправцевий імуноглобулін (людський).

Профілактика: основним заходом запобігання захворюванню є активна імунізація, яку проводять планово, починаючи з 2 –х місячного віку. Це вакцини – АКДП, АДП, АДП – М.

**2.4.2. Особливості дифтерії та її токсин (*diphtheria vulnerum*)** – гостре інфекційне захворювання, спричинене бацилами Леффлера. Збудником дифтерії є *Corynebacterium diphtheriae* роду *Corynebacterium*. Респіраторна або шкірна форма дифтерії спричиняється токсигенними штамми *C. diphtheriae* і *C. ulcerans*, і дуже рідко *C. pseudotuberculosis*. *C. diphtheriae* – нерухомі грам-позитивні бактерії, які не утворюють спор та капсули. Крім того, можна виділити чотири біовари *C. diphtheriae*: *gravis*, *intermedius*, *mitis* та *belfanti*. Джерелом інфекції при дифтерії є хворі та бактеріоносії.

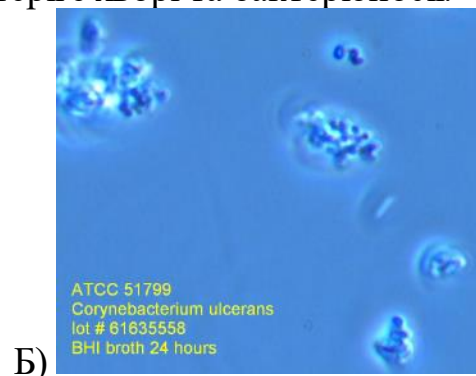
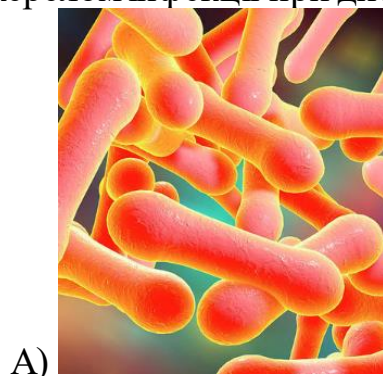




Рис. 4. Зовнішній вигляд *Corynebacterium diphtheriae* А) та *Corynebacterium ulcerans* Б).

Хворий виділяє збудника на протязі всієї хвороби, а також часто продовжує виділяти його в періоді реконвалесценції. Збудник вражає слизові оболонки мигдаликів, носа, гортані, трахеї, статевих органів. З хірургічної точки зору більший інтерес становить інфікування дифтерійною паличкою ран. До дії дифтерійного токсину особливо сприйнятливі серце, нервова система, нирки (можливі паралічі піднебіння, глоткових м'язів, м'язів діафрагми, кінцівок, серця). Токсин, що виділяється в процесі життєдіяльності, викликає в зоні прикріплення пошкодження тканин, підвищує проникність гісто-гематичних бар'єрів, що сприяє утворенню фібринозних плівок та розвитку значного набряку тканин.

Дифтерійний токсин (ДТ) – кислий глобулярний білок, що складається з одного поліпептидного ланцюга. ДТ – інгібітор синтезу білка, високотоксичний для людини, морської свинки, кролів, багатьох видів птиці. ДТ синтезується в бактеріальній клітині у вигляді неактивного комплексу, який набуває токсичних властивостей під дією бактеріальних і тканинних протеолітичних ферментів типу трипсину. Ключовим механізмом колонізації збудником слизових оболонок є адгезія. Ступінь адгезивності *C. diphtheriae* найбільш висока у хворих маніфестною формою дифтерії.

Токсин являє собою поліпептидний ланцюг (535 амінокислотних залишків) з молекулярною масою 58 358 Да. Молекула ДТ має два дисульфідні зв'язки: між цистеїнами 186-201 та 460-470. Показано, що кристалічний ДТ має Y-подібну форму і утворюється трьома доменами, які з'єднуються внутрішньодоменними зв'язками:

- 1) N-кінцевий, каталітичний С-домен містить 1-193 амінокислотні залишки,
- 2) середній, трансмембранний домен – 205-378 амінокислотні залишки,
- 3) С-кінцевий, рецепторний R-домен – 386-535 амінокислотні залишки.

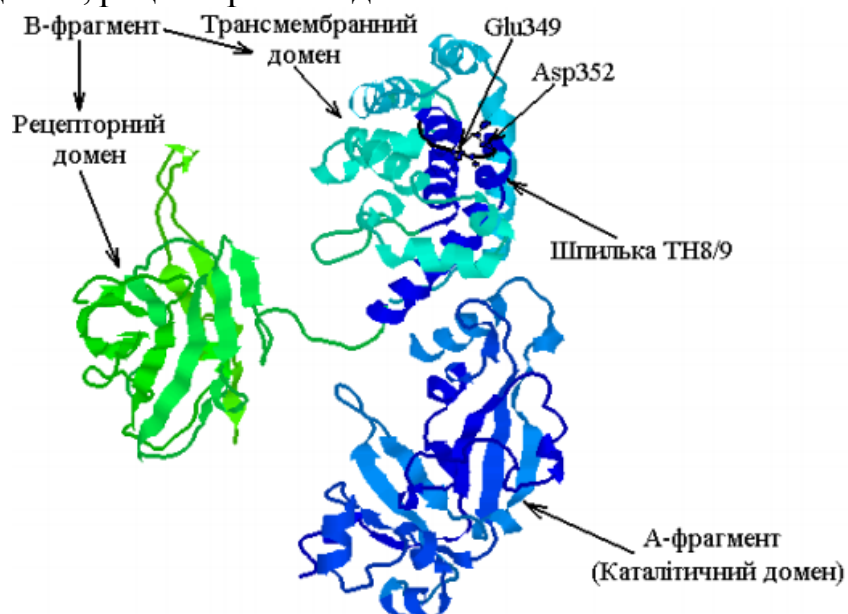


Рис. 5. Просторова структура дифтерійного токсину *Corynebacterium diphtheriae*.

Перший домен є А-фрагментом токсину, а останні два домени входять до складу В фрагменту. N-кінцевий А-фрагмент складається з 193 амінокислотних залишків, має молекулярну масу 21 164 Да і характеризується високою стійкістю до температури та рН. Фрагмент В є термолабільним, нестійким у водному середовищі білком з молекулярною масою 37 194 Да.

Каталітичний домен ДТ містить послідовність His-Glu-Xaa-Xaa-His, яка здатна зв'язувати іони цинку, і володіє ферментативною активністю цинкової ендопептидази.

Протоксин активується під впливом протеолітичних ферментів і тіолових сполук, що призводить до утворення біфункціональної А-В-структури токсину. Обмежений протеоліз відбувається як під впливом протеаз самого мікроба, так і супутньої мікрофлори, або під впливом протеаз макроорганізму. Відновлення дисульфідних груп у сульфідгідрильні веде до завершення фрагментації ланцюга, але розходження фрагментів що утворились (А і В), відбувається тільки після контакту з рецепторами чутливої клітини. Таким чином, рецептори зв'язують дифтерійний гістотоксин виключно в інтактному стані його молекули.

Фрагмент В взаємодіє зі специфічними гангліозидними рецепторами клітини і бере участь в утворенні транспортного каналу для фрагмента А. Активований фрагмент А відповідає за токсичність. Потрапивши до цитозолу еукаріотичної клітини він стає недосяжним для дії антитоксичних антитіл, які не здатні проникати крізь мембрану клітини. В уражених клітинах фрагмент А має ферментативну активність. Він відноситься до АДФ (аденозиндифосфат)-рибозилтрансфераз, які переносять АДФ-рибозу, що відщеплюється від НАД<sup>+</sup> (нікотинаміддинуклеотид) з одночасним звільненням нікотинаміду, на акцепторні білки-мішені.

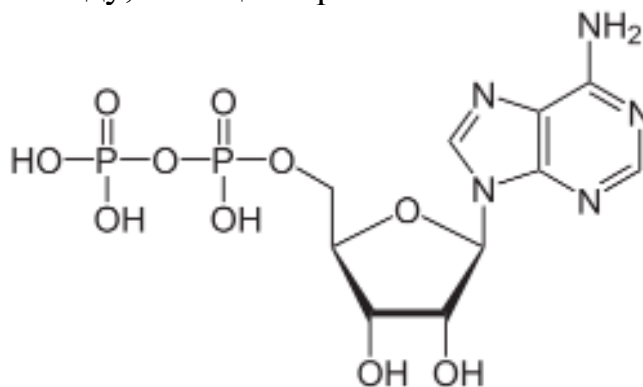


Рис. 6. Структурна формула АДФ

Деякі хімічні властивості первинної аміно-групи в молекулі АДФ описано на стор. 13 даного посібника.

Дифтерійний екзотоксин викликає АДФ-рибозилування чинника елонгації EF-2 (трансферази 2), необхідного для побудови пептидних ланцюгів на рибосомах еукаріотичної клітини. Блокада функціональної

активності цього ферменту веде до порушення синтезу білка на стадії елонгації та загибелі клітин у результаті некрозу. Тобто, за механізмом дії дифтерійний токсин (ДТ) відноситься до інгібіторів білкового синтезу.

Мікробіологічна діагностика дифтерії заснована на дослідженні, матеріал для якого береться з осередка ураження. Можливе виявлення екзотоксину в крові хворого за допомогою методів імуноіндикації.

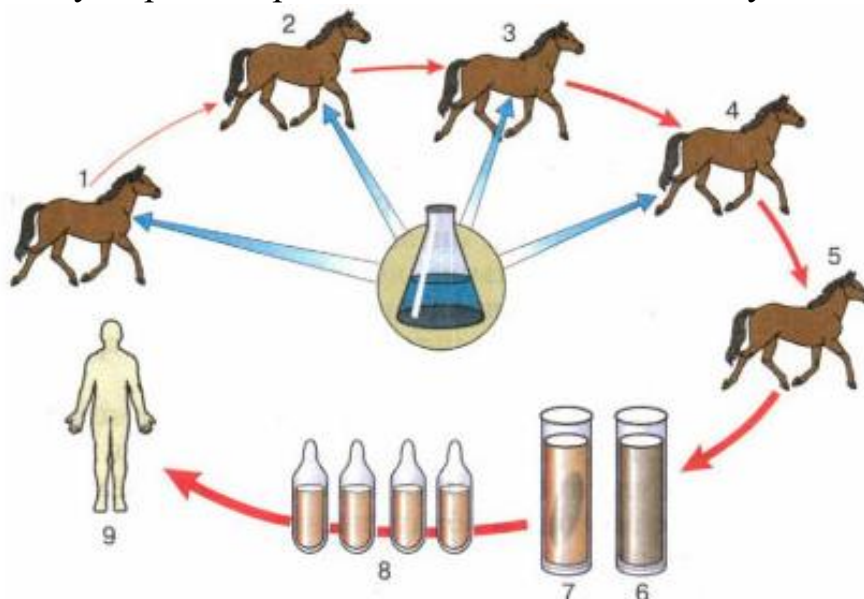


Рис. 7. Виготовлення антидифтерійної сироватки:

1, 2, 3, 4 – багаторазова вакцинація коней (їй вводять дифтерійну отруту – токсин), в її організмі тварини виробляються антитіла проти дифтерійного токсину – антитоксини; 5 – взяття крові з антитоксинами, які знищують дифтерійну отруту;

6, 7 – приготування сироватки крові, що містить антитоксини, вироблені в організмі коня (звільнення від формених елементів, отримання плазми крові, видалення фібриногену); 8 – ампули з антидифтерійною сироваткою;

9 – введення сироватки здоровій людині для профілактики захворювання або хворому для лікування.

#### Лікування.

При легкій формі дифтерії вся доза протидифтерійної сироватки (ПДС) вводиться одноразово і становить від 10 000 до 20 000-30 000 МО. Повторне введення сироватки в дозі 10 000-20 000 МО можливе при збереженні через добу симптомів інтоксикації та збереженні чи поширенні нашарувань на мигдаликах. При легкій формі в умовах стаціонару, коли постановка діагнозу дифтерії викликає труднощі, можливе спостереження за хворим протягом 8-24 годин до кінцевого встановлення діагнозу без введення ПДС. При середній формі дифтерії перша доза ПДС становить від 20 000 до 40 000-50 000 МО, через 24 год при необхідності вводиться повторна доза 20 000-30 000 МО. При тяжкій формі дифтерії курсова доза ПДС становить 60-70 000 – 200-250 000 МО. Перша доза має становити 2/3 курсової.

Нетоксичні похідні дифтерійного токсину (протеїн CRM197) використовуються в біохімії для дослідження функцій токсину, а в медицині – як засоби, що пригнічують пухлинний ріст. Дослідження молекулярних

механізмів цитотоксичної та протипухлинної дії ДТ і його похідних можуть виявитися корисними для розробки новітніх протиракових засобів.

**2.4.3. Холерний токсин.** Мультибілковий токсин, що виробляється холерним вібрионом. Вібрион (вірулентний штам *Vibrio cholerae* секретує ХТ після потрапляння бактерії в організм людини. Дія ХТ є причиною інтенсивного зневоднення після початку активної фази холерної інфекції.



Рис. 8. Мікрофотографія *Vibrio cholerae*

Являє собою глобулярний білок з молекулярною масою 84 415 Да, побудований з двох нековалентно зв'язаних фрагментів А і В, які виконують відповідно активаторну і рецепторну функції. В даний час відомо, що ХТ складається з 1 субодиниці А і 5 субодиниць В. субодиниця А з ММ 27,2 кД складається з 2 пептидів – А1 і А2, що відповідають за токсичну активність всієї молекули. Для виявлення штамів холерного вібриона, продукують холерний токсин, використовують полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Тим не менш, молекулярно-генетичні методи не дозволяють провести індикацію холерного токсину в нативному матеріалі.

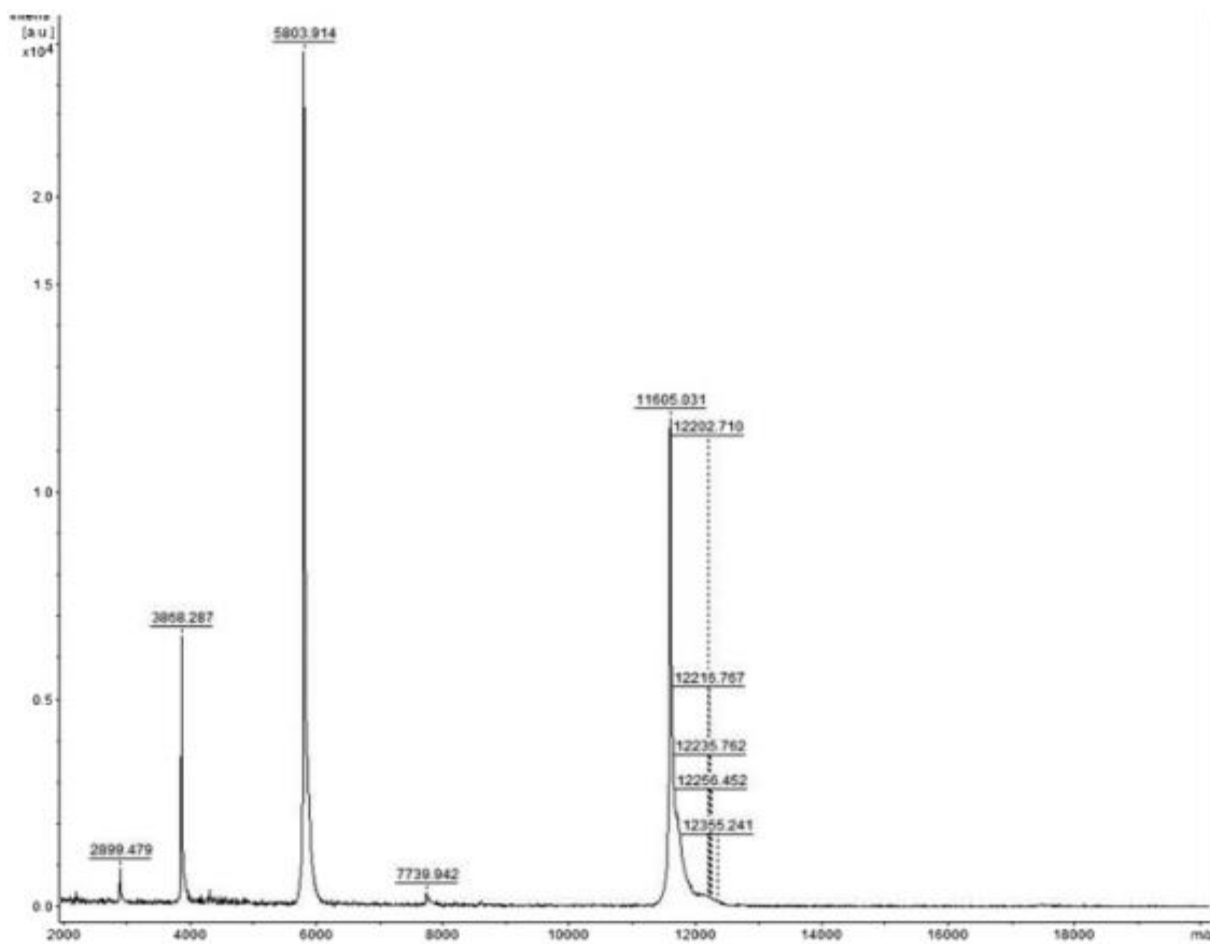


Рис. 9. Масс-спектр холерного токсину.

Електронно-мікроскопічними і рентгенівськими дослідженнями кристалів ХТ підтверджене кільцеподібне просторове розташування п'яти однакових субодиниць В-фрагменту навколо субодиниць А-фрагменту, причому, А-фрагмент знаходиться над «кільцем» В-фрагменту, поліпептидний ланцюг субодиниці А2 проходить крізь центральну пору «кільця», а активний сайт А-фрагменту знаходиться на верхній поверхні субодиниці А1, в протилежному боці від місця контакту з В-фрагментом.

Дані мас-спектрометрії холерного токсину (рис. 9).

Спектральні піки з певним значеннями  $m/z$ :  $2\ 899 \pm 1$ ;  $3\ 868 \pm 1$ ;  $5\ 803 \pm 4$ ;  $7\ 738 \pm 6$ ;  $11\ 603 \pm 7$ . Отримані спектральні піки з  $m/z$ , що рівні  $5\ 803 \pm 4$  і  $5\ 806 \pm 4$ , відповідають домену А2 А-субодиниці холерного токсину з молекулярною масою  $\sim 5,5$  кДа, а  $11\ 603 \pm 7$  і  $11\ 610 \pm 6$  – мономеру В-субодиниці холерного токсину.

Метод мас-спектрометрії дозволяє визначити наявність холерного токсину у водопровідній воді в концентрації  $0,01$  мкг/мл (у той час як індикаторний імунохроматографічний елемент для виявлення холерного токсину в пробах, взятих з об'єктів зовнішнього середовища, дає позитивну реакцію в концентрації не менше  $1$  мкг/мл).

Комплекс-субодиниць (М  $58$  кД) забезпечує зв'язування токсину з клітинним рецептором – гангліозидом Gm1 ентероцитів, несе антигенні детермінанти, викликає розвиток мукозальних імунних реакцій і синтез IgA.

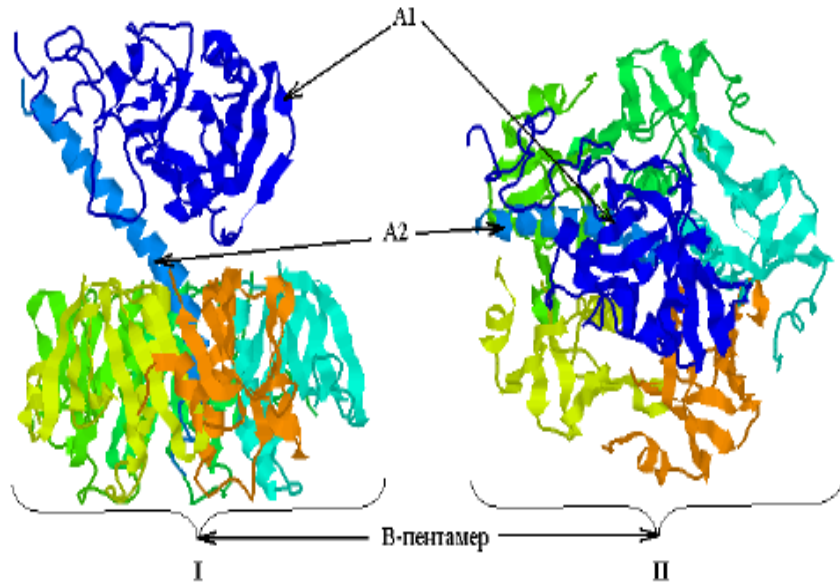


Рис. 10. Просторова структура холерного токсину:

*I* – вигляд збоку (з площини *B*-пентамеру); *II* – вигляд зверху (зі сторони *A*-фрагменту на площину *B*-пентамеру).

*B*-фрагмент являє собою пентасахарид, який має наступну структуру: галактоза -(1-3)- *N*-ацетилгалактозамін -(1-4)- *N*-ацетилнейрамінова кислота -(2-3)- галактоза -(1-4)- глюкоза -(1-1)- церамід. Кінцеві залишки галактози і *N*-ацетилнейрамінової кислоти відгалуджуються від *N*-ацетилгалактозаміну і утворюють «пальці», в щілину між якими входить 93 амінокислотні залишки *B*-мономеру токсину.

В галузі дослідження стовбурових клітин холерний токсин широко використовується в якості добавки в культуральні середовища. Це необхідно, щоб запобігти диференціювання клітин і підтримувати в клітинній культурі певний рівень проліферації. Концентрація холерного токсину в культуральних середовищах становить 0.1 нМ. Субодиниця *B*, яка сама по собі, не є цитотоксичною, використовується в якості трейсера.

**2.4.4. Стафілококові ентеротоксини (SET).** На сьогоднішній день нараховують 28 видів роду *Staphylococcus*. Ці мікроорганізми широко розповсюджені в навколишньому середовищі, їх постійно знаходять на побутових об'єктах, у повітрі та воді, на шкірі та слизових оболонках верхніх дихальних шляхів, у випорожненнях людей і тварин.



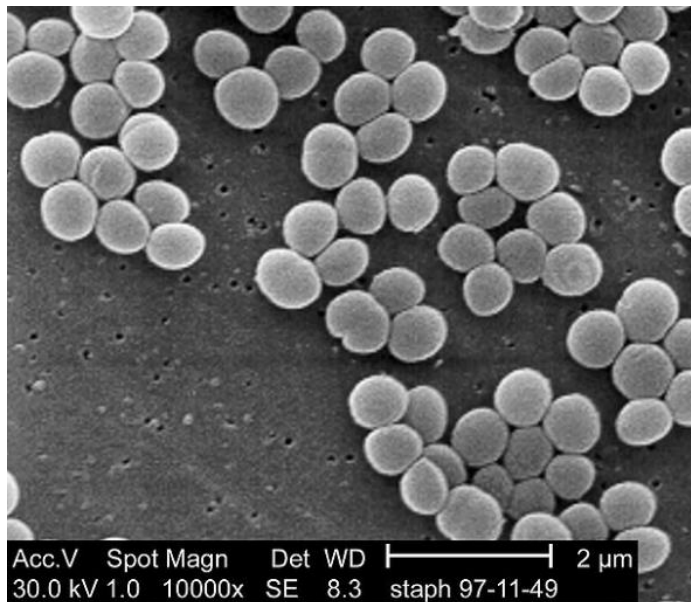


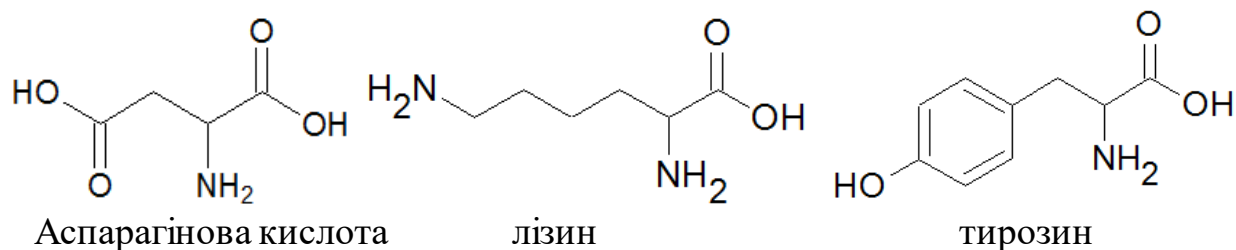
Рис. 11. Електронна мікрофотографія *S. Aureus*.

Сьогодні розрізняють 6 антигенних варіантів стафілококового ентеротоксину: А, В, С, D, Е, F. Більшість випадків стафілококових харчових отруєнь спричиняються ентеротоксином типу А, рідше – типу D. На підставі вивчення ентеротоксигенних штамів стафілококів, виділених із різних джерел, було встановлено, що культури з харчових продуктів та від хворих людей продукують ентеротоксини типів А і D, а культури з носоглотки здорових людей – ентеротоксини типів В і С та інколи типу Е.

Ентеротоксигенні штами стафілококів продукують токсин тільки при наявності сприятливих умов для їх розмноження. Оптимальна температура для розмноження ентеротоксигенних штамів становить 37 °С. В експериментальних умовах розвиток стафілококів спостерігають в інтервалі температур від +7° до +50 °С, але продукування ентеротоксину відбувається в межах температур від +19 °С до +39 °С. Мікробні клітини стафілококів руйнуються під впливом 80 °С протягом 10 хвилин, тоді як до заморожування вони стійкі.

Стафілококи є факультативними анаеробами, тобто здатні розмножуватись і продукувати ентеротоксин у герметично запакованих харчових продуктах, а підвищений вміст CO<sub>2</sub> сприяє синтезу високих кількостей токсину. Органічні кислоти (оцтова, молочна) гальмують розвиток стафілококів за невеликої концентрації (0,1-0,2%), а при досягненні рН нижче 4,5 їх ріст припиняється. Розмноження стафілококів і, відповідно, продукція ентеротоксину зростає в присутності крохмалю.

Серед амінокислотних залишків в поліпептидному ланцюгу токсину найбільше міститься залишків аспарагінової кислоти (17,92%), лізину (15,25%) і тирозину (11,2%).



У разі наявності зазначених вище сприятливих умов (оптимальні значення температури, рН, концентрації NaCl, цукру, відсутність конкурентної мікрофлори, спеціальних інгібіторів росту тощо) ентеротоксигенні штами стафілококів здатні розмножуватись і продукувати токсин практично в кожному харчовому продукті. За усіх сприятливих умов і високому початковому рівні контамінації у продукті вже через 2—3 год може накопичитися до  $1,5 * 10^5$  мікробних тіл у кожному гр/см<sup>3</sup> їжі, які вже будуть здатні виробити патогенну дозу ентеротоксину (1-10 мкг), що робить їжу небезпечною для споживача.

Провідним методом визначення стафілококового ентеротоксину є біологічний метод. Найбільш чутливі до дії ентеротоксину мавпи і кошенята 4-8-тижневого віку, менш чутливі дорослі коти і цуценята. Крім тварин, біологічними об'єктами також слугують ізольовані відрізки тонкого кишківника кроля чи кішки, ізольовані серця теплокровних тварин. Біологічні методи малопридатні для використання в практичних бактеріологічних лабораторіях, їх результати є не досить чіткими та надійними, що зумовлено різною індивідуальною чутливістю піддослідних тварин і побічними ефектами домішок, що можуть міститися в досліджуваному матеріалі. В даний час, широкого розповсюдження набули системи для визначення ентеротоксину за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), реакції непрямой гемаглютинації (РНГА) та реакції преципітації. Застосовують також методи вивчення генетичних маркерів ентеротоксигенності, де результат дослідження не залежить від здатності конкретних штамів продукувати ентеротоксин в умовах *in vitro* (ДНК-зонди, полімеразна ланцюгова реакція).

Для захисту від аерозолів SET можна використовувати протигаз. З метою вироблення імунітету проти SET м. б. використані анатоксини (токсин SET, оброблений формальдегідом).

Під дією формальдегіду стафілококовий ентеротоксин втрачає свою фізіологічну активність. Речовини окисно-хлоруючої дії можуть застосовуватися для дезактивації ентеротоксину, але реагують вони з ними повільно.

#### Профілактика.

Вакцина для людини поки не створена, хоча такі вакцини розробляються, в тому числі і ті, які в дослідженнях на тваринах підтвердили можливість захисту від вдихання даного токсину.



**2.4.5. Ботулотоксин.** Ботулотоксин, (ботулінічний токсин, БТ, токсин ботулізму) – нейротоксин білкової природи, що виробляється бактеріями *Clostridium botulinum*.

Формула:  $C_{6760}H_{10447}N_{1743}O_{2010}S_{32}$

Молярна маса: 149322 г/моль

Токсичність: Надзвичайно токсичний

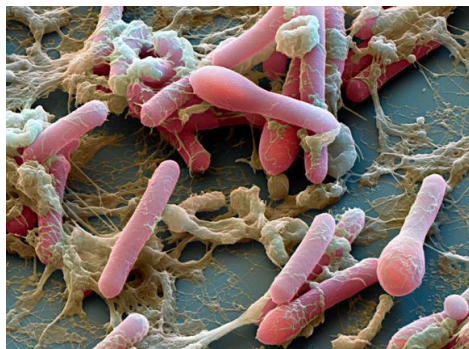


Рис. 12. Електронна мікрофотографія *Clostridium botulinum*.

Для БТ характерна наявність трьох доменів, структура яких, очевидно, подібна до нещодавно відкритої структури БТ типу А, для якого характерна наявність:

- 1) каталітичного домену з іоном цинку в активному центрі металопротеїнази;
- 2) трансмембранного домену з двома довгими  $\alpha$ -«спіралями», як у коліцину, і «ременем», що обмотує каталітичний домен;
- 3) рецепторного домену, що складається з 2 субдоменів у вигляді  $\beta$ -циліндричного «рулету з джемом» і  $\beta$ - «трилисника».

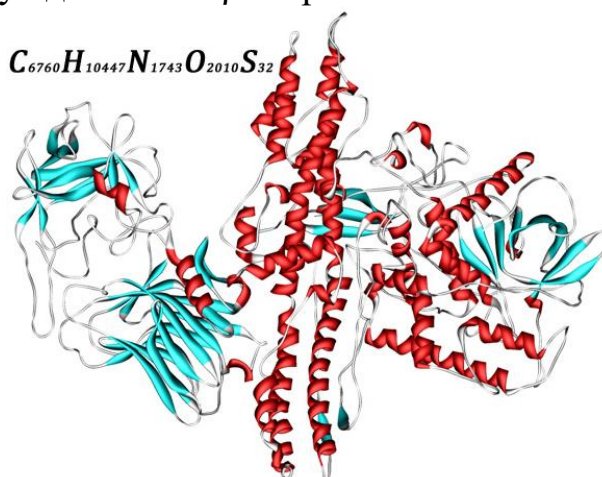


Рис. 13. Просторова будова молекули ботулотоксину.

Ботулотоксин являється найсильнішою органічною отрутою з відомих науці органічних токсинів і однією з найбільш отруйних речовин. Попадання ботулотоксину в травну систему організму викликає тяжке токсичне ураження – ботулізм, який у природних умовах зустрічається у людей, коней, птахів, рідше – великої рогатої худоби, хутрових звірів. Антидоту до токсину не існує. Штучно отриманий ботулотоксин маркується – XR.

Токсичність при інгаляції для людини  $Ld_{50}$  20 нг·хв/л для сухого XR і 100 нг·хв/л. До його складу входять 1296 амінокислотних залишки. Білок

являє собою дводомну глобулу із сполучених дисульфідним містком ланцюжків: легкої (50 кD) – домену і важкої (100 кD) – домену В.

Летальний результат може наступити протягом трьох діб. У повітрі аерозоль ефективний протягом 12 год. Дегазувати ХР можна тільки з допомогою водних розчинів активного хлору 100-350 мг/л, наприклад 0,1-0,2 % розчинами хлораміну або гіпохлоритів. Особливо легко дезактивують ХР розчини формальдегіду (токсичність знижується в 100 разів протягом хвилини).

Оскільки токсин являє собою білок, він може бути присутнім як в рідких розчинах, так і в сухій сировині. Сам по собі він не має запаху і кольору, і тому виявити його присутність в продуктах неможливо. Однак виявити токсин може сама бактерія, що його виробляє – якщо баціл в ковбасі дуже багато, у продукту з'являється запах згірклого масла рослинного та газами, що виділяють бактерії при розмноженні.

Вироблений бактеріями при розмноженні екзотоксин потрапляє в організм разом з їжею, всмоктуючись у шлунково-кишковому тракті і впливаючи при цьому на нервову систему, викликає порушення в роботі черепних нервів, скелетної мускулатури, нервових центрів серця. Характерною є очна симптоматика (туман, мушки перед очима, мідріаз і анізокорія зіниць, косоокість), пізніше приєднуються бульбарні симптоми (порушення мови і ковтання, маскоподібне обличчя). Смерть настає від гіпоксії, викликаного порушенням обмінних процесів кисню, асфіксія дихальних шляхів, параліч дихальної мускулатури і серцевого м'яза.

Ботулотоксин збудника ділять на типи А, В, С1, С2, D, E, F, G, H з них найбільш часто зустрічається тип А. Напівлетальна доза у різних типів в середньому становить близько 1 нг/кг маси.

Найбільш близькою до ботулотоксину отрутою як за структурою, так і за силою є тетаноспазмін, він виробляється клостридіями – *Clostridium tetani*, які є збудником правця. Проте він поступається ботулотоксину в отруйності внаслідок більш низької молекулярної маси-140 тисяч а. е. м

Ботулотоксин не має смаку, кольору і запаху (дуже рідко уражений продукт набуває запах згірклого масла). Руйнується при кип'ятінні протягом 25-30 хвилин, при автоклавуванні протягом 10 хв при температурі 120 °С, при замочуванні в розчині 1 % харчової соди ботулотоксин руйнується протягом години. Токсин не руйнується при взаємодії з пепсином або хлоридною кислотою шлункового соку.

Дезактивація ботулотоксину може бути досягнута водними розчинами речовин окисниками з вмістом активного хлору 100-350 мг/л (наприклад, 0,1—0,2% розчином хлораміну) або розчином формальдегіду.

## **2.5. Ендотоксини.**

**Грам-позитивні бактерії** – бактерії, що забарвлюються за методом Грама основним барвником (генціаном фіолетовим) у темно-фіалковий колір. Результат фарбування за методом Грама корелюється будовою бактерій та чутливістю до хіміотерапевтичних препаратів. Структура клітинної стінки

одношарова. До них належать бацили, кластридії, коринебактерії і коринформні види бактерій, мікобактерії, стафілококи, стрептококи, лактобацили, пептококи, лістерії, більшість актиноміцетів. Вони резистентні до дії лугів, чутливі до бензилпеніциліну, граміцидину, йоду, лізоциму.

**Грам-негативні бактерії** – бактерії, що забарвлюються за методом Грама барвником (фуксином) у червоний колір. До них належать нейсерії, ентеробактерії, вібріони, псевдомонади, вейлонели, бактероїди, спірили, гемоглобінофільні бактерії, рикетсії, спірохети, мікоплазми. Їх клітинна стінка має тришарову структуру. Для них характерна чутливість до лугів, бензилпеніциліну, граміцидину, основних барвників.

**Ендотоксини** – токсичні речовини хвороботворних бактерій, які утворюються внаслідок загибелі та руйнування клітин мікроорганізмів в організмі господаря. За хімічною природою ендотоксини є складними гліюцидо-ліпідно-поліпептидними комплексами (ліпополісахариди).

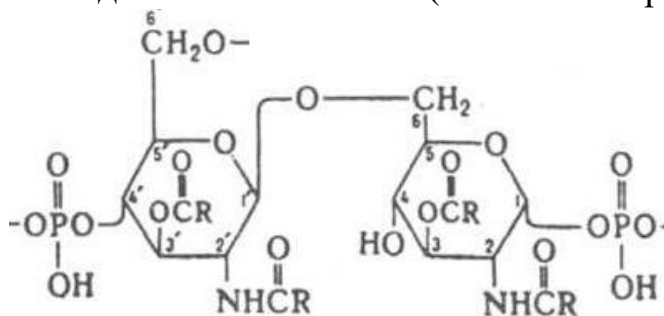


Рис. 14. Структурна формула ліпополісахариду.

На відміну від екзотоксинів вони термостабільні. Найбільш вивчені ендотоксини грамнегативних бактерій – збудників черевного тифу, шигельозу, холери. На відміну від екзотоксинів, дію ендотоксинів на організм не відрізняє специфічність. Ендотоксини, отримані з різних видів мікроорганізмів при введенні в організм спричиняють схожі клінічні прояви. Потрапивши до організму, ці токсини починають діяти відразу. У тварин після введення летальних доз ендотоксинів розвиваються слабкість, задуха, розлади кишківника (діарея), зниження температури тощо). Загибель тварин спостерігають через кілька годин. Сироватка крові тварин, яким вводили ендотоксини, не має високої антиендотоксичної активності та не повністю нейтралізує отруйні речовини ендотоксинів.

**2.5.1. Шигелотоксин.** *Shigella dysenteria* – Рід грам-негативних нерухомих бактерій паличковидної форми, що не утворюють спор. Це білкові токсини, які складаються з 1 ензиматичної субодиниці А і 5 рецепторних субодиниць, які мають спорідненість до рецептора Gb3 (globotriaosylceramide), який локалізується на мембранах ендотелію каплярів. Субодиниця А, проникнувши в клітину, взаємодіє з 60S-субодиницею рибосом, необоротно блокуючи синтез білка.

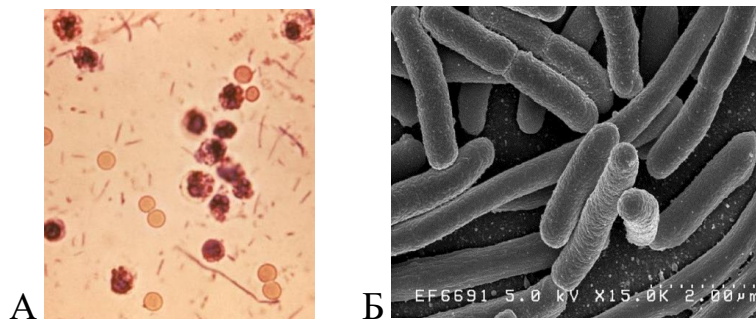


Рис. 15. Мікрофотографія *Shigella dysenteriae* (серотип 1) А) та *Escherichia coli* Б).

Ці токсини не мають гомології з холерним токсином і ЛТ-токсином ЕТКП. Шига і шигаподібні токсини накопичуються після загибелі шигел. У шигел, відмінних від *S. dysenteriae* 1 серовару, кількість шигаподібних токсинів виробляється в 1000 разів менше, тому ареал дії токсину обмежується стінкою кишківника.

Ендотоксин захищає шигели від дії низьких значень рН і жовчі. Подібно холерному ентеротоксину, дизентерійний токсин складається з однієї А-субодиниці (вона відповідає за ензиматичну активність) і п'яти-субодиниць (рецепторна активність), які заковані на хромосомі у вигляді оперона так само, як А – і В-субодиниці холерного токсину. Механізм дії токсину Шига схожий на дії інших А—В-токсинів. Вивільняючись при лізисі бактерій, він зв'язується з поверхневим гліколіпідом (Gb 3) клітин, субодиниця А відщеплюється і транслокується всередину клітини. Діючи вибірково, А-субодиниця інактивує 60S рибосоми клітини, обриваючи синтез білка.

Токсин Шига має ряд біологічних ефектів, що робить *Sh. dysenteriae* серотипу 1 найбільш агресивним агентом. Токсин Шига володіє активністю ентеротоксин, провокуючи вихід рідини в ізольовану петлю кишківника, веде себе як нейротоксин, викликаючи паралічі при введенні мишам і кроликам, і, нарешті, є сильним цитотоксином при додаванні в культури клітин.

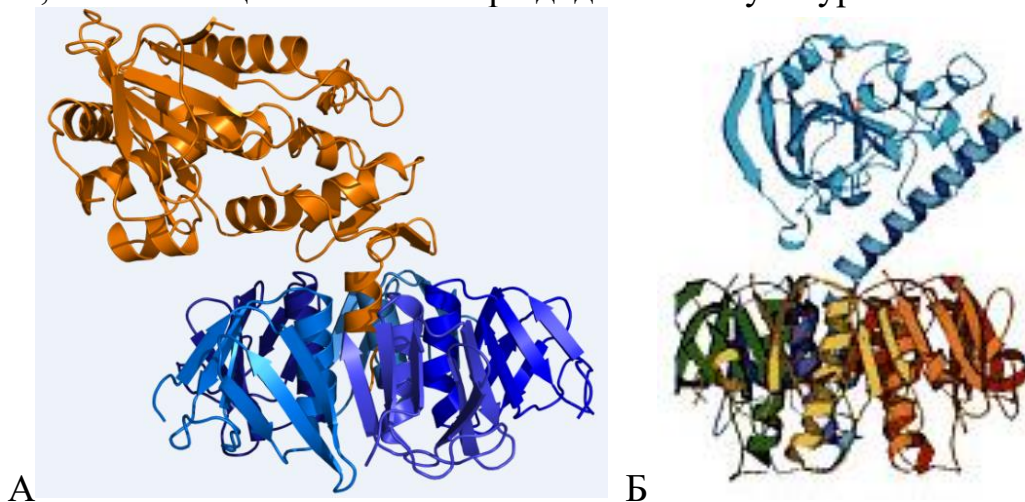


Рис. 16. Просторова будова Шига-токсину *Shigella dysenteriae* А) та шига-токсин *Escherichia coli* (LT-I) Б).

Найбільш ефективними з сучасних антишигельозних препаратів є фторхінолони. Слід, однак, пам'ятати, що доцільність їх призначення

визначається тяжкістю захворювання. Те ж саме можна сказати і про призначення регідратаційної та дезінтоксикаційної терапії.

Специфічної вакцинації не проводиться, так як немає ліцензованих вакцин, дозволених до застосування на людину. Головним завданням є отримання живої аттенуйованої вакцини, яка при пероральному прийомі буде створювати місцевий імунітет кишківника.

## Лекція № 3. Токсини рослинного походження (фітотоксини)

### Зміст лекції

#### 3.1. Отрути вищих грибів.

3.1.1. Мускарин (Хімічна будова, токсичність, хімічні властивості).

3.1.2. Копрін.

3.1.3. Гіромітрин

#### 3.2. Фітотоксини (визначення, класифікація).

3.2.1. Нікотин (Поширення, хімічна будова та властивості).

3.2.2. Аконітин (Поширення, хімічна будова та властивості, токсичність, антидот, лікування отруєнь).

3.2.3. Рицин (Поширення, хімічна будова, симптоми отруєння)

3.2.4. Атропін.

3.2.5. Коніїн

**3.3. Мікотоксини:** Отрути нижчих грибів (Поширення, класифікація, токсичність, методи лабораторної ідентифікації мікотоксинів).

3.3.1. Афлатоксини (поширення, токсичність).

3.3.2. Стеригматоцистин (хімічні властивості).

3.3.3. Зеараленон і його похідні

3.3.4. Патулін

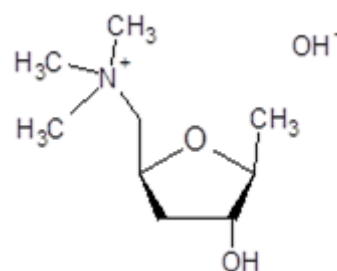
#### 3.1. Отрути вищих грибів.

**3.1.1. Мускарин.**  $C_9H_{20}NO_2^+OH^-$  – отруйний алкалоїд, що міститься в базидіомікотових грибах: мухоморах, говорушках, плютках та інших. Активатор мускаринових ацетилхолінових рецепторів, які знаходяться в основному в нейронноорганних синапсах парасимпатичної частини вегетативної нервової системи, печінки. Смерть настає від серцево-судинної слабкості та ураження печінки.

Крім мускарину, Мухомор червоний (*A. muscaria*) містить ще токсичні речовини, як холін, бетаїн, путресцин, галюциноген буфотенін, ібутенову кислоту.



А



Б

Рис. 17. Мухомор червоний (*Amanita muscaria*) А) та структурна формула мускарину Б).



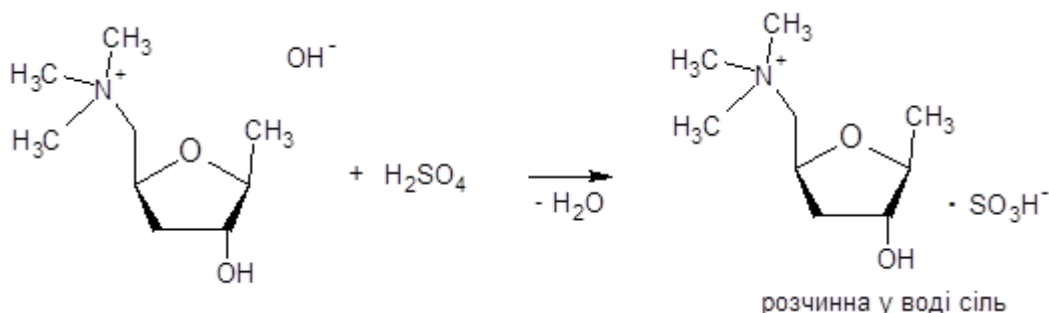
Перший характерний симптом – крововиливи в сітківку очей. Потім приєднуються нудота і блювота, сильні болі в області живота, судоми, прострація і колапс.

Антидотом являється атропін. Для миші  $LD_{50}$  (мг/кг) становить 0,23. Для людини смертельна доза починається десь між 180 і 300 мг.

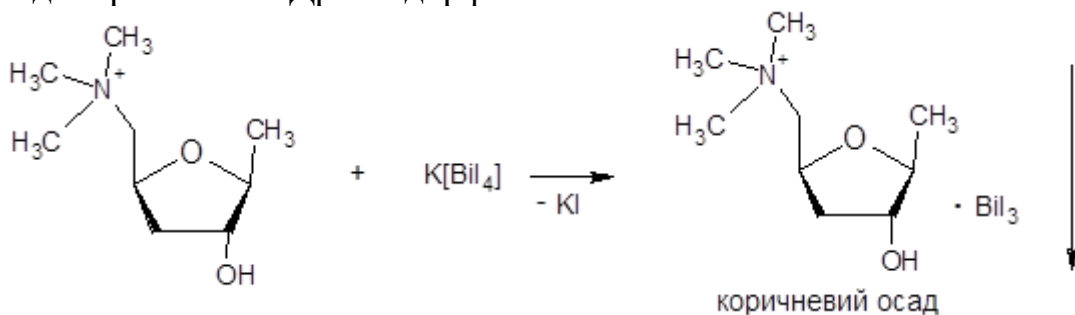
Природний мускарин – безбарвна, без запаху і смаку, сильнолужна, густа, сироподібна рідина, повільно перетворюється в кристалічний стан при змішуванні з сульфатною кислотою. На повітрі кристали мускарину швидко розпливаються, і він стає знову сироподібною рідиною. Мускарин добре розчиняється у воді і спирті, дуже слабо – в хлороформі, зовсім не розчиняється в ефірі. При підігріванні вище  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  руйнується, видаючи слабкий тютюновий запах; при обробці їдкими лугами або оксидом пльумбуму (II) і нагріванні утворює триметиламін; з хлоридною кислотою утворює кристалічні солі.

### Хімічні властивості мускарину.

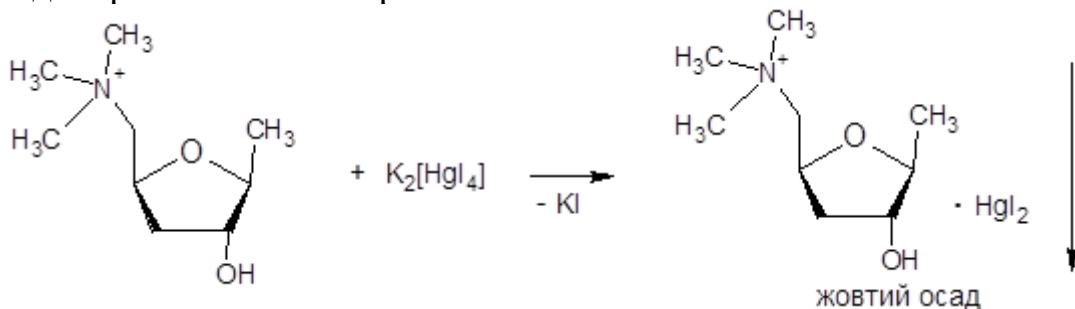
1) Взаємодія з сульфатною кислотою з утворенням солеподібної будови.



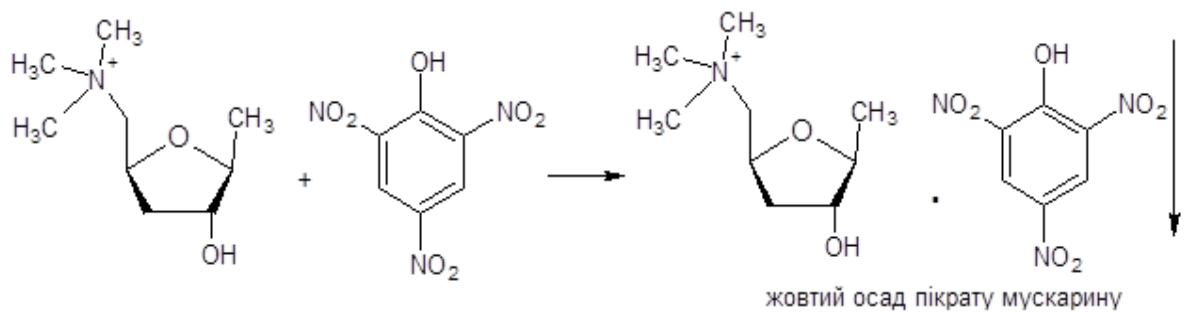
2) Взаємодія з реактивом Драгендорфа.



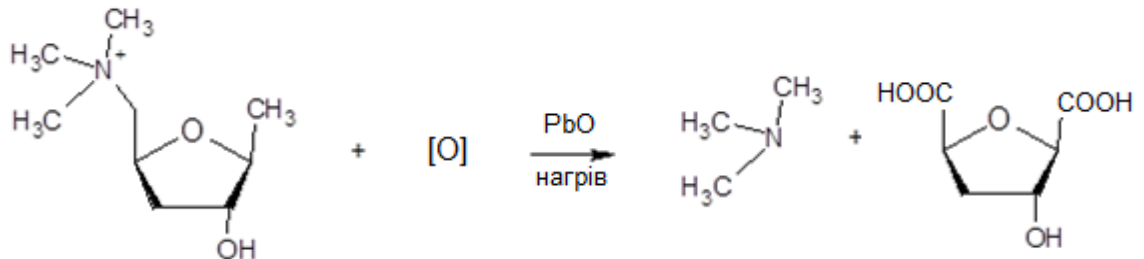
3) Взаємодія з реактивом Майєра.



4) Реакція мускарину з пікриною кислотою.



5) Окиснення при нагріванні.



### 3.1.2. Коприн.

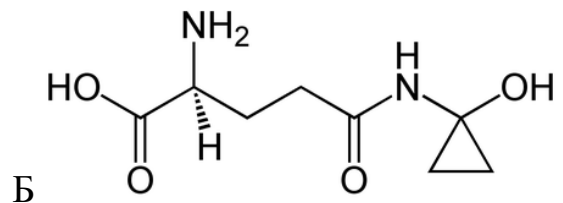
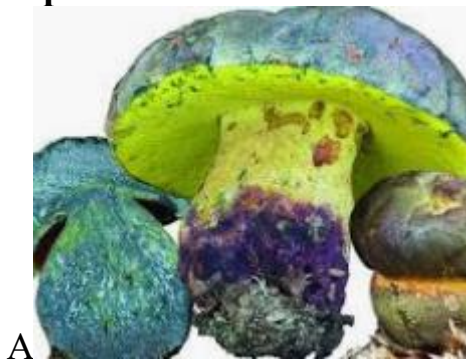


Рис. 18. *Imperator torosus* А) та структурна формула коприну Б).

Коприн [(2S)-2-аміно-5-[(1-гідроксициклопропіл)аміно]-5-оксопентанова кислота] – протоксин, що міститься в плодових тілах видів грибів пологів *Coprinopsis* і *Voletus*. При вживанні цих грибів разом з алкоголем спостерігається сильне отруєння.

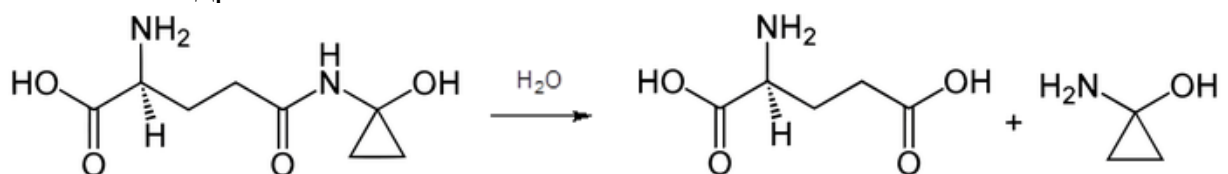
Протоксин, при слабкому гідролізі перетворюється в 1-аміноциклопропанол (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO), який в свою чергу є мікотоксином, більш сильним інгібітором альдегіддегідрогенази, ніж дисульфрам.

#### Хімічні властивості коприну.

Деякі хімічні властивості первинної аміно-групи в молекулі коприну описано на стор. 13 даного посібника.

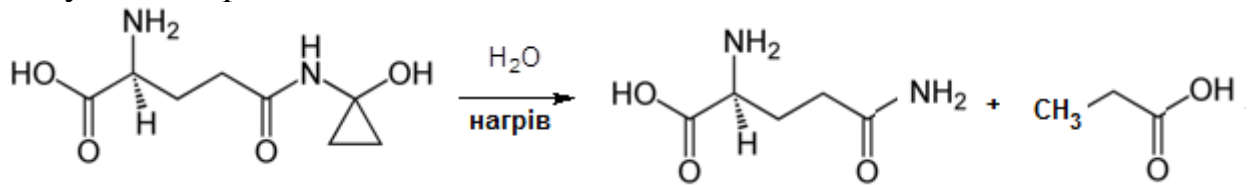
Деякі хімічні властивості амідної групи в молекулі коприну описано на стор. 15 даного посібника.

1. М'який гідроліз.

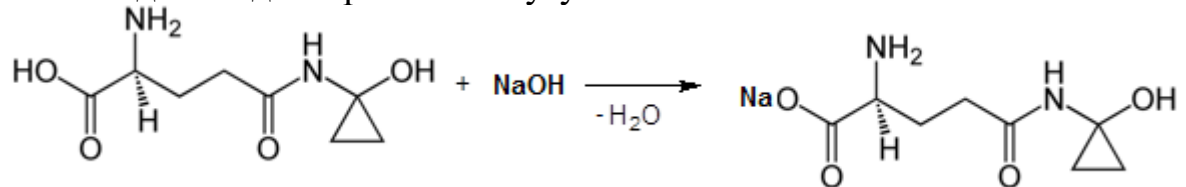




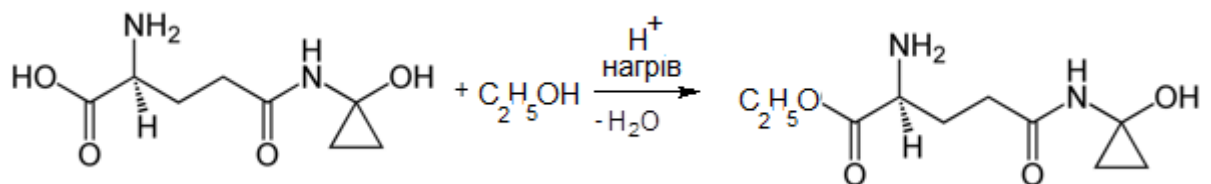
2. Лужний гідроліз.



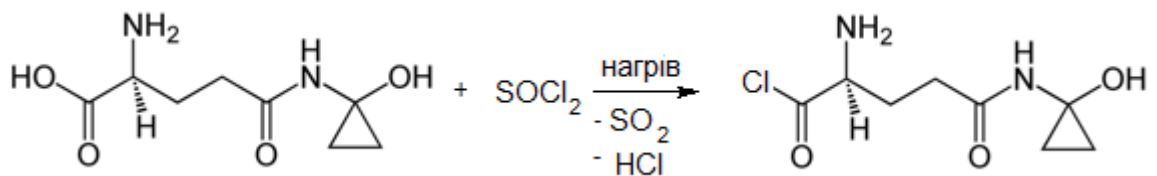
3. Взаємодія з водним розчином лугу.



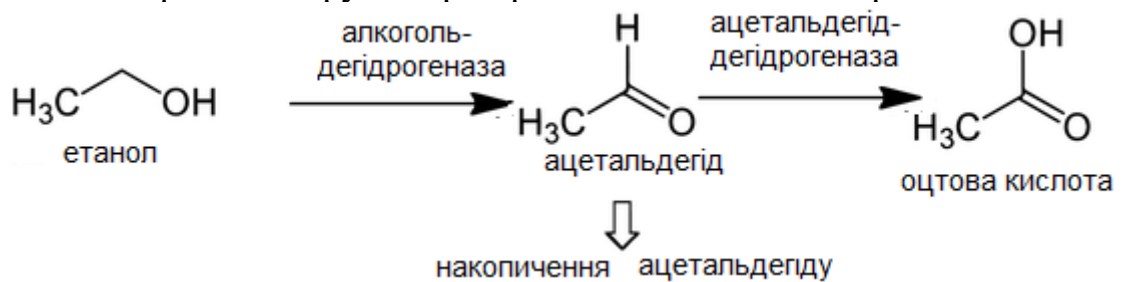
4. Реакція естерифікації по карбоксильній групі.

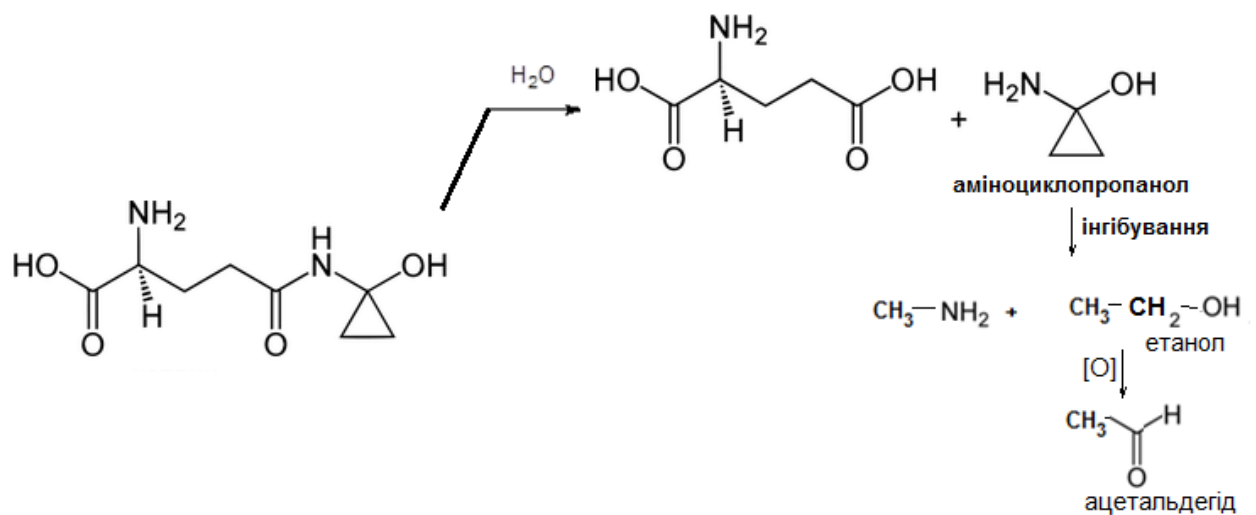


5. Реакція утворення галогенангідридів при дії тійоніл хлориду.



Причина отруєнь при прийомі алкоголю з коприном.





Копрін як речовина, що викликає отруєння при вживанні з алкоголем, на даний момент достовірно виявлена у плодкових тілах всього шести видів грибів: *Coprinopsis atramentaria* (космополіт), *C. insignis* (Північна Америка і Європа, в РФ не знайдений), *C. erethistes* (Північна Америка), *C. variegata* (Північна Америка), *Imperator torosus* (Європа) і *Rubroboletus pulcherrimus* (Північна Америка).

На відміну від нього, не інгібує дофамін-бета-гідроксилазу. Являє собою безбарвну кристалічну речовину, добре розчинну у воді, малорозчинну в спиртах і нерозчинну в менш полярних органічних речовинах. За кімнатної температури не взаємодіє зі слабкими кислотами і лугами, при 60 °C гідролізує з наявністю 10 % розчину хлоридної кислоти до глютамінової та пропіонової кислот.

### 3.1.3. Гіромітрин.

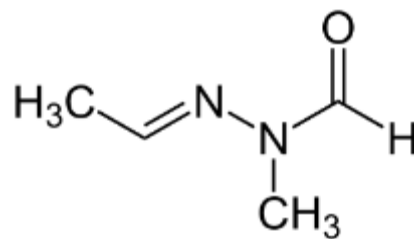


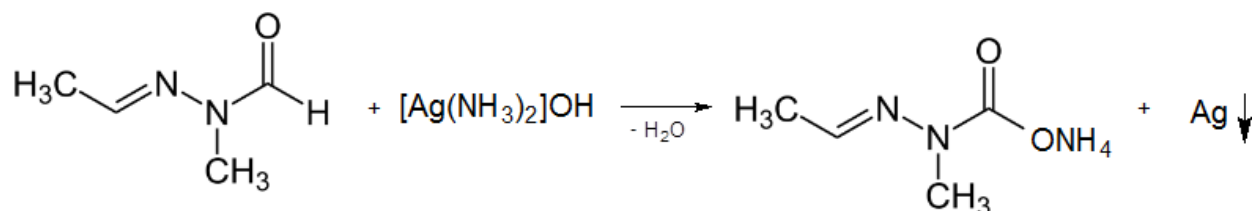
Рис. 19. Строчок звичайний (*Gyromitra esculenta*) А) та структурна формула гіромітрину Б).

Впливає на печінку і вегетативну нервову систему. Відомі випадки отруєння. Симптоми отруєння включають блювоту і нудоту, у важких випадках спостерігається кома.

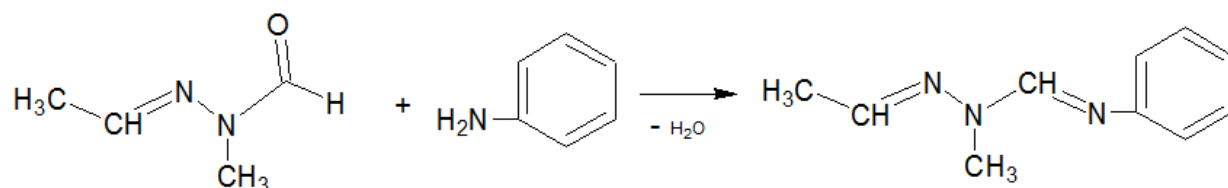
При розщепленні в організмі виділяє монOMETИЛгіДРАЗин – ММГ- дуже токсична сполука, що входить, наприклад, до складу ракетного палива.

Хімічні властивості гіромітрину.

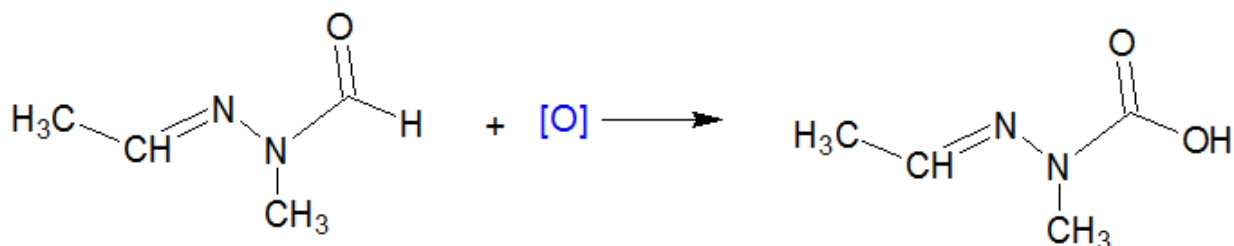
1) Реакція срібного дзеркала.



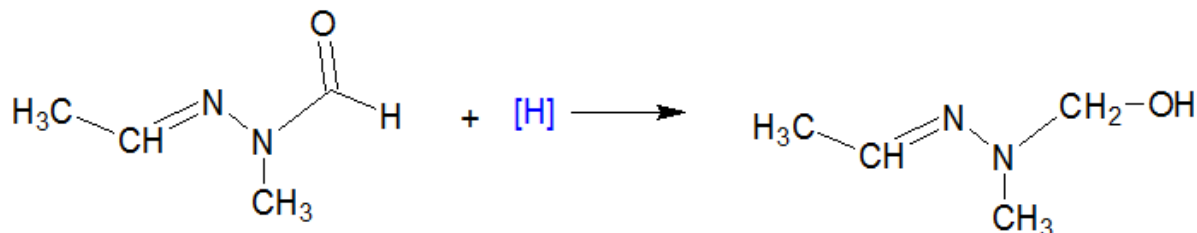
2) Реакція з аніліном з утворенням основ Шіффа.



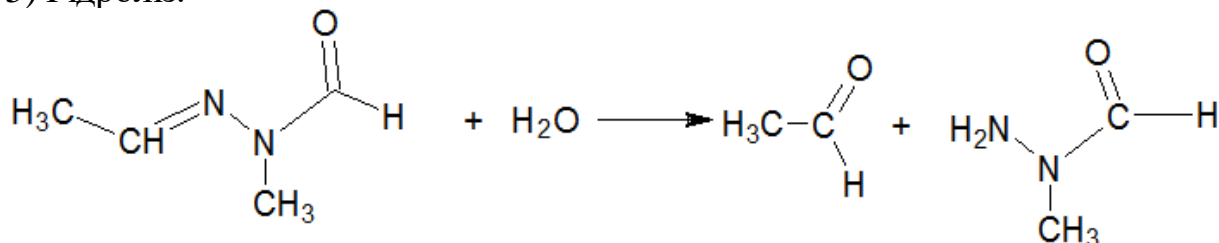
3) Окиснення.



4) М'яке відновлення.



5) Гідроліз.



П'ятихвилинне відварювання строчків у великому обсязі води з невеликою добавкою соди знижує вміст гіромітрину до 0,002%, і такий вміст токсину є вже не токсичним для людини.

### 3.2. Фітотоксини.

Токсини рослинного походження або токсини вищих рослин нараховують близько 200 представників. З точки зору медицини та токсикології значення мають не більше 10 отрут (атропін, скополамін, дитилін, рицин та інші). Це переважно ті токсичні речовини, які

продукуються широко розповсюдженими рослинами, які вирощуються як продуценти лікарських речовин або як технічні культури. Як правило, для таких отрут антидоти існують. Токсичні речовини рослинного походження за своєю хімічною будовою поділяються на такі види.

**Алкалоїди** – природні нітрогенвмісні органічні сполуки рослинного походження, які проявляють основні властивості та мають фізіологічну активність. Завдяки високій токсичності ці отрути по величині ризику отруєнь вважаються найбільш небезпечними.

**Глікозиди** – органічні сполуки, в склад яких входить вуглець, кисень та водень. При їх гідролізі вони розкладаються на компоненти: сахаристий глікон та органічний аглікон. Токсичність глікозидів обумовлюється аглюконом. Переважна більшість глікозидів впливає на серце та судини, деякі вражають щитовидну залозу; іншим глікозидам притаманні подразнюючі властивості. Зокрема, деякі глікозиди при своєму розкладі виділяють алілово-гірчичне масло з властивою йому наскірнорезорбтивною дією. Інші глікозиди містять сапоніни, які мають подразнюючі властивості, а при попаданні в кров викликають гемоліз еритроцитів. Нітрил-глікозиди при розкладі утворюють синильну кислоту.

**Глікоалкалоїди** містять як глікозиди, так і алкалоїди (сапонін картоплі).

**Токсоальбуміни** – складні сполуки, які містять високотоксичні альбуміни.

**Ефірні масла** – група токсичних сполук (камфороподібних) різного хімічного складу та властивостей, що обумовлюють їх специфічний запах та токсичність.

**Лактони** – складні органічні речовини, до яких відносяться дикумарин та сантонін.

З отрут рослинного походження (фітотоксини) найдужчий – глікопротеїн рицин ( $LD_{50} = 0,1$  мг/кг), основний токсичний компонент бобів рицини. Білкова частина рицину складається з 560 амінокислотних залишків, полісахаридна складає близько 20 % молекулярної маси, що дорівнює 62 400. В організмі рицин викликає структурну перебудову клітинних мембран і порушує внутрішньоклітинний синтез білків. При потраплянні крапельок рицину в легені його токсичність приблизно така ж, як у нервово-паралітичного газу зарину: у деяких країнах вивчали способи застосування рицину у вигляді аерозолі під час воєнних дій.

**3.2.1. Нікотин.** Дві добре відомі рослинні отрути – нікотин ( $LD_{50} = 0,3$  мг/кг), що міститься в блювотних горішках (насіння *Strychnos nux vomica*), – належать до алкалоїдів. Регулярне вдихання тютюнового диму викликає повільне, але невідворотне руйнування органів людини. Шкідливість паління особливо доводить той факт, що дорослу людину може вбити ін'єкцією нікотину, виділеного з однієї сигари.

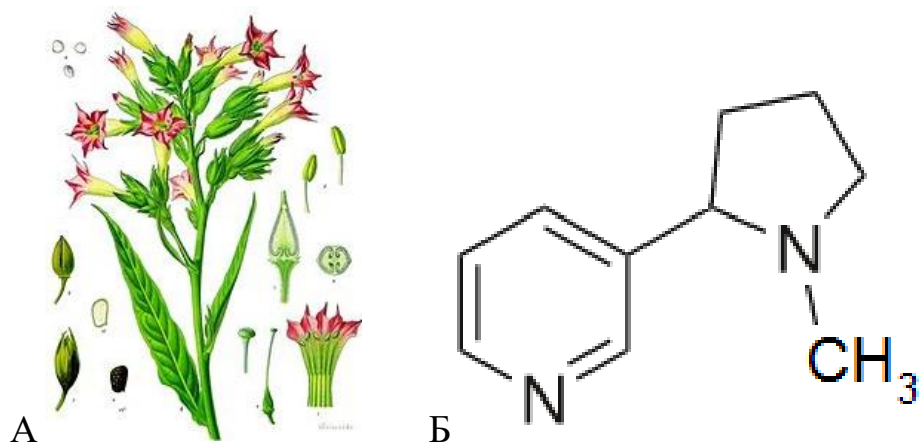
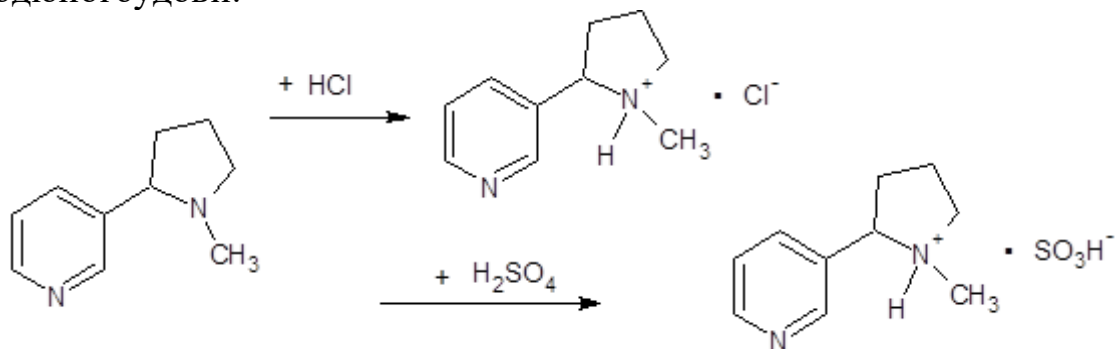


Рис. 20. Тютюн культурний (*Nicotiana tabacum*) А) та структурна формула нікотину Б).

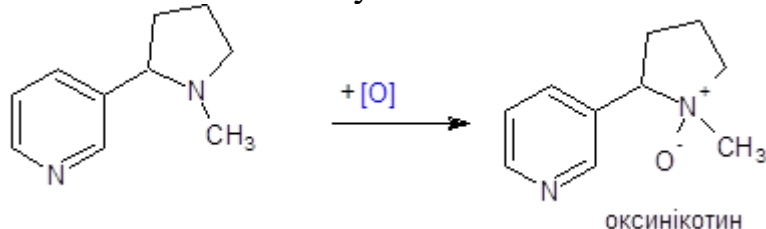
У вільному вигляді нікотин являє собою безбарвну маслоподібну рідину, добре розчинну в більшості органічних розчинників (етиловому спирті, діетиловому етері, бензені). При температурі нижче 60 °С і вище 210 °С нікотин розчиняється також у воді в будь-яких співвідношеннях. В інтервалі між цими значеннями температури розчинність у воді обмежена, а також різко падає при насиченні води будь-якої сіллю.

#### Хімічні властивості нікотину.

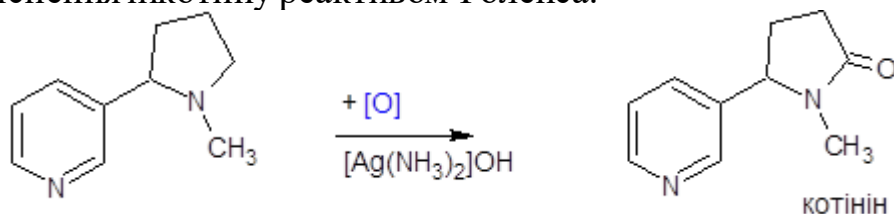
1) Взаємодія з хлоридною та сульфатною кислотою з утворенням продуктів солеподібної будови.



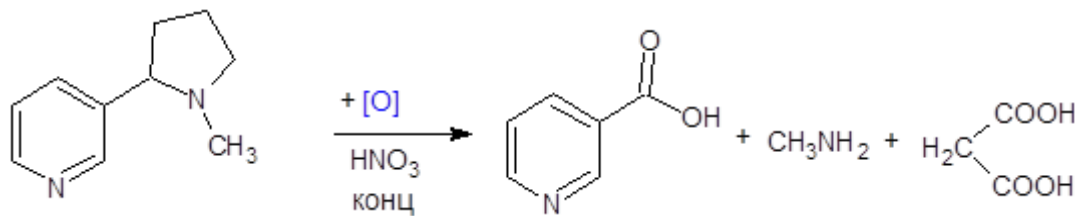
2) М'яке окиснення нікотину.



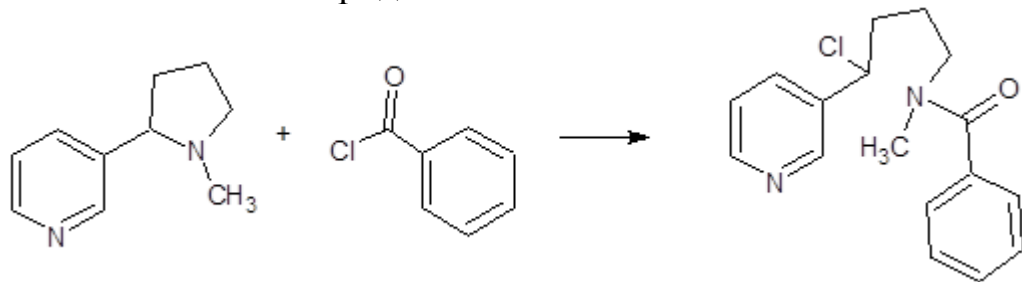
3) Окиснення нікотину реактивом Толенса.



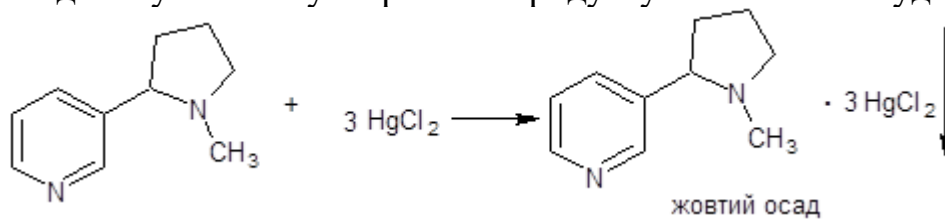
4) Жорстке окиснення нікотину концентрованою нітратною кислотою.



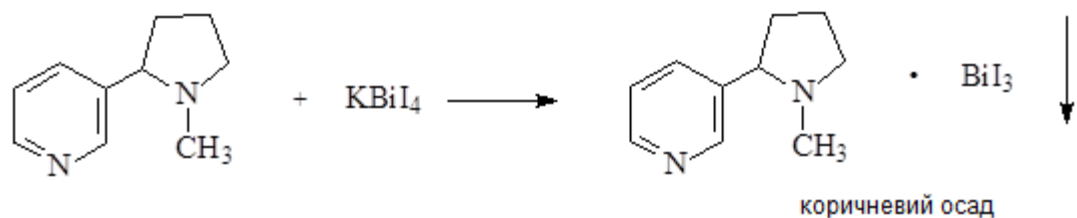
5) Ацилювання бензоїл хлоридом



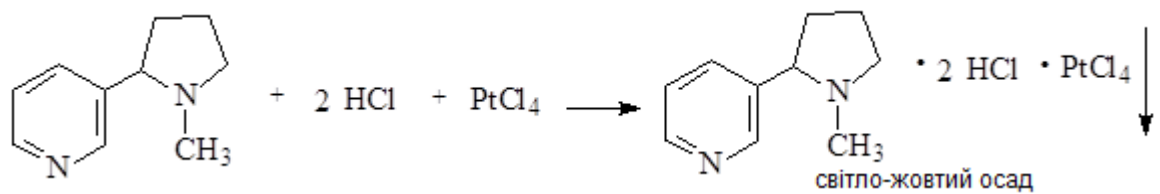
6) Взаємодія з сулемою з утворенням продукту комплексної будови.



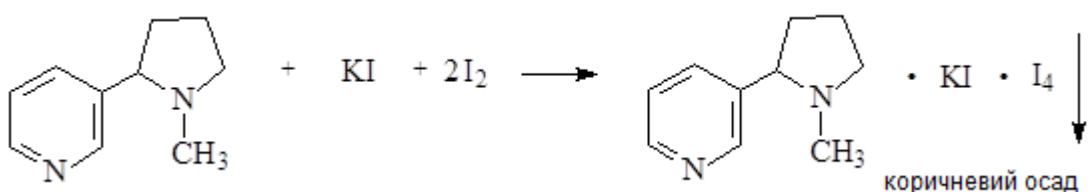
7) Реакція з реактивом Драгендорфа. Кристалічний осад у вигляді букви «К» або «Х».



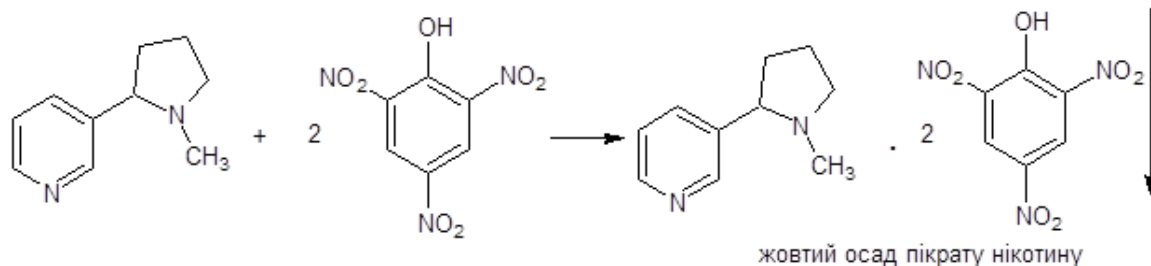
8) Комплексоутворення з хлорною платиною.



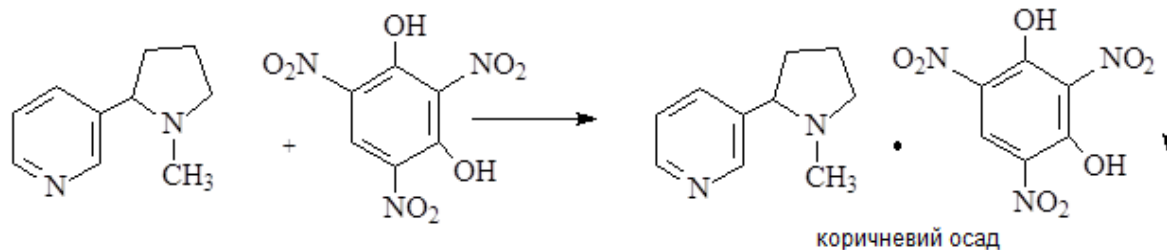
9) Взаємодія з реактивом Бушарда.



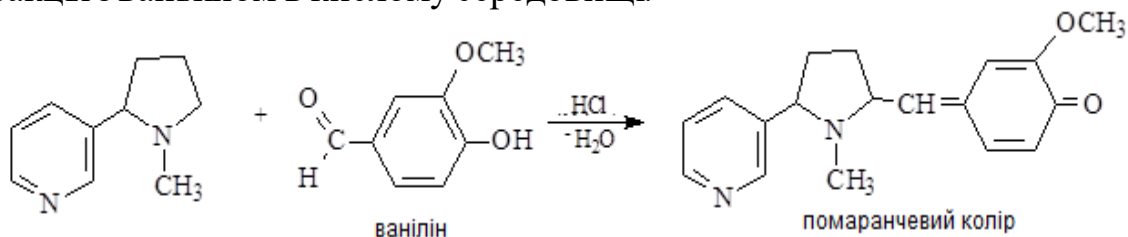
10) Комплексоутворення з пікриною кислотою.



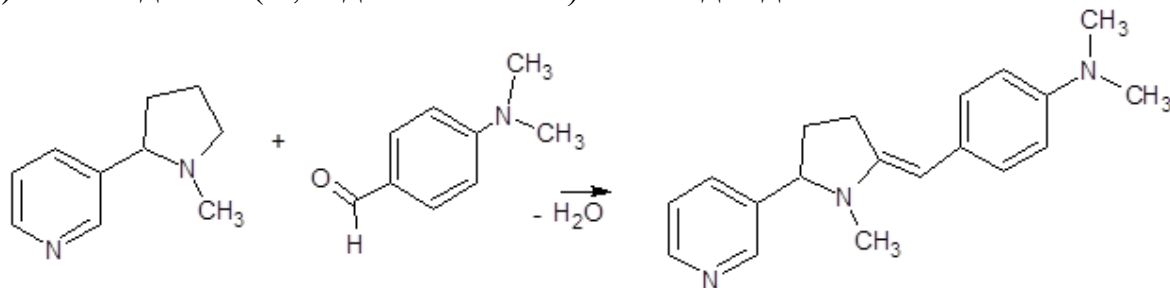
11) Реакція з стифніною кислотою.



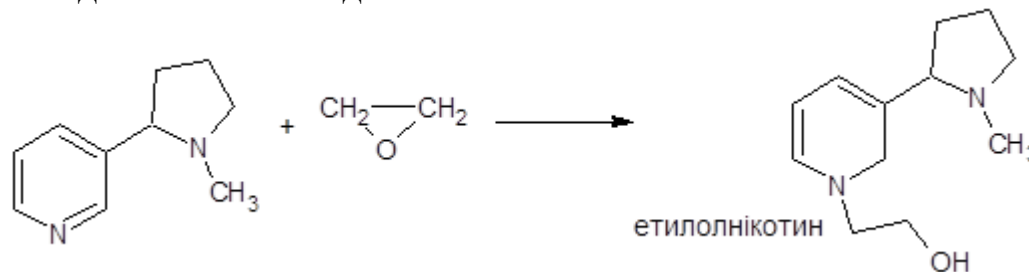
12) Реакція з ваніліном в кислому середовищі.



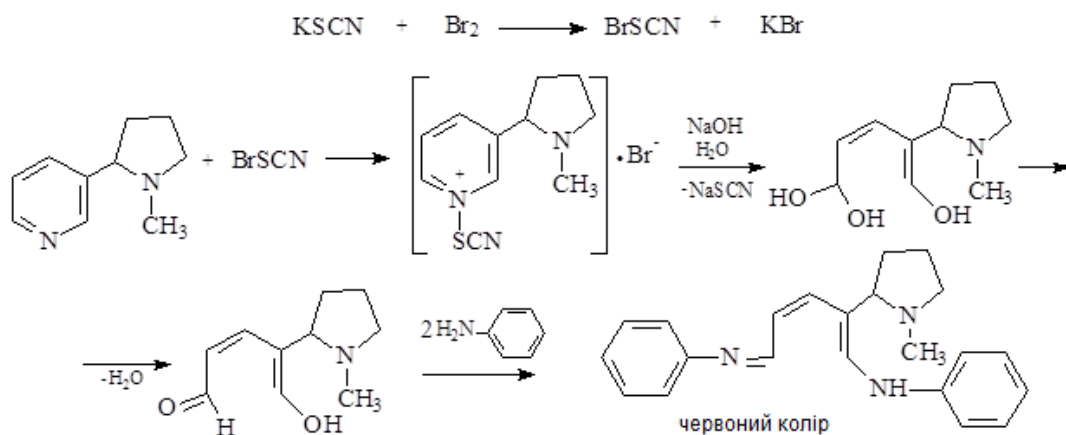
13) Взаємодія з п-(N,N-диметиламіно)бензальдегідом.



14) Взаємодія з етиленоксидом.



15) Утворення поліметинового барвника.



### 3.2.2. Аконітин.

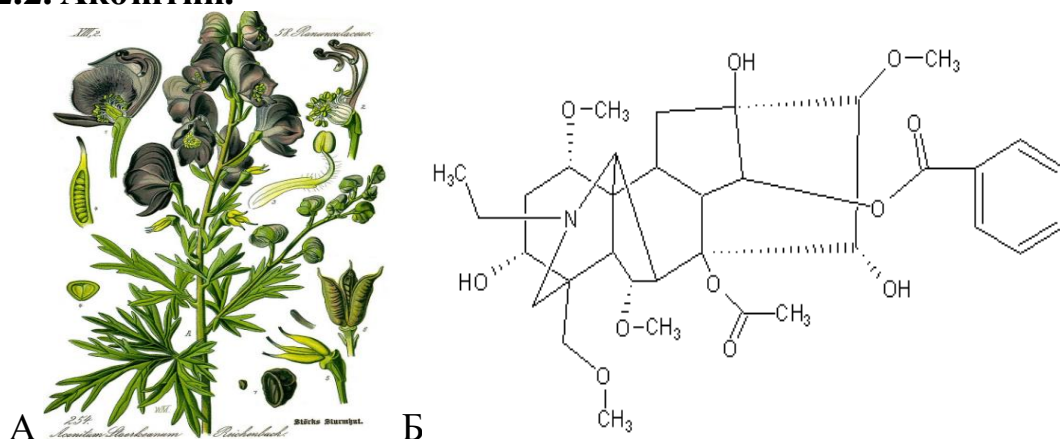


Рис. 21. Борець клубочковий (*Aconitum napellus*) А) та структурна формула аконітину Б).

Аконітин міститься в різних видах аконіту (аконігі джунгарському (*Aconitum soongaricum* stapf.), синьому борці (*Aconitum napellus* L.), сімейство Жовтецеві). Аконітин в основному міститься в клубнекоренях і насінні, але також є і в інших частинах рослини.

Аконітин збуджує, а в згодом паралізує закінчення чутливих нервів.

Клінічна картина отруєння розвивається відразу. Починається з генералізованого свербіжу. Потім змінюється характер дихання: спочатку воно частішає, а потім сповільнюється. Знижується температура тіла, шкіра покривається рясним потом. Відчуваються біль в області серця і перебої в його роботі. Пізніше приєднуються судоми, параліч і адинамія.

Специфічного антидоту не існує. Лікування симптоматичне.

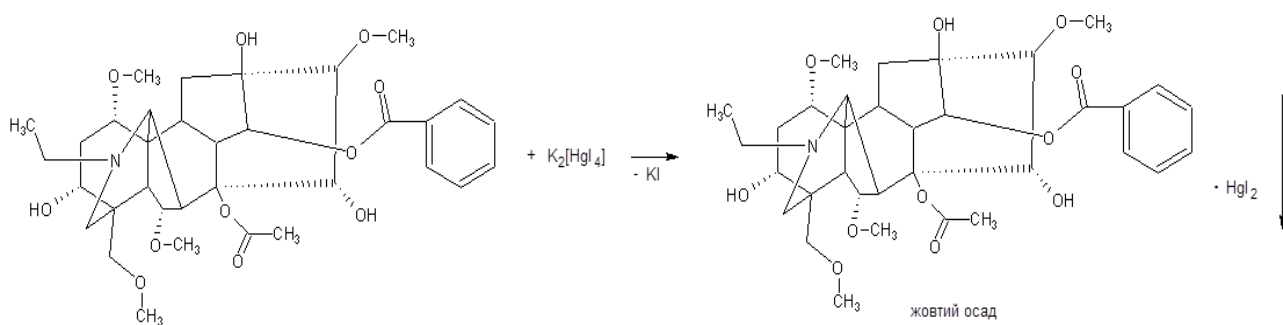
Смерть може наступити протягом кількох хвилин – від задухи внаслідок паралічу дихальної мускулатури.

Летальна доза (ЛД<sub>50</sub>, в мг/кг): 0,035 (собаки, внутрішньовенно) 0,04 (людина, перорально).

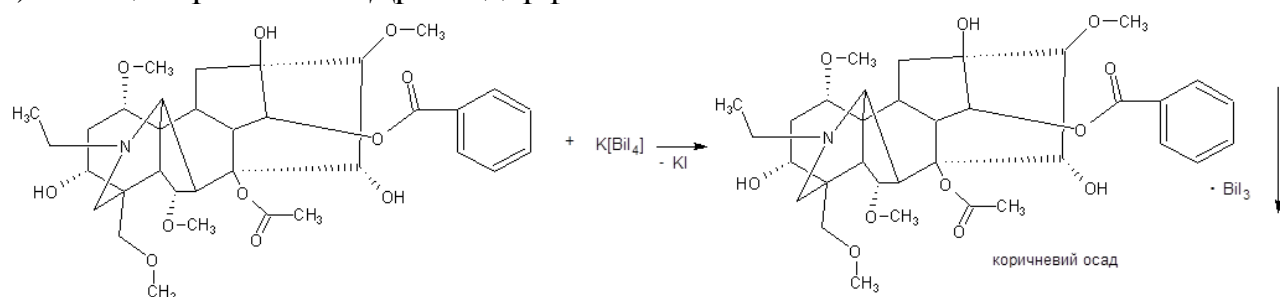
Хімічні властивості аконітину.

1) Взаємодія з реактивом Майера.

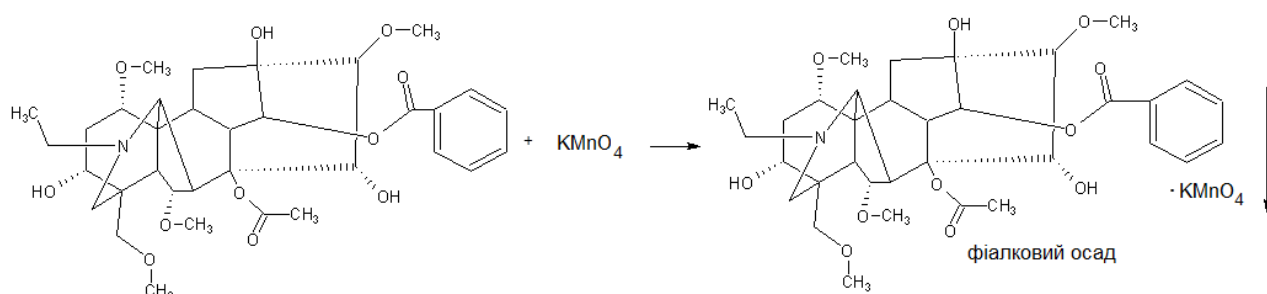




## 2) Реакція з реактивом Драгендорфа.



## 3) Комплексоутворення з калій перманганатом.



Отруєння найчастіше виникають після вживання частин рослини аконіт в їжу (особливо токсичні бульби і насіння). Незабаром після вживання аконіту з'являються відчуття поколювання і печіння в порожнині рота і горлі, рясна слинотеча, нудота, блювота, пронос, поширені парестезії. Можуть бути запаморочення, сильний головний біль, слабкість, стан оглушеності. У важких випадках відзначається виражена м'язова слабкість, задишка, неправильний, спочатку сповільнений, а потім прискорений пульс, затемнення свідомості, набряк легенів, тремор, судоми. Смерть настає від паралічу дихального центру.

Лікування отруєнь аконітину:

Промити шлунок, краще розчином перманганату калію (1:1000), можна 0,2% розчином таніну з суспензією активованого вугілля. Подальше лікування симптоматичне. Для усунення вираженої брадикардії вводять атропін. У разі пароксизмальної тахікардії застосовують глюконат кальцію, сульфат магнію, новокаїнамід, Корглікон. При необхідності призначають кисень. Показано внутрішньовенне введення новокаїну (20-50 мл 2% розчину) і глюкози (500 мл 5% розчину крапельно). При судомах і розладах дихання застосовують барбітал (10 мл 10% розчину внутрішньовенно) або дитилін (2 мл 2% розчину внутрішньовенно), штучне апаратне дихання.

**3.2.3. Рицин.** Міститься в рицині звичайній (клевщина). Рицин відкладається тільки в насінні (в основному в оболонці насіння).

Загальні симптоми при отруєнні рицином настають не відразу, а після закінчення деякого інкубаційного періоду, Рівного приблизно 18-24 годин. Вони проявляються у вигляді сильного геморагічного гастроентериту: коліками і кров'яними проносами; надалі з'являються ознаки загальної слабкості, оглушення, ослаблення серцевої діяльності, судоми. Особливо характерно дію рицину на еритроцити;

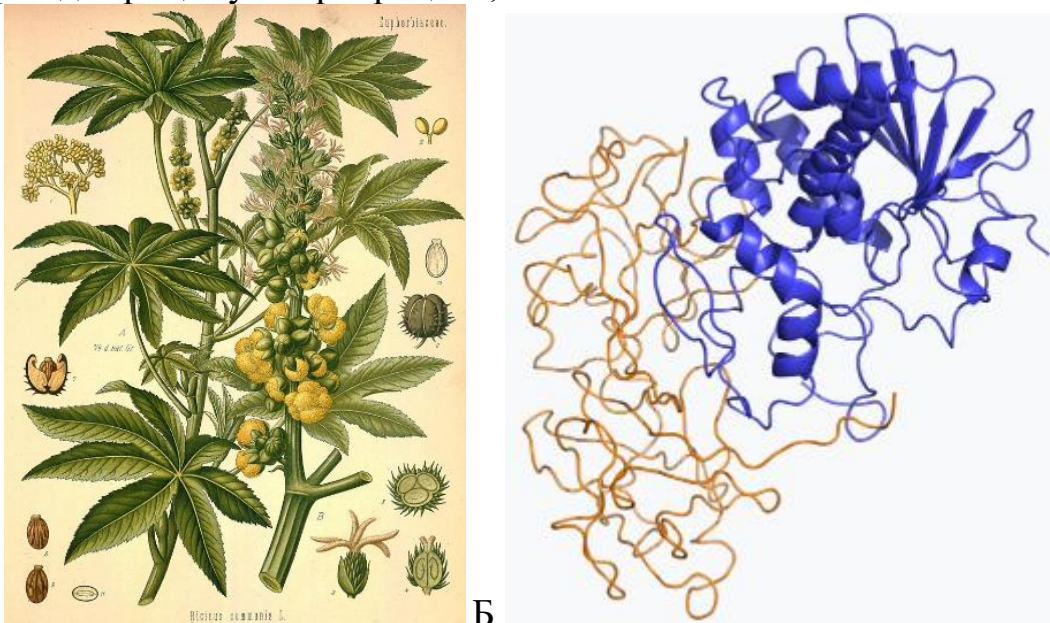


Рис. 22. *Ricinus communis* L. – Рицина звичайна А) та просторова структура рицину Б). Ланцюг А зображений синім кольором, ланцюг В-золотистим.

Рицин – білкова отрута рослинного походження (фітотоксин), надзвичайно отруйний (особливо у вигляді аерозолі, для людини середня смертельна доза (ЛД<sub>50</sub>) становить 0,3 мг/кг перорально). Токсичність рицину становить:

- 0,00015 мг/кг (білі миші, внутрішньовенно);
- 0,02 мг/кг (щури, підшкірно);
- 0,2 мг/кг (морські свинки, підшкірно).

Рицин являє собою білий порошок без запаху, добре розчинний у воді. Молекула рицину являє собою глікозильований глобулярний гетеродимер масою 60-65 кДа. Маса ланцюгів А і В приблизно рівні: 32 і 34 кДа. Складається з двох субодиниць, які окремо не токсичні, проникати всередину клітин і надавати токсичну дію здатна тільки ціла молекула

Ланцюг А – N-глікозидазу, складається з 267 амінокислотних залишків. Три структурних домени, що складаються з альфа-спіралей і бета-складок, утворюють щілину, в якій розташований активний центр.

Ланцюг В-лектин, складається з 262 амінокислотних залишків, зв'язує залишки галактози на поверхні клітини. Утворює дводольну структуру, позбавлену альфа-спіралей і бета-складок, кожна частка розділяється на три субдомени, один з яких містить активний центр. Білки, що схожі до ланцюга

А, містять багато рослин, наприклад, ячмінь, але за відсутності ланцюга В вони нетоксичні.

Рицин не проникає через шкіру. Шляхи отруєння – зазвичай введення в кров, трохи гірше у нього проникнення через легені.

Рицин у вигляді порошку або розчину схильний до дезактивуючої дії ультрафіолетового випромінювання – півгодинна експозиція рицину в ультрафіолеті призводить до зниження його активності в 1000 разів. З цієї причини застосування рицину в аерозольованому стані в умовах сонячної радіації може бути неефективним. Токсоефект настає не раніше 15-72 годин після інтоксикації.

У медицині широко застосовують алкалоїд атропін.

### 3.2.4. Атропін.

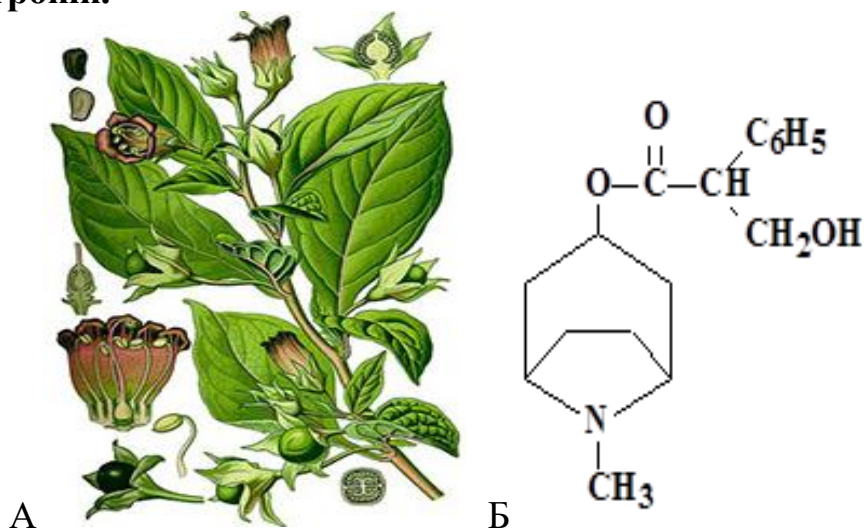


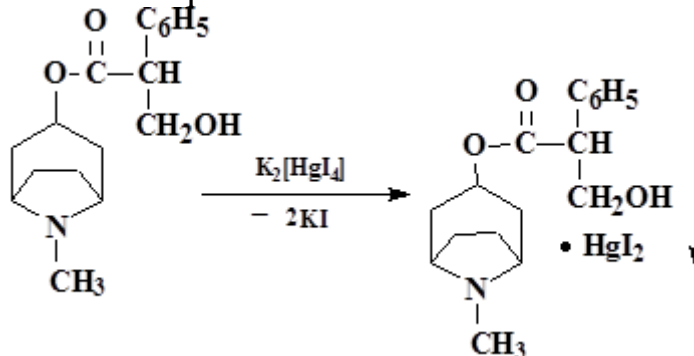
Рис. 23. Белладона звичайна (*Atropa belladonna*) А) та структурна формула атропіну Б).

Він міститься в беладоні, блекоті, дурмані й інших рослинах сімейства пасльонових. Хоча атропін не такий токсичний, як багато інших алкалоїдів (для нього LDM = 400 000 мкг/кг), саме ця отрута – найчастіша причина отруєння в середніх широтах. Маленькі діти вважають солодкі чорні ягоди беладони й можуть отруїтися на смерть, з'ївши всього три-чотири.

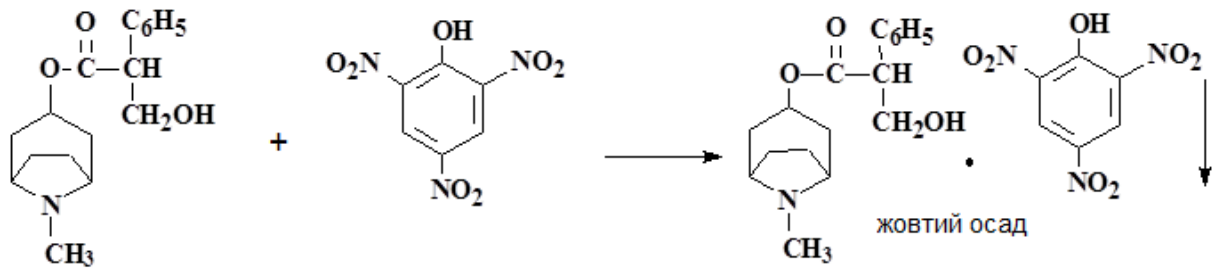
Хімічні властивості атропіну.

Деякі хімічні властивості гідроксильної групи в молекулі атропіну описано на стор. 14 даного посібника.

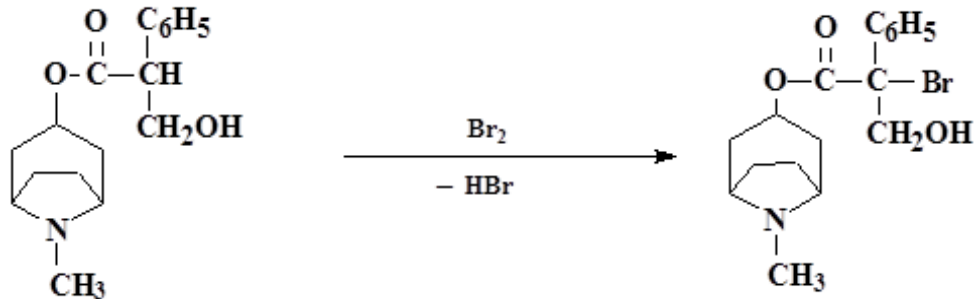
1) Взаємодія з реактивом Майєра.



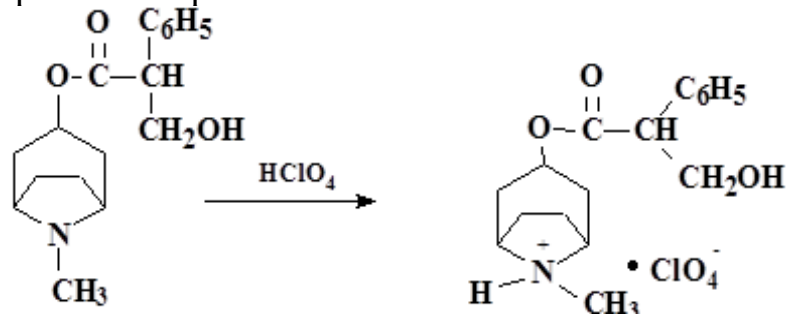
2) Реакція з пікриною кислотою.



3) Реакціз з бромною водою.



4) Комплексоутворення з хлорною кислотою.



Вміст токсичних речовин у різних частинах рослин нерівномірний. Він міняється протягом року, одні рослини більш токсичні до цвітіння, інші в період цвітіння чи після нього. В посушливі та дощові роки ціаногенні речовини у клевері, льону, виці після морозу утворюються у більшій кількості. У дощову погоду вміст токсичних речовин у красавці (беладоні), дурмані та аконіті зменшується.

### 3.2.5. Коніїн.

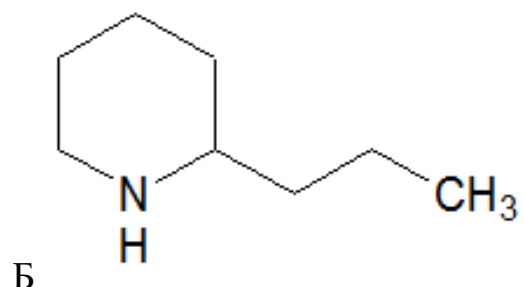
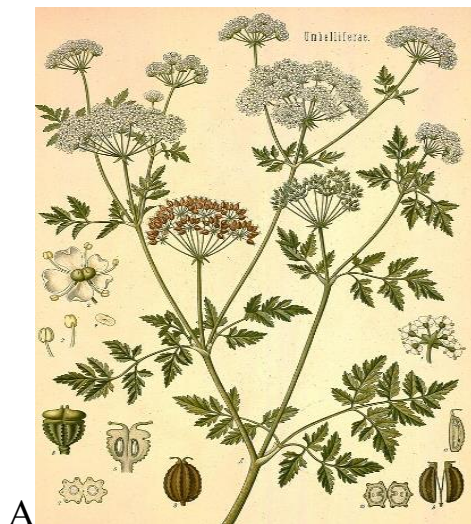




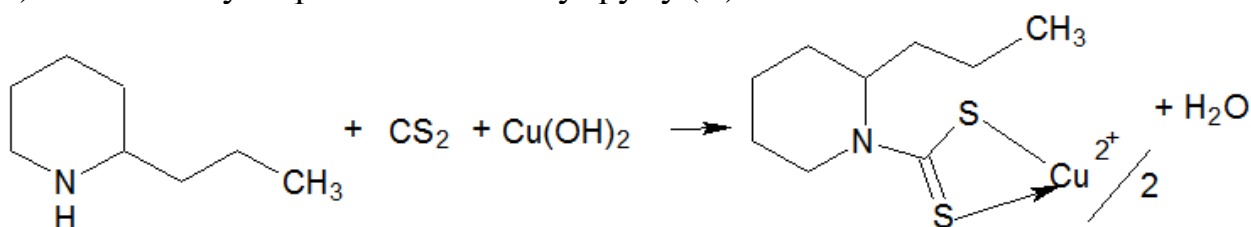
Рис. 24. Болиголов п'ятнистий (*Conium maculatum*) А) та структурна формула коніюну Б).

Коніїн ( $\alpha$ -пропілпіперидин) відноситься до алкалоїдів, що містяться в болиголові, в якому містяться і інші алкалоїди (N-метилконіїн, коніцеїн, конгідрин). Коніїн та інші алкалоїди містяться у всіх частинах болиголову, однак найбільш багаті коніїном плоди цієї рослини до їх повного дозрівання.

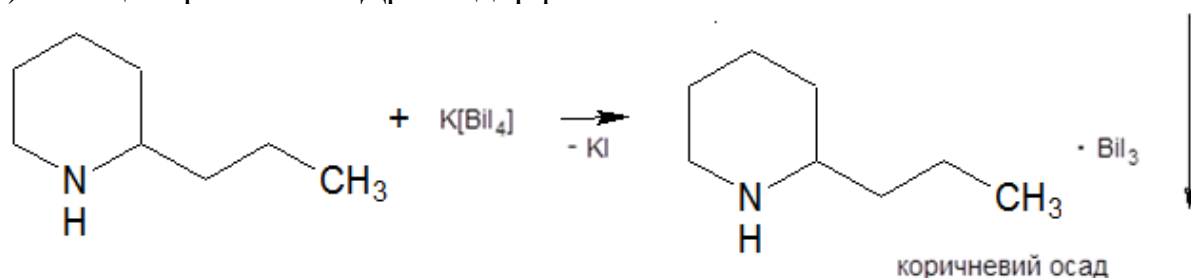
Коніїн являє собою безбарвну рідину з сильним запахом, що нагадує запах мишачої сечі, що має сильно лужну реакцію. Коніїн розкладається на повітрі, в результаті цього набуває бурого забарвлення. Він переганяється з водяною парою без розкладання. Основа коніюну розчиняється у воді (1: 100), слабкіше розчиняється в хлороформі, змішується з етиловим спиртом і діетиловим етером. При підвищенні температури розчинність коніюну у воді знижується. Тому при нагріванні насичених водних розчинів коніюну вони мутніють. Коніїн екстрагується органічними розчинниками з лужних водних розчинів. Його можна ізолювати підкисленою водою або перегонкою з водяною парою.

Хімічні властивості коніюну.

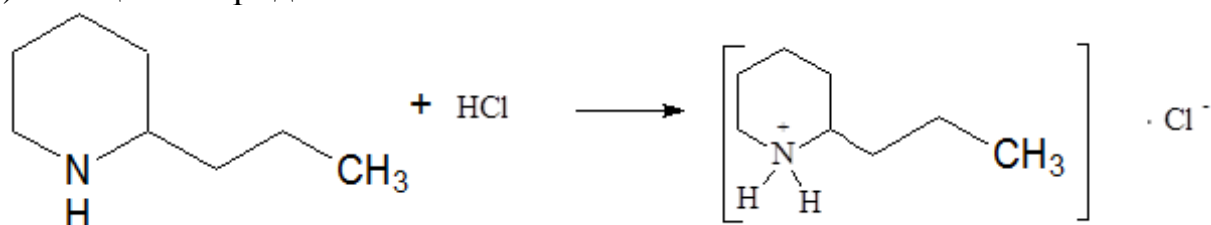
1) Комплексоутворення з солями купруму (II).



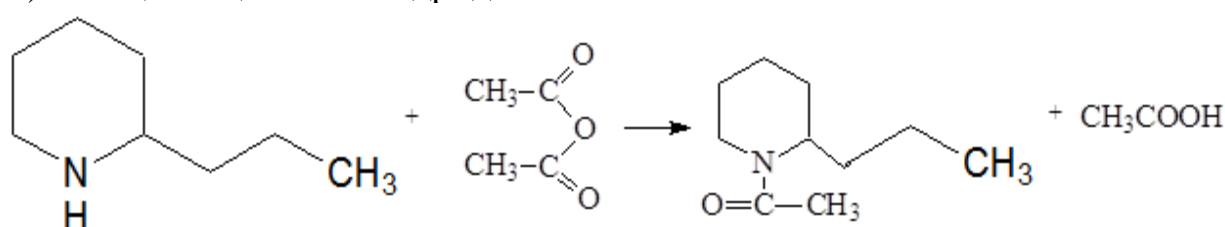
2) Реакція з реактивом Драгендорфа.



3) Реакція з хлоридною кислотою.



4) Реакція з оцтовим ангідридом.



Коніїн швидко всмоктується в кров з харчового каналу. Після всмоктування коніїну в кров він викликає параліч закінчень рухових нервів. Коніїн спочатку збуджує, а потім паралізує центральну нервову систему. Під впливом коніїну спочатку посилюється, а потім послаблюється дихання. Після прийому коніїну посилюється слинотеча, з'являються нудота, блювота, пронос, запаморочення, розлад зору. На жаб коніїн діє аналогічно курарину. При отруєнні коніїном смерть настає від паралічу дихання.

Патологоанатомічна картина при отруєнні коніїном не характерна. Коніїн виділяється з організму з сечею і повітрям, що видихається. Метаболіти коніїну не вивчені.

У зв'язку з високою токсичністю коніїну він не застосовується в медицині.

### 3.3. Мікотоксини: Отрути нижчих грибів.

**Мікотоксини** – токсичні речовини складної хімічної будови, які продукуються мікроскопічними грибами. Мікроскопічні гриби по типу живлення та обміну речовин мають ознаки як рослин (апикальний ріст, клітинна полярність, наявність клітинної оболонки), так і тварин (гетеротрофний тип обміну речовин по вуглецю, наявність глікогену та хітину в оболонках та інші).

Мікотоксини (токсини нижчих грибів) продукуються мікроскопічними грибами. Оскільки їх субстратами є харчові продукти, фураж, товарне зерно та ін., то при певних умовах мікотоксини можуть накопичуватися у значних кількостях та ставати причиною масових гострих та хронічних отруєнь.

Мікотоксини найчастіше синтезуються недосконалими грибами родів *Fusarium*, *Aspergillus*, *Myrothecium*, *Stachybotrys*, *Trichoderma*, *Trichothecium*, *Penicillium*. На даний момент в Україні регламентується вміст таких мікотоксинів у різноманітних групах харчових продуктів: афлатоксини В1 та М1 (0,005 мг/кг), зеараленон (1 мг/кг), Т-2 токсин (0,1 мг/кг), дезоксиніваленон (0,5 мг/кг) та патулін (0,05 мг/кг).

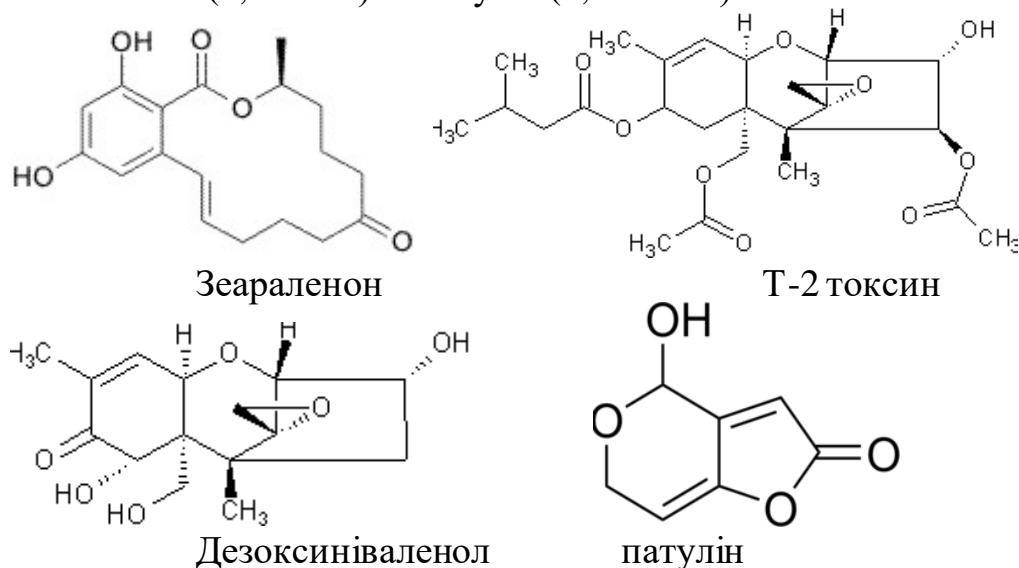


Рис. 25. Структурні формули основних мікотоксинів харчових продуктів.

Деякі хімічні властивості спиртової групи в молекулах мікотоксинів описано на стор. 14 даного посібника.

До відомих у теперішній час захворювань людини, причиною яких безперечно є забруднена токсичними метаболітами їжа, належать: аліментарнотоксична алейкія, ерготизм, цироз печінки, синдром Рея, «уровська хвороба», пелагра.

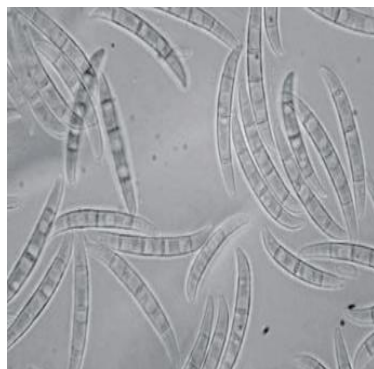
Мікотоксини мають високу токсичність, володіють канцерогенними, тератогенними, мутагенними і імунодепресивними властивостями, як для тварин, так і для людини. Деякі мікотоксини, наприклад, охратоксин А і афлатоксин, можуть акумулюватися в тканинах тварин і птиці, роблячи небезпечної тваринницьку продукцію.

Методи лабораторної ідентифікації мікотоксинів складні, тривалі та громіздкі, клінічна картина отруєння ними не завжди чітко окреслена, отже розпізнавання природи масових захворювань запізнюється, що не дає змоги своєчасно здійснити необхідний комплекс заходів. Лікування гострих отруєнь мікотоксинами утруднюється відсутністю специфічних антитоксичних засобів.

Займаючи третє місце по чисельності видів після тварин та рослин, мікроскопічні гриби відрізняються за морфологією, способом життя та живлення, механізмами адаптації та іншими ознаками. За хімічною будовою мікотоксини – це ароматичні поліциклічні сполуки з молекулярною масою в межах 200–400, у складі яких є вуглець, водень та кисень.

Більшість мікотоксинів не руйнується при звичайній кулінарній та технологічній обробці забруднених ними харчових продуктів. Про кількість їх видів та розповсюдженість свідчить перелік відомих токсикозів. Так, гриби роду *Aspergillus* продукують афлатоксини В1, В2, G1, G2, М1, М2, стеригматоцистин, охратоксини А, В, С, фумітриморгини А та В, триптоквивалін, фумітоксини А, В, С, D, терротриєми А та В, цитохалазин Е. Вказані мікотоксини продукуються при розмноженні грибів на таких природних субстратах, як арахіс, кукурудза, бобові, насіння бавовни, горіхи, фрукти, овочі, спеції, фураж, сири, зернові, рис, силос. Вказаним мікотоксинам притаманна гепатотоксична, канцерогенна, мутагенна, тератогенна, імунодепресивна, нефротоксична та капіляротоксична дія.

Частіше за все афлатоксини виявляють у злакових культурах (кукурудза, пшениця, ячмінь, овес, жито, рис) та продуктах на їх основі, також можуть накопичуватися в олійних культурах (особливо соя), горіхоплідних та продуктах з них (арахіс, арахісове масло, фісташки), овочах (картопля, сочевиця, перець), сухофруктах (інжир) і в пиві.



*Fusarium graminearum*



*Claviceps purpurea*

Рис. 26. Мікрофотографії основних бактерій-продуцентів мікотоксинів

Плісєневі гриби – основні продуценти мікотоксинів – надзвичайно поширені в природі. Природним резервуаром для них є ґрунт, при цьому плісєневі гриби роду *Penicillium* більш розповсюджені в ґрунтах північних широт. Більшість плісєневих грибів росте при температурі 0-60 °С. Оптимальна температура для росту грибів роду *Aspergillus*, *Penicillium* і токсиноутворення 25...28 °С; роду *Fusarium* – 20...22 °С; токсиноутворення відбувається навіть при значних коливаннях температури (від –4 до +18 °С). Спори грибів життєздатні протягом декількох місяців при температурі від –20 до 20 °С. Оптимальна вологість повітря для їх розвитку 85–90%.

На теперішній час виділено й описано майже 30 000 видів плісєневих грибів, понад 200 з них здатні до токсиноутворення, ідентифікованих мікотоксинів на сьогодні більше 100.

Плісєневі гриби – продуценти токсичних метаболітів вегетують на різних рослинних продуктах. Харчові продукти, в яких містяться біологічно активні мікотоксини, можуть спричинити гострі й хронічні захворювання у людей та тварин – мікотоксикози, частіше аліментарні.

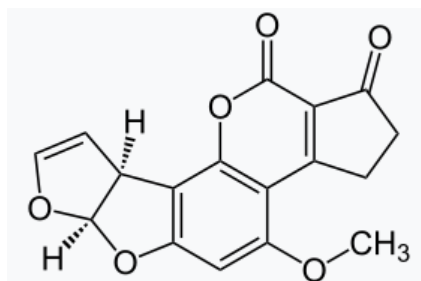
Найнебезпечніші мікотоксини: Афлатоксин (вироблений цвільлю *Aspergillus*); Деоксиниваленол (ДОН), Зеараленон, токсин Т2, Фумонізін (продуються цвільлю *Fusarium*); Охратоксин, токсин PR (вироблені цвільлю *Penicillium*).

З усіх мікотоксинів найбільш небезпечними для здоров'я людей, сільськогосподарських тварин і птахів є афлатоксини В1, В2, G1, G2, М1 і М2 (Рис. 27) – полікетидні метаболіти, що продукуються деякими видами аспергілів, головним чином *Aspergillus flavus* (В1 і В2) і *A. parasiticus* (В1, В2, G1, G2).

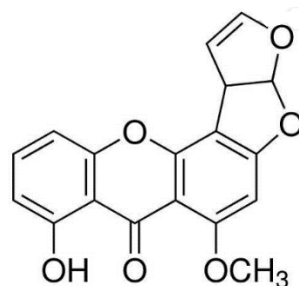
Для практичної роботи більш прийнятними вважаються європейські допустимі норми вмісту мікотоксинів, мг/кг (або ppm): афлатоксин (В1, G1) – 0,01-0,0025, вомитоксин – 0,5-1, Т-2-токсин – 0,05-0,1, охратоксин – 0,01-0,05, зеараленон – 1-2.

Найбільш часто використовується класифікація мікотоксинів за молекулярною будовою, згідно з якою розрізняють афлатоксини, трихотеценові мікотоксини, охратоксини, фумонізін, зеараленон і його похідні, моніліформін, фузарохроманон, алкалоїди ріжків, циклопіазонову кислоту, патулін, цитринін.





Афлотоксин В1



стеригматоцистин

Рис. 27. Структурні формули афлотоксину та стеригматоцистину

**3.3.1. Афлатоксини.** За хімічною будовою афлатоксини – це заміщені кумарини. Являє собою від безбарвного до блідо-жовтого кольору кристалічна речовина або білий порошок, погано розчинний у воді, добре в метанолі, хлороформі. Ці сполуки дуже стабільні (у розчині), мають високі температури топлення і кипіння, однак, в хімічно чистому вигляді відносно нестійкі і чутливі до дії повітря і світла, особливо до УФ-випромінювання. При детектуванні в УФ світлі флуоресцює синім кольором.

Надзвичайно токсичні афлатоксини фракції В1. Гостру інтоксикацію афлатоксинами часто спостерігають у великої рогатої худоби, свиней, домашніх птахів, де основною мішенню є печінка. Під впливом афлатоксину поряд з некротичними змінами в печінці виникають зміни в жовчних протоках. Токсикоз характеризувався швидким перебігом і високою смертністю. В уражених тварин відбувається порушення координації рухів, судоми, парез, пошкодження травного каналу. Для хронічного афлатоксикозу характерна гепатоканцерогенність.

Афлатоксин В1 – один з найпотужніших природних канцерогенів. В експериментальних дослідженнях доведено, що при введенні афлатоксину В1 в дозі 15 мкг на 1 кг маси тіла щурам виникав рак печінки з метастазами в легенях в усіх тварин.

Таблиця 7.

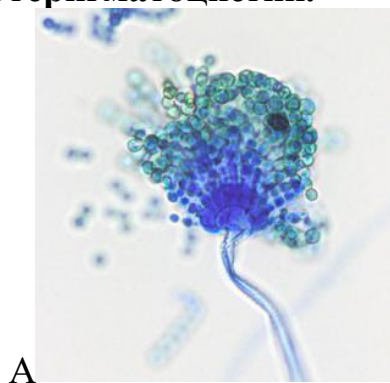
**Основні продуценти мікотоксинів та їх токсичність**

Продуцент	Мікотоксин	Уражає	Основний токсичний ефект
Fusarium sporotrichioides F. poae	Т-2 токсин	Кукурудза, жито та продукти з нього	Дерматотоксин
	НТ-2 токсин	Овес та продукти з нього	
Fusarium graminearum	Дезоксиніваленол (ДОН) вомітоксина	Пшениця, кукурудза	Нейротоксин
Fusarium tricinctum	Трихотеценен	Кукурудза, арахіс, рис	Нейротоксин
Fusarium moniliforme	Фумонізін В <sub>1</sub> та	Сорго, кукурудза	Нефротоксин,

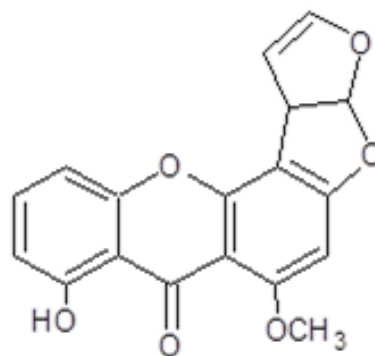
	другі фумонізини		респіраторні розлади, нейротоксичність
<i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus parasiticus</i>	Афлатоксин В <sub>1</sub> В <sub>2</sub> G <sub>1</sub> G <sub>2</sub>	Арахіс, кукурудза	Канцероген, гепатотоксин, мутаген та тератоген
<i>Fusarium graminearum</i>	Зеараленон	Кукурудза, жито	Викликає порушення генетичного апарату, мутаген
<i>Penicillium citrinum</i>	Цитринін	Ячмінь, кукурудза, рис и грецький горіх	Нефротоксин, мутаген
	Афлатоксин М1	Молоко та молочні продукти	Канцероген, гепатотоксин, мутаген та тератоген
<i>Claviceps purpurea</i> (moederkoren)	Алкалоїди ріжок	Жито	Нейротоксин
<i>Penicillium islandicum</i>	Лютеоскірин	Рис, сорго	Гепатотоксин, канцероген та мутаген
<i>Aspergillus ochraceus</i> <i>Penicillium verrucosum</i>	Охратоксин А	Овёс, кофе, м'ясо, изюм	Нефротоксин та тератоген
<i>Penicillium</i> <i>aurantiogriseum</i> <i>Penicillium fennelliae</i>	Пеніциланова кислота	Фасоля, кукурудза	Нейротоксин
<i>Aspergillus versicolor</i>	Стеригматоцистин	Кукурудза, пшениця, кава	Дерматотоксичний, тератоген, канцероген
<i>Penicillium expansum</i> <i>andere</i> <i>Penicillium species</i>	Патулін	Яблука та інші фрукти, фасоля, пшениця	Нейротоксин, викликає порушення генетичного апарату, канцероген, мутаген

Гриби аспергіли (*Asp. flavus*, *Asp. ruber*, *Asp. versicolor*, *Asp. nidulans*) також продукують стеригматоцистин, забруднюють кукурудзу, інші зернові та бобові культури, а також кавові зерна. Їх токсини мають гепатотоксичну, нефротоксичну, мутагенну й канцерогенну властивість.

### 3.3.2. Стеригматоцистин.



А

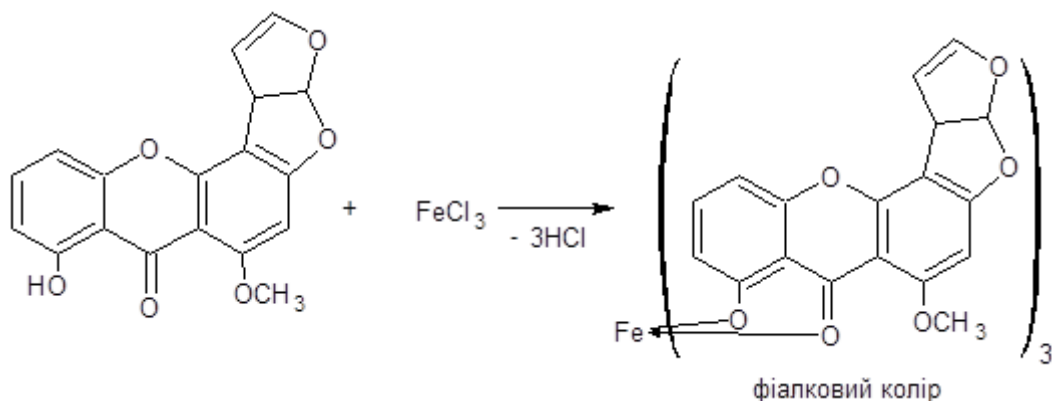


Б

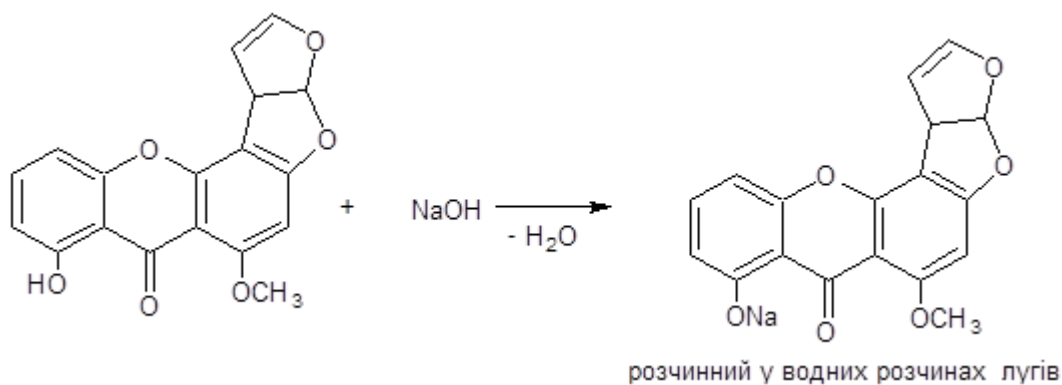
Рис. 28. Мікрофотографія *Aspergillus flavus* А) та структурна формула стеригматоцистину Б).

## Хімічні властивості стеригматоцистину.

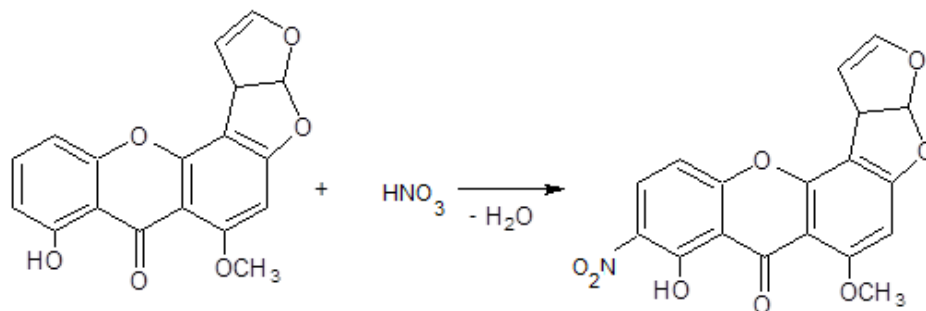
### 1. Комплексоутворення з ферум (III) хлоридом.



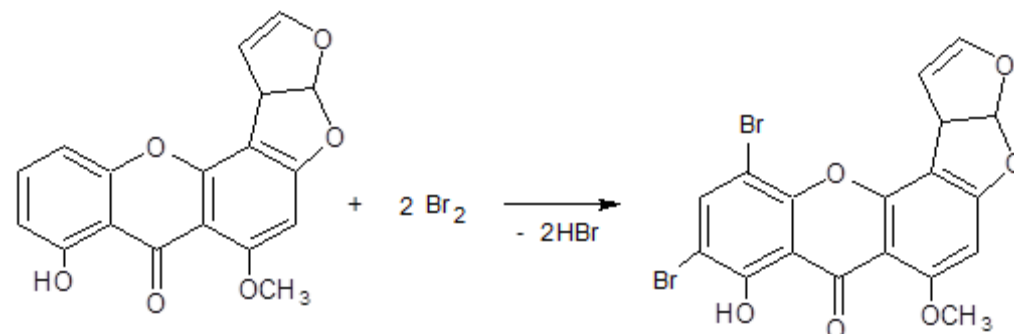
### 2. Реакція з водним розчином лугу.



### 3. Реакція з нітратною кислотою.



### 4. Взаємодія з водним розчином бромю.



Плісеневі гриби продукують рубратоксини А і В, які мають виражену гепатотоксичність і справляють вплив на центральну нервову систему.

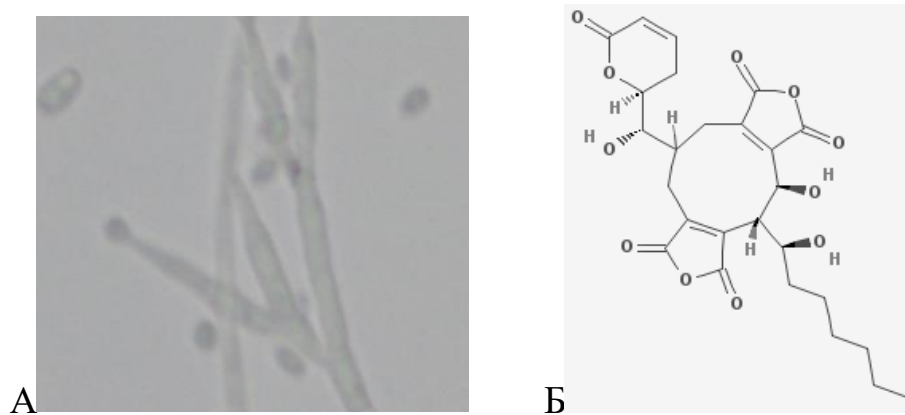


Рис. 29. Мікрофотографія *Penicillium rubrum* А) та структурна формула рубратоксину Б).

Температура топлення рубратоксинів А і В становить 210-214 та 168-170 °С відповідно. Рубратоксини розчинні в ацетоні, етил- та бутилацетаті, концентрованій сульфатній та льодяній оцтовій кислоті. Погано розчиняються в діетиловому етері, гексані, бензені, хлороформі, толуені.

Надходять рубратоксини до організму з кормами, всмоктуються у тонкому кишківнику і накопичуються, здебільшого, у печінці та нирках. Метаболічні перетворення рубратоксинів відбуваються під впливом ферментів цитозолу гепатоцитів з утворенням водорозчинних метаболітів. Беруть участь у процесах біотрансформації також цитохром Р-450 та мікосомальні монооксигенази. Відомо, що рубратоксини та їх метаболіти здатні утворювати кон'югати з SH-глутатионом. У процесі метаболічних перетворень утворюються гідровані похідні рубратоксинів, які є менш токсичними. Виділяються рубратоксини та їх метаболіти з сечею та каловими масами.

Найбільш токсичним є рубратоксин С, проміжне положення займає рубратоксин В, а найменш токсичний – рубратоксин А.  $DL_{50}$  рубратоксину В за його внутрішньочеревного вве- - 107 - дня становить: для щурів – 0,36 мг/кг маси тіла, для собак – по- над 0,5, для мишей – 2,6, для котів – 1,0-1,5, для курчат – понад 4,0, для мурчаків – 6,48 мг/кг маси тіла.

Рубратоксини мають виражену гепатотоксичну, ембріотоксичну, мутагенну та тератогенну дію за відсутності дермoneкротичної та канцерогенної дій.

Крім того, ці мікотоксини виявляють також мутагенний, тератогенний та ембріотоксичний ефект. *Penicillium citreoviride* виробляє мікотоксин цитреовіридин, який вражає нервову і серцевосудинну системи, є етіологічним фактором відомого в Японії з давніх часів токсикозу «серцевої берібері».

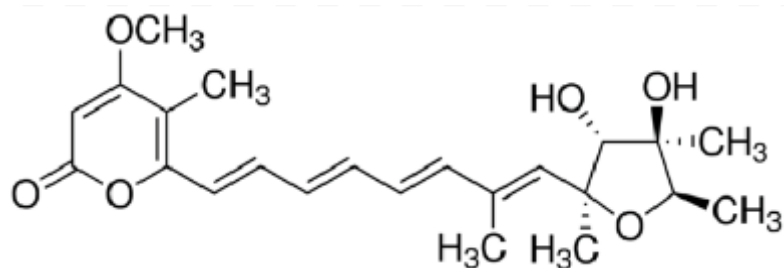


Рис. 30. Структурна формула цитреовіридину.

Деякі хімічні властивості подвійних С=С зв'язків в молекулі цитреовіридину описано на стор. 14 даного посібника.

### 3.3.3. Зеараленон і його похідні

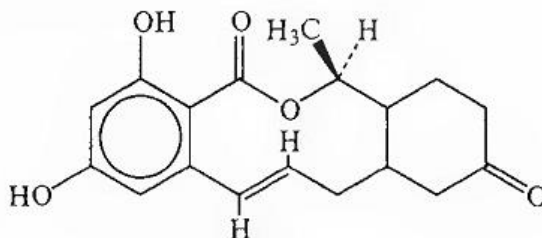


Рис. 31. Структурна формула зеараленону.

Реакція зеараленону з водним розчином луку наведено на стор. 67.

Зеараленон і його похідні також продукуються мікроскопічними грибами *Fusarium graminearum* і *F. Roseum*. Він вперше був виділений із запліснявілої кукурудзи.

За своєю структурою зеараленон є лактоном резорцилової кислоти.

Зеараленон – біла кристалічна речовина, погано розчинна у воді, але добре розчинна в етанолі, ацетоні, метанолі, бензені. Має три максимуми поглинання в ультрафіолеті (236 нм, 274 нм, 316 нм) і має синьо-зелену флуоресценцію.

Біологічна дія. Зеараленон володіє вираженими гормоноподібними (екстрогенними) властивостями, що відрізняє його від інших мікотоксинів. Крім цього, в дослідях на лабораторних тваринах було доведено тератогенну дію зеараленону, хоча він і не володіє гострим (летальним) токсичним ефектом навіть при введенні його тваринам в дуже великих дозах. Відомості про вплив зеараленону на організм людини відсутні, але, враховуючи його високу екстрогенну активність, не можна повністю виключити негативний вплив зеараленону на організм людини.

Основним природним субстратом, в якому найбільш часто виявляється зеараленон, є кукурудза.

Теплова обробка в нейтральному або кислому середовищі не руйнує зеараленон, але в лужному середовищі при 100 °С за 60 хв руйнується близько 50% токсину. До руйнування зеараленону призводить і обробка забрудненої кукурудзи 0,03% розчином персульфату амонію або 0,01% розчином пероксиду водню.

### 3.3.4. Патулін

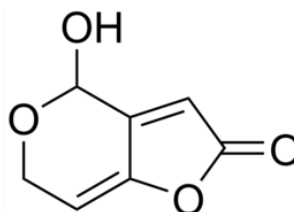
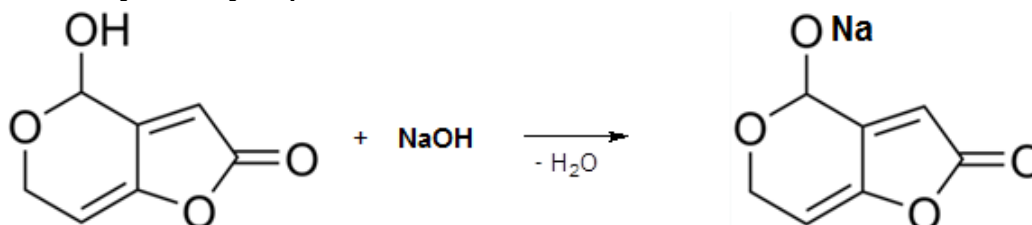


Рис. 32. Структурна формула патуліну.

**Патулін** – це мікотоксин, похідне пірана (4-гідроксифуропіранон), трипептид, що продукується різними формами, зокрема *Aspergillus* і *Penicillium*.

Являє собою тверду кристалічну речовину білого кольору, розчинну у воді і полярних органічних розчинниках (спиртах, ацетоні, хлороформі), менш розчинний в діетиловому етері і бензені, нерозчинний в гексані. На повітрі стійкий до дії кислот, має високу температуру плавлення 110° С. Взаємодіє з розчинами лугів. Термостійкий, стійкий у розчинах кислот і лабільний в лужному середовищі.



Токсичність. ЛД<sub>50</sub> 17 мг/кг (миша, перорально), 5 мг/кг (миша, внутривенно).

Він зазвичай зустрічається в гниючих яблуках, а кількість патуліну в яблучних продуктах зазвичай розглядається як показник якості яблук, використовуваних у виробництві. Це не сильний токсин, але ряд досліджень показав, що він генотоксичний. Це призвело до теорій, які стверджують, що він може бути канцерогеном, хоча непереконливими залишалися дослідження на тваринах. Патулін також є антибіотиком. Кілька країн встановили патулінове обмеження в яблучних продуктах.

На сьогодні основними засобами контролю цього мікотоксину є рідинна хроматографія з мас спектроскопією.

*Penicillium islandicum* – продукує лютеоскірин, який спричиняє у людей спалахи важкого аліментарного мікотоксикозу. Цей мікотоксин здатний зв'язуватись з ДНК і інгібувати процеси репарації та трансляції. *Penicillium urticae*, що вегетує на овочах і плодах, продукує патулін, який потім накопичується у соках, виготовлених з цих овочів і фруктів. Експериментальними дослідженнями доведена канцерогенна й тератогенна дія патуліну, зокрема, у мишей та курячих ембріонів.

Гриби роду *Penicillium* продукують токсичні речовини пенітреми А, В, С, D, Е, верукулоген, янтитреми А, В та С, паксилін, лютеоскірин, циклохлоротин, ісландітоксин, еритроскірин, руголозин, цитреовіридин, цитринин, патулін, пеніцилова кислота, PR-токсин, рокфортин, мікофенолова кислота, циклопіазонова кислота, рубратоксин А та В, секалонова кислота D.

Субстратами вказаних грибів є насіння бавовни та соняшника, сири, яблука, пасовищні трави, рис, сорго, пшениця, бобові, арахіс, перець, ячмінь, овес, жито, різні фрукти, овочі та продукти їх переробки (соки, пюре, джеми та компоти), фураж, кукурудза, арахіс.

Гриби роду *Fusarium* продукують трихотеценові мікотоксини (більше 40 сполук), зеараленон, моніліформін. Субстратами вказаних грибів є різні зернові, фураж, в тому числі сіно та солома, кукурудза, сорго.





## **Лекція № 4. Отрути змій**

### **Зміст лекції**

- 4.1. Визначення, класифікація, токсична дія, хімічна будова яду.
- 4.2. Гемотоксини отрут гадюк і гримучників.
- 4.3. Натрійдіуретичний пептид з отрути *Dendroaspis angusticeps*.
- 4.4. Ерабутоксин та аземіопсин.
- 4.5 Сарафотоксин (хімічна будова, токсичність, лікування).
- 4.6. Перша допомога при укусах змій.
- 4.7. Профілактика укусів змій та застосування отрут змій.

### **4.1. Класифікація, токсична дія, хімічна будова отрути**

Зміїні отрути – складний комплекс біологічно активних сполук: ферментів (головним чином гідролаз), токсичних поліпептидів, ряду білків зі специфічними біологічними властивостями (фактор росту нервів – ФРН, антикомплементарні фактори), а також неорганічних компонентів. Багато ферментів є загальними для отрут змій різних сімейств, наприклад фосфоліпаза А<sub>2</sub>, гіалуронідаза, оксидаза L-амінокислот, фосфодіестераза, 5'-нуклеотидаза та інші, що відображає тісний філогенетичний зв'язок отруйних залоз з екзокринними залозами травного тракту.

Отруйні змії належать до 4-х сімейств: вужоподібні, аспідові, гадюкові, ямкоголові. В процесі еволюції у них зформувався отруйний апарат для паралізування жертви.

Токсичні поліпептиди (нейротоксини) порушують нервово-м'язову передачу з наступним паралічем скелетної та дихальної мускулатури і смертю.

Ацетилхолинестераза, руйнуючи ацетилхолін, посилює розвиток паралічів. Протеолітичні ферменти з трипсино-, тромбіно- та калікреїноподібною дією викликають важку коагулопатію. Під дією вказаних отрут відбувається вивільнення гістаміну, брадикініну та ендорфіну, що викликає падіння АД, збільшення судинної проникності, порушення трофіки тканин та мікроциркуляції.

За характером токсичної дії отрути змій поділяють на 2 групи.

1. Отрути геморагічної дії (гадюкові, гримучі змії). Вони діють на кров, руйнуючи еритроцити, порушуючи цілісність кровоносних капілярів. При цьому відбувається утворення у судинах тромбів, а потім кров на тривалий час втрачає здатність згортатися, утворюються великі крововиливи та набряки.

2. Отрути нейротропної дії (кобра). Діють в першу чергу на ЦНС, викликаючи ослаблення і смерть від паралічу дихального центру. Вони також надають гемолітичну дію на кров, але в меншій мірі, ніж отрути гадюкових і гримучих змій.

Водночас існують і відмінності, що характеризують отруту змій тієї чи іншої систематичної групи. Так до складу отрути кобр і морських змій входять токсичні поліпептиди (нейротоксини), що порушують передачу збудження в нервово-м'язових синапсах і тим самим викликають млявий



параліч скелетної й дихальної мускулатури. Смерть отруєних тварин і людини настає, як правило, від зупинки дихання. У цих отрутах присутній також фермент ацетилхолінестераза, що руйнує ацетилхолін і посилює розвиток паралічу.

Навпаки, в отрутах гадюкових і ямкоголових змій ацетилхолінестераза відсутня, але зато широко представлені протеолітичні ферменти з трипсино-, тромбіно- і калікреїноподібною дією. В результаті отруєння цими отрутами розвиваються геморагічні набряки, зумовлені як підвищенням судинної проникності, так і порушеннями в системі згортання крові. Однією з важких форм коагулопатій є дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВС-синдром).

Токсичність отрутів змій змінюється в широких межах у різних видів, а також всередині виду в залежності від місця проживання, статі, віку і пори року. LD<sub>50</sub> найбільш сильних нативних отрутів (мг/кг, миші): 0,01 [внутрішньовенно (в/в)] – морська змія *Enhydrina schistosa*; 0,04 [внутрішньом'язово (в/м)] – тигрова змія (*Notechis scutatus*); 0,08-0,09 (в/м) – гремучник *Crotalus durissus terrificus*, гадюка *Vipera russeli* і крайт *Bungarus caeruleus*; 0,1-0,2 [в/м, внутрішньоочеревинно (в/бр)] – морські змії роду *Hydrophis* і земляні гадюки (*Atractaspis*); 0,2-0,7 (в/м) – кобри, гримучі змії.

За структурою молекули токсинів поділяються на «короткі» (60-62 амінокислотних залишки, 4 дисульфідні зв'язки; мол. м. ~7000) і довгі (71-74 амінокислотних залишки, 5 дисульфідних зв'язків; мол. м. -8000), що відрізняються за характером блокування холінорецепторів та іншими властивостями. Як правило, короткі нейротоксини швидше зв'язуються з рецепторами скелетних м'язів, проте довгі більш міцно зв'язуються. Характерна також видова чутливість до дії постсинаптичних нейротоксинів.

Таблиця 8.

**Токсичність деяких поліпептидів із отрути змій**

Токсин	DL <sub>50</sub> , мкг/кг
Тайпоксин ( <i>Oxyuranus scutellatus</i> )	2
Нотексин ( <i>Notechis scutatus</i> )	17
β-Бунгаротоксин ( <i>Bungarus multicinctus</i> )	25
Кобротоксин ( <i>Naja n. atra</i> )	74
Нейротоксин II ( <i>Naja oxiana</i> )	84
Кротоксин ( <i>Crotalus durissus terrificus</i> )	100
α-Бунгаротоксин ( <i>Bungarus multicinctus</i> )	1100
Цитотоксин ( <i>Naja oxiana</i> )	1300
Кардіотоксин ( <i>Naja n. atra</i> )	1480

Пресинаптичні нейротоксини менш однорідні за будовою, відрізняються меншою вибірковістю дії. Ряд пресинаптичних токсинів (тайпоксин, нотексин, бунгаротоксин) мають фосфоліпазну активність і

викликають характерну зміну у вивільненні медіаторів проведення нервового імпульсу (ослаблення секреції, посилення і, нарешті, повне її пригнічення в результаті пошкодження везикул).

У отрут багатьох кобр і бунгарусів знайдені також мембраноактивні поліпептиди, що володіють широким спектром активності: гемолітичної, кардіотоксичної і цитотоксичної. В основі їх дії лежить здатність модифікувати поверхневі клітинні мембрани (при цьому збудливі мембрани деполаризуються).

Важливу роль у забезпеченні токсичної дії отрути аспідів відіграють ферменти-гіалуронідаза, ацетилхолінестераза і фосфоліпаза, а також фактори, що впливають на згортання крові. Так, отрути тигрової змії, тайпана (*Oxyuranus scutellatus*), коричневої змії (*Pseudonaja textilis*) мають сильну коагулюючу дію, а отрута кобри уповільнює згортання крові.

Нейротоксини отрути гадюк одно- або двокомпонентні. Напр., каудоксин з отрути африканської гадюки *Bitis caudalis* являє собою поліпептид з мол. м. 13 332. Це пресинаптичний токсин, що блокує вивільнення ацетилхоліну з рухових нервових закінчень (ЛД<sub>50</sub> 0,18 мг/кг, миші, в/м). Виділений з отрути носатої гадюки (*Vipera ammodytes*) віпоксин (ЛД<sub>50</sub> 0,4 мг/кг, миші, в/м) складається з двох компонентів: нетоксичного кислого білка і лужної фосфоліпази А2. З отрути Палестинської гадюки (*V. palaestinae*) також виділений двокомпонентний токсин, що містить білок з фосфоліпазною активністю і поліпептид (мол. м. 12 тис.), що викликає гемодинаміч. розлад.

Нейротоксини отрути гримучих змій мають зазвичай субординичну природу. Найбільш вивчено крототоксин (ЛД<sub>50</sub> 0,09 мг/кг, миші, в/м) з отрути змії *Crotalus d. terrificus* – комплекс лужної фосфатази (ЛД<sub>50</sub> 0,54 мг/кг, миші, в/м; мол. м. 14 350) з кислим білком кротопатином, який не володіє ні помітною токсичністю, ні ферментативною активністю. Вважають, що кротопатин запобігає неспецифічній сорбції фосфоліпази, що сприяє її зв'язуванню з рецепторними пресинаптичними ділянками. Крім крототоксину в отруті містяться ще два токсичних поліпептиди – гіроксин (мол. м. 33 тис.) і кротамін (мол. м. 4880). Перший викликає ураження вестибулярного апарату, другий – судоми, обумовлені стійкою деполаризацією м'язових мембран (кротамін – єдиний токсин з отрут змій, що діє на Na-канали електрозбудливих мембран).

Аналогічні крототоксину компоненти містить мойяветоксин (з отрути гримучої змії *Crotalus scutulatus*). Як і у випадку крототоксину, субординиці мойяветоксину рекомбінують зі збереженням вихідної активності та токсичності.

**4.2. Гемотоксини отрут гадюк і гримучників.** Гемотоксини отрут гадюк і гримучників представлені двома групами: сериновими протеазами і металопротеазами. Перші – термолабільні ендопептидази; за характером дії близькі до тромбіноподібних ферментів і кініногеназ. Другі – термолабільні білки, що каталізують гідроліз казеїну, гемоглобіну, інсуліну. Активність металопротеаз промотують двозарядні іони (напр., Ca<sup>2+</sup>).

До складу отрути гадюки звичайної входять ферменти, зокрема й протеази, фосфодіестераза, 5'-нуклеотидаза, фосфоліпаза А2, гіалуронідаза, кініногеназа. До 75% протеолітичної активності отрути становлять металопротеїнази і 25% – серинові протеїнази.

**4.3. Натрійдіуретичний пептид з отрути *Dendroaspis angusticer*.** З отрути *Dendroaspis angusticer* виділено натрійуретичний пептид (DNP, *Dendroaspis natriuretic peptid*), що складається з 38 амінокислотних залишків, що має значну схожість первинної структури з відомими NP (рис. 34).

**EVKYDPCFGHKIDRINHVSNLGCPSLRDPRNAPSTSA**

Рис. 34. Первинна структура натрійдіуретичного пептиду з отрути *Dendroaspis angusticer*.

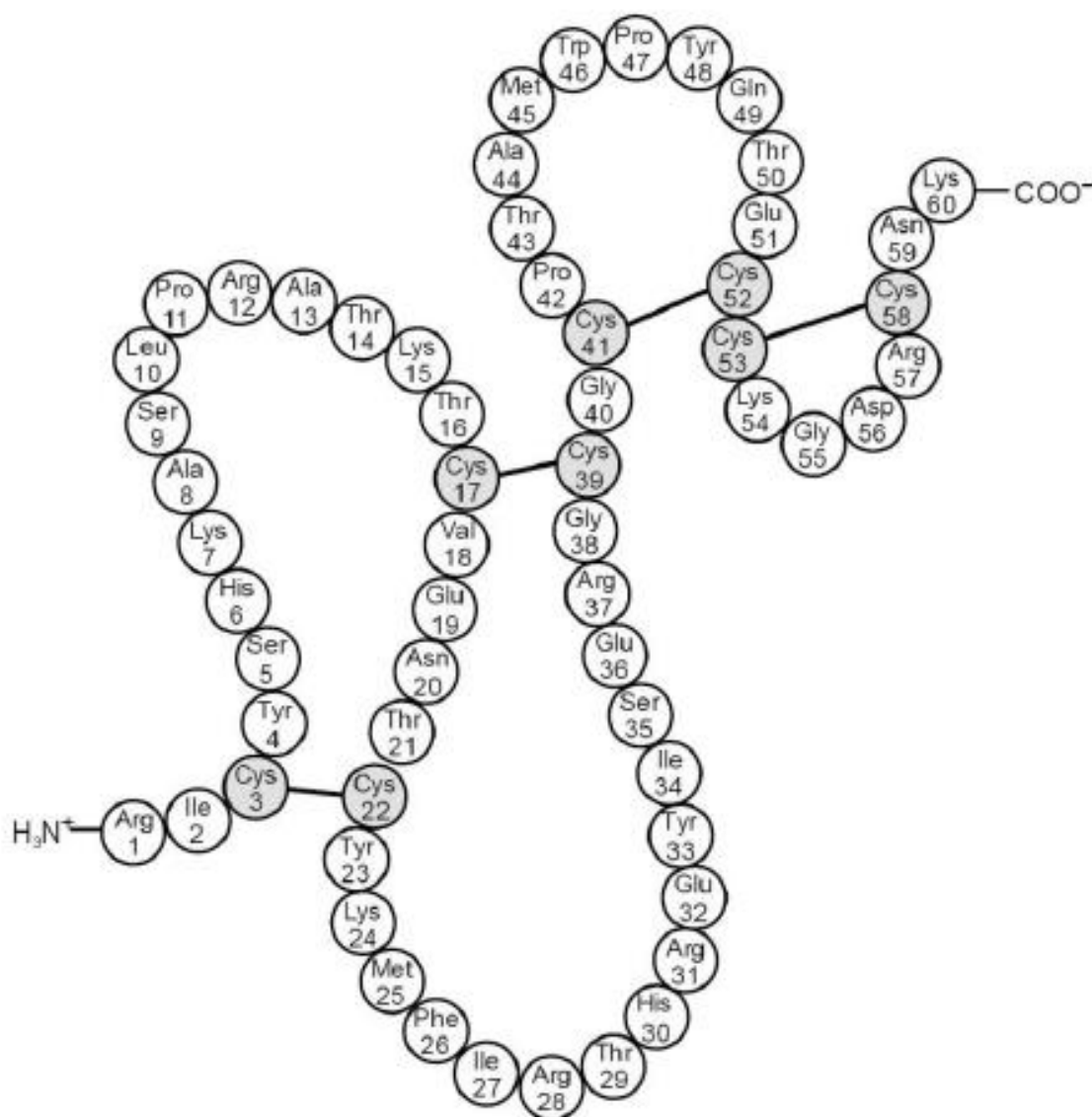


Рис. 35. Структура токсину FS2 з типовою для трипетльових токсинів топографією дисульфідних зв'язків.

#### 4.4. Ерабутоксин та аземіопсин.

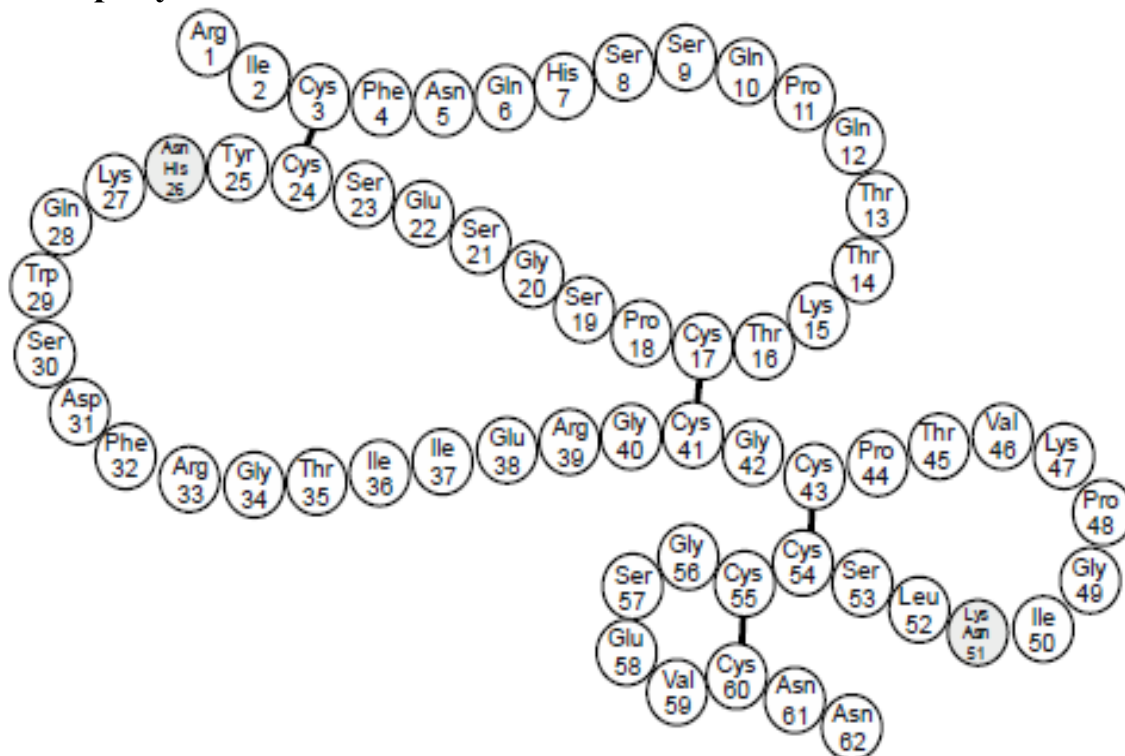


Рис. 36. Структура ерабутоксину із отрути морської змії *Laticauda semifasciata*.

З отрути бірманської гадюки *Azemioops feae* виділено токсичний поліпептид аземіопсин. Він складається з 21 амінокислотного залишку, має  $M_r$  2540 так і, в відмінність від інших аналогічних токсинів, не містить залишків цистеїну:

**D-N-W-W-P-K-P-P-H-Q-G-P-R-P-P-R-P-R-P-K-P.**

Рис. 37. Структура аземіопсину записана однолітерними скороченнями амінокислот.

Пептид аземіопсин має таку трилітерну амінокислотну послідовність:  
**H<sub>2</sub>N-Asp 1-Asn2-Trp3-Trp4-Pro 5-Lys6-Pro7-Pro8-His 9-Gln10-Gly11-Pro12-Arg 13-Prol4-Prol5-Arg16-Pro 17-Arg18-Prol9-Lys20-Pro 21-COX,**

Рис. 38. Структура аземіопсину записана трилітерними скороченнями амінокислот.

*де X є групою OH або NH<sub>2</sub> і має здатність вибірково взаємодіяти з нікотиновими холінорецепторами м'язового типу.*

Вивчення отрути *Azemioops feae* показало, що вона не впливає на згортання крові, не володіє геморагічним ефектом або міолітичною активністю. Токсичність (DL<sub>50</sub>) аземіопсину складає 2.6+0.3 мг/кг для мишей при внутрібрюшинному введенні. Однак аземіопсин ефективно конкурує з  $\alpha$ -

бунгаротоксином за зв'язування з нікотиновими Ах-рецепторами Torpedo ( $IC_{50} 0.18 \pm 0.03$  мкМ) і менш ефективно з Ах-рецепторами людини  $\alpha 7$  ( $IC_{50} 22 \pm 2$  мкМ).

#### 4.5 Сарафотоксин.

З отрути *Atractaspis engaddensis* виділені і охарактеризовані три ізотоксини, що названі сарафотоксинами 184 S6a1, S6b і S6c. Сарафотоксини – судинозвужувальні пептиди, вони складаються з 21 амінокислотного залишку, стабілізовані двома дисульфідними зв'язками і являють собою новий тип пептидних токсинів зміїних отрут (рис. 39).

Токсичність сарафотоксину b для морських свинок  $DL_{50} 0.3$  мкг/г., тоді як для сарафотоксину a  $DL_{50} 0.01$  мкг/г, тобто він у 30 разів токсичніше.

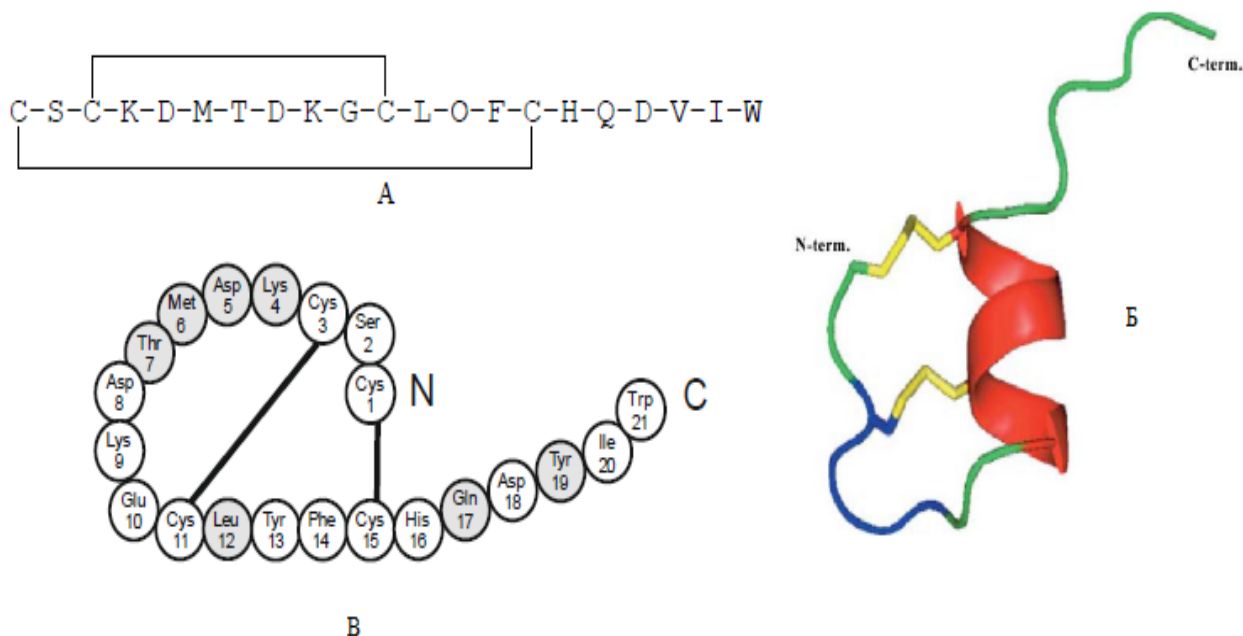


Рис. 39. Структура сарафотоксину:

*A* – первинна структура, *Б* – просторове укладання поліпептидного ланцюга сарафотоксину за даними ЯМР-аналізу; жовтим позначені дисульфідні зв'язки, червоним –  $\alpha$ -спіраль, *В* – Просторове розташування амінокислотних залишків у сарафотоксині.

#### 4.6. Перша допомога при укусах змії

- Перш за все постаратися як можна скоріше відсмоктати з рани отруту, постійно її випльовуючи. Не можна цього робити тим, у кого є поранення слизової губ або порожнини рота. Рану слід обробити 5%-ним спиртовим розчином йоду або одеколоном, спиртом.
- Відсмоктавши отруту, обмежити рухомість потерпілого. Якщо змія укусила в ногу, прибинтувати її до другої ноги та, підклавши щонебудь під ноги, злегка підняти їх. При укусі в руку необхідно зафіксувати її в зігнутому положенні. При сильному болю можна прийняти 1-2 таблетки анальгін у або баралгін у. Щоб прискорити виведення отрути, давати потерпілому пити більше чаю і лужної мінеральної води.
- Найбільш ефективний засіб проти зміїної отрути – полівалентна протизміїна сироватка, яка має бути введена не пізніше ніж через 30

хвилин після укусу. Але вводити її може та повинен тільки медичний працівник. Самостійність небезпечна через можливий розвиток алергічних реакцій на введення сироватки. І якщо людині не надати термінової допомоги, вона може загинути.

- Основне: потерпілого потрібно якомога швидше на ношах або попутним транспортом доставити в найближчий медичний заклад.
- Серед засобів симптоматичної терапії особливе місце займає гепарин (до 15000 ОД в/в крапельно), який, крім детоксического дії, забезпечує профілактику і лікування тромбоеморагічного синдрому. Глюкокортикоїди – преднізолон 60-120 мг.
- Необхідним засобом патогенітичного і симптоматичного лікування є преднізолон – до 500 мг / добу, а також антигістамінні-препарати – піпольфен, супрастін, дімедрол; знеболювальні засоби.

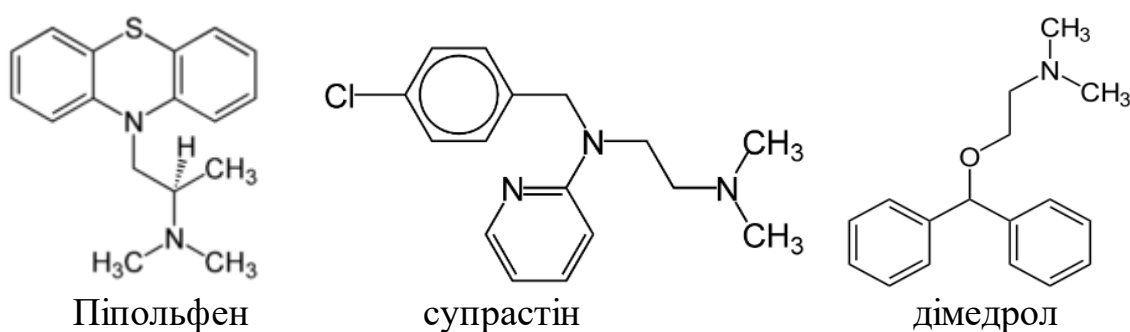


Рис. 40. Структурні формули піпольфену, супрастину та дімедролу.

Часто першу допомогу при укусах змії надають неправильно.

#### **Категорично забороняється:**

накладати джгут на кінцівку вище місця укусу. Ця міра не перешкоджає всмоктуванню і розповсюдженню отрути в організмі, але порушує кровопостачання в кінцівці та сприяє розвитку некрозу (омертвіння) тканин, накопиченню продуктів розпаду в кінцівці та різкому погіршенню стану хворого після зняття джгута; припікати місце укусу вогнем, хімічними речовинами; не можна розрізати рану на місці укусу.

#### **4.7. Профілактика укусів змії та застосування отрут змії**

У більшості випадків від укусів змії можна уберегтися, якщо дотримуватися мінімальних правил поведінки в місцевості, де існує потенційна «зміїна небезпека».

1. Якщо вилов змії не самоціль, то краще не чіпати змію.
2. У «зміїній місцевості» потрібно носити міцне високе взуття.
3. Бути уважним в густій траві, зарослих ямах, не вступати туди, попередньо не переконавшись, що там немає змії.
4. Вночі необхідно користуватися ліхтарем – змії особливо активні в теплі літні ночі.
5. Пам'ятати, що миші і щури приваблюють змії – потрібно боротися з гризунами.

6. Не дозволяти дітям ловити змій. Якщо ви побачите, що діти грають зі змією, не залишайте це без уваги. Переконайтеся, що Змія не є небезпечною.
7. Не влаштовувати нічліг біля дерев, входів в печери, куп сміття.

Застосування. Отрути змій застосовуються для лікування епілепсії, застарілих форм радикуліту, ішіасу, ревматизму, бронхіальної астми, а також при артриті, невралгіях, поліартритах, міозитах. Протипоказані хворим, що страждають органічними ураженнями печінки, нирок, туберкульозом легенів, недостатністю мозкового і коронарного кровообігу і підвищеною чутливістю до отрути. Препарати випускаються в ампулах.

## Лекція № 5. Отрути і токсини тваринного походження (зоотоксини)

### Зміст лекції

- 5.1. Визначення, класифікація, загальний механізм дії
- 5.2. Отрути найпростіших (Protozoa).** Динофлагеляти.
  - 5.2.1. Сакситоксин.
- 5.3. Отрути губок (Spongia).**
  - 5.3.1. Суберитин (характеристика, хімічна будова, токсична дія), хадитоксин, геміастерлін.
  - 5.3.2. Хадітоксин (хімічна будова та властивості, токсичність).
  - 5.3.3. Палітоксин (хімічна будова та властивості, токсичність).
- 5.4. Отрути кишковопорожнинних (Coelenterata).** Токсини медузи-хрестовика. Теалітоксин
- 5.5. Отрути черв'яків (Vermes).**
  - 5.5.1. Нереістоксин (хімічна будова, токсичність, синтетичні аналоги та їх застосування – бенсультап).
- 5.6. Отрути молюсків (Mollusca).**
  - 5.6.1. Мурексин (Будова, фізичні та хімічні властивості).
  - 5.6.2. Акрилілхоліл та сенеціолхолін (будова, токсичність).
- 5.7. Отрути павукоподібних (Arachnida)** (Класифікація, механізм дії).
  - 5.7.1 Аргіопін (хімічна будова, токсичність)
  - 5.7.2. Токсин FTX-3.3 (FTX) із яду *Agelenopsis aperta*
  - 5.7.3. Брадикінін (первинна та просторова будова, токсичність)
  - 5.7.4. Робустоксин та агатоксин
  - 5.7.5. Невідкладна допомога від отрути павуків.
  - 5.7.6. Долікарська первинна допомога при укусі павука
  - 5.7.7. Невідкладна допомога від отрути тарантула.
  - 5.7.8. Інсектотоксин та нейротоксин в отруті скорпіона
  - 5.7.9. Харібдотоксин (первинна та просторова будова, токсичність).
  - 5.7.10. Маргатоксин (первинна та Ribbon-діаграма, токсичність).
  - 5.7.11. Хлоротоксин (Будова, фізичні властивості, токсичність).
  - 5.7.12. Невідкладна допомога від отрути скорпіонів
- 5.8. Отрути комах.**
  - 5.8.1 Метил-2-нонілпіперидин (Хімічна будова, токсичність).
  - 5.8.2. Кантаридин (Будова, біологічна дія).
  - 5.8.3. Метил-8-гідроксихінолін-2-карбоксилат у жуків-мульників *Polybia fenestratus* (хімічна формула, особливість дії).
  - 5.8.4 Мелітин в бджолиній отруті
  - 5.8.5. Кантаридин (Будова, фізичні властивості, токсичність, механізм дії).
  - 5.8.6. Педерин (Будова, фізичні властивості, токсичність, механізм дії).
  - 5.8.7. Мастопаран (Первинна будова, біологічна дія).
- 5.9. Отрути лускокрилих або метелики (Lepidoptera)**
- 5.10. Отрути земноводних.**



5.10.1. Буфотенін (Будова, фізичні властивості, токсичність, механізм дії).

5.10.2. Бомбезин в отруті джерелянки.

5.10.3. Епібатидін (хімічна будова, анальгетична активність).

### **5.11. Отрути амфібій.**

5.11.1. Самандарин (Хімічна будова, токсичність, симптоми отруєння).

5.11.2. Стонустоксин (Первинна будова, токсичність).

### **5.12. Отрути риб (Pisces).**

5.12.1. Тетродотоксин (Хімічна будова, токсичність, симптоми отруєння).

5.12.2. Пахутоксин (Хімічна будова, токсичність).

### **5.13. Отрути птахів (Aves)**

5.13.1. Батрахотоксин (Поширення та хімічна будова, фізичні властивості, токсичність).

## **5.1. Визначення, класифікація, загальний механізм дії.**

За своєю хімічною будовою токсини тварин дуже різноманітні, оскільки серед них бувають і аліфатичні, і гетероциклічні сполуки, алкалоїди, стероїди, неензиматичні поліпептиди і білки.

Всі отруйні тварини можна розділити на первинно-отруйні та вторинно-отруйні. Первинно-отруйні тварини поділяються на активно-отруйні та пасивно-отруйні. Активно-отруйні поділяються на «озброєні» та «неозброєні» отруйні тварини. Вторинно-отруйні тварини самі не виробляють отруту, а накопичують в своєму організмі із довкілля.

Цікавий і той факт, що отрута одного й того самого виду тварини по-різному впливає на організми тварин інших груп. Так, однакова кількість отрути гримучої змії смертельна для 24 собак, 60 коней, 600 кроликів, 800 пацюків, 2000 морських свинок, 300 000 голубів. Відмінна також і чутливість окремих видів тварин до отрути різних тварин. Наприклад, свині малочутливі до отрути гримучої змії, їжаки – до отрути гадюки, гризуни, що живуть у пустелях, – до отрути скорпіонів, деякі птахи (лелеки, ворони) харчуються отруйними зміями, кури їдять павуків-каракуртів, а павуки-каракурти – шпанських мух. Тварини, які продукують отруту, до власної зазвичай мають стійкість. Її забезпечують кілька механізмів. Найефективніший з них – локалізація отрути в спеціалізованих органах (переважно залозах), стінки яких перешкоджають поширенню її в організмі.

Крім того, в більшості організмів, які виробляють отруту, токсичні компоненти перебувають у залозах, переважно в неактивному стані, й активуються тільки під час потрапляння в тіло жертви. Наступна лінія захисту організму від власної отрути – гуморальна. Вона пов'язана з наявністю в крові отруйних тварин (наприклад, деяких видів гадюк) циркулюючих білкових факторів, що інактивують токсичні компоненти отрути. Ще одна з важливих ліній захисту – клітинна. Вона зумовлена специфічною архітектурою плазматичних, мембран, які або не мають

рецепторів до власних токсинів, або вони важкодосяжні (у деяких амфібій, риб).

**5.2. Отрути найпростіших (Protozoa). Динофлагеляти.** Виробляють сакситоксин (*saxitoxin*, STX), який є нейротоксином, (продукують певні види морських динофлагелятів (види *Alexandrium*, *Gymnodinium*, *Pyrodinium*) і ціанобактерій (вид *Anabaena*, деякі види *Aphanizomenon*, вид *Cylindrospermopsis*, вид *Lyngbya*, вид *Planktothrix*).

### 5.2.1. Сакситоксин.

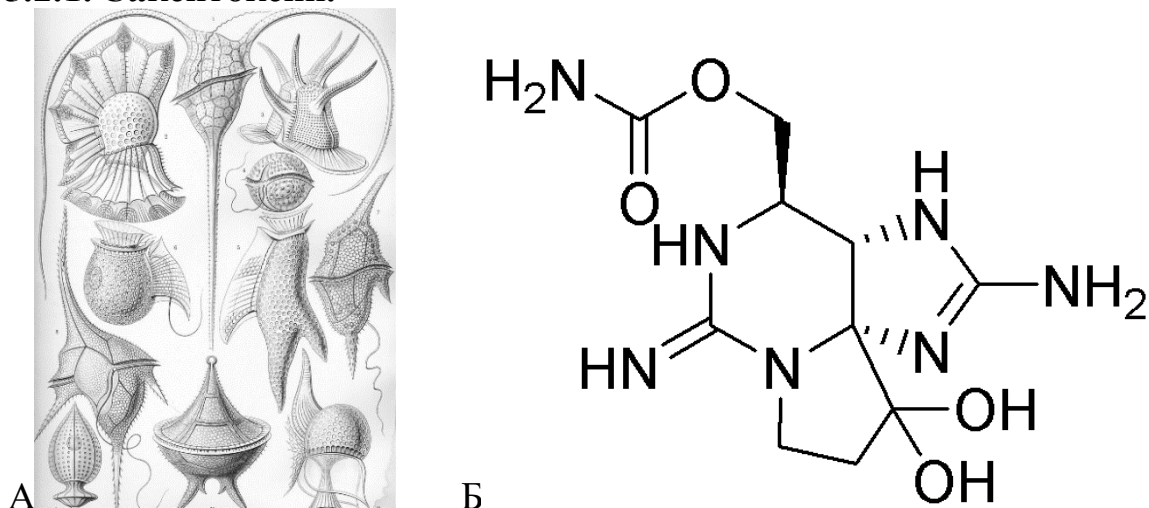


Рис. 41. Динофлагеляти або динофітові водорості А) та структурна будова токсину – сакситоксину Б).

Деякі хімічні властивості амідної групи в молекулі сакситоксину описано на стор. 15 даного посібника.

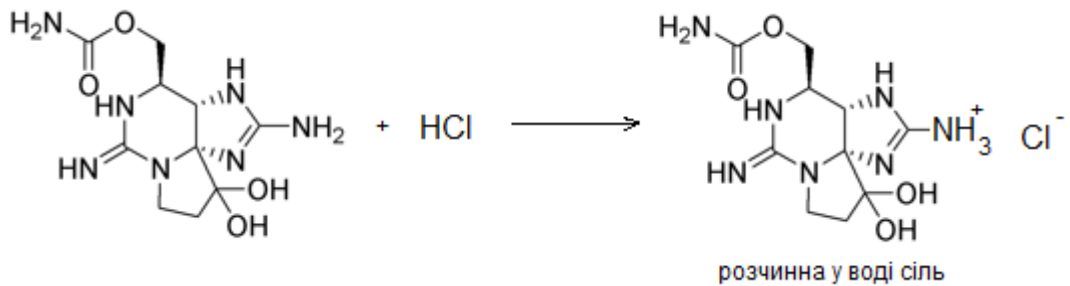
Деякі хімічні властивості гідроксильної групи в молекулі сакситоксину описано на стор. 14 даного посібника.

Якісна реакції на гуанідиновий фрагмент в молекулі сакситоксину наведено на 21 даного посібника.

Встановлено, що в організмі тварин сакситоксин не синтезується, а надходить туди з одноклітинними (джгутикові) виду *Gonyaulax catenella*, якими молюски харчуються.

Сакситоксин (МВ-372) – аморфний, добре розчинний у воді, спирті, метанолі, ацетоні порошок. Речовина стійка у водних розчинах. Кількість вироблюваного найпростішими речовини коливається в дуже широких межах і залежить від географічного регіону, пори року та інших умов. За оцінками фахівців, за токсичності сакситоксин перевершує тетродотоксин.

Даний токсин утворює солі з мінеральними кислотами. Його молекулярна маса 372 (для дигідрохлориду). Молекула складається з тетрагідропуринового кільця, з'єданого з двома залишками гуанідину, що грають, як буде показано, вирішальну роль в токсичній дії.



Смертельна доза сакситоксину для дорослої людини масою 70 кг становить (за різними даними) 0,3-1 мг. Специфічних антидотів не існує, тому лікування носить симптоматичний характер: штучне дихання, аналептики, серцево-судинні засоби, рекомендується також застосування всередину бікарбонату натрію, оскільки токсини інактивуються в лужному середовищі.

**5.3. Отрути губок (Spongia).** Губки – активні біофільтратори, деякі з них здатні пропускати через своє тіло десятки п сотні літрів води на добу, викидаючи її зі своїх гирл на відстань в кілька десятків сантиметрів. Це властивість губок відіграє певну роль для їх захисту від ворогів, оскільки разом з потоком води викидаються продукти метаболізму, часто володіють отруйними властивостями. Відомо, що дрібні безхребетні, наближаючись до губок, втрачають рухливість і стають їх здобиччю. Отруйні речовини, що виділяються губками, захищають їх не тільки від інвазії мікроорганізмами, во і відлякують багатьох хижаків.

Біологічні речовини, виділені з губок, можна розділити на токсини, цитостатики і антибіотики.

#### 5.3.1. Суберитин.

Суберитин являє собою гомогенний білок з  $M_r \sim 28\ 000$ . Він має нейротоксичну активність, яка залежить від наявності залишків триптофану в його молекулі. Суберитин гемолізує еритроцити, здатний гідролізувати АТФ. На крабів суберитин чинить паралітичну дію. При в/в введенні собакам і кроликам викликає блювоту, розлад шлунково-кишкового тракту, порушення координації рухів і дихання. Смертельна доза для собак становить 10 мг/кг. На розтині виявляються вогнища геморагії у внутрішніх органах. Однак при введенні через рот суберитин не токсичний.

Нейротоксична активність суберитину залежить від залишків триптофану в його молекулі. Специфічна модифікація триптофанових залишків за допомогою фотоафінної мітки знижувала його нейротоксичність до 13% від вихідного значення.

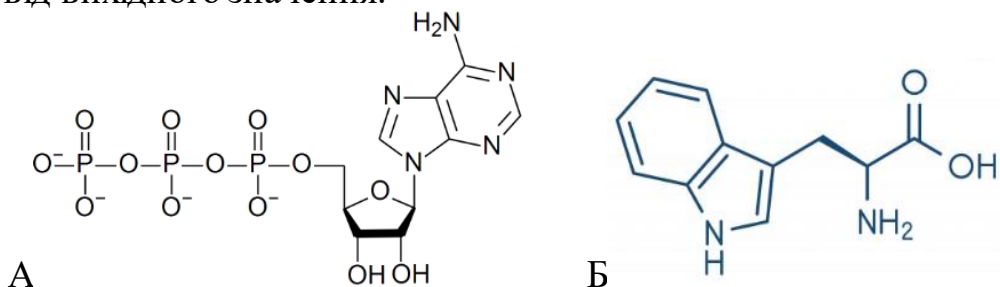
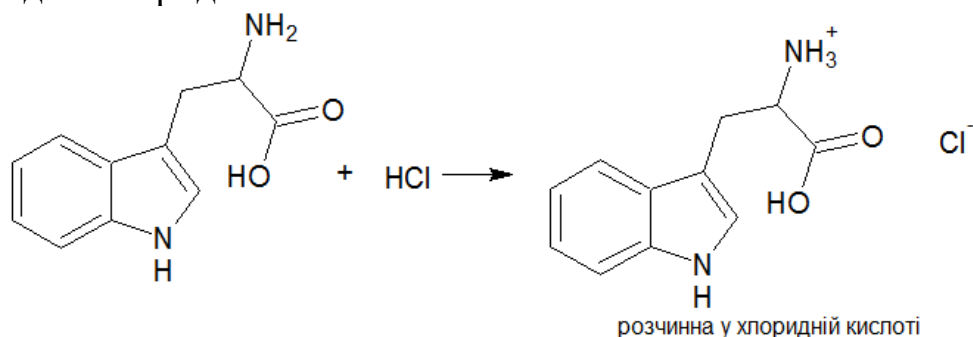


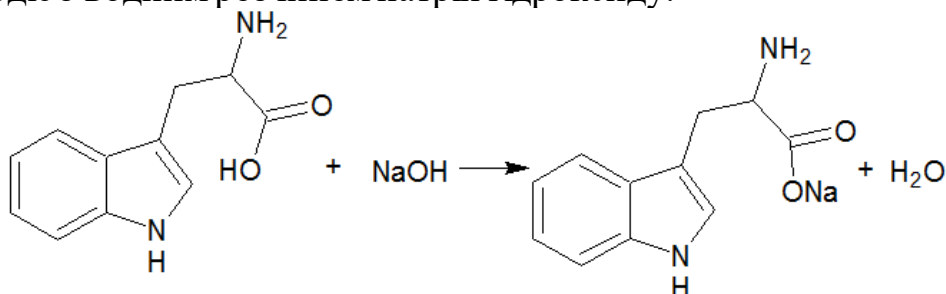
Рис. 42. Структурна формула АТФ А) та триптофану Б)  
 Основні хімічні властивості триптофану.

Деякі хімічні властивості первинної аміно-групи в молекулі триптофану описано на стор. 13 та стор. 12 даного посібника.

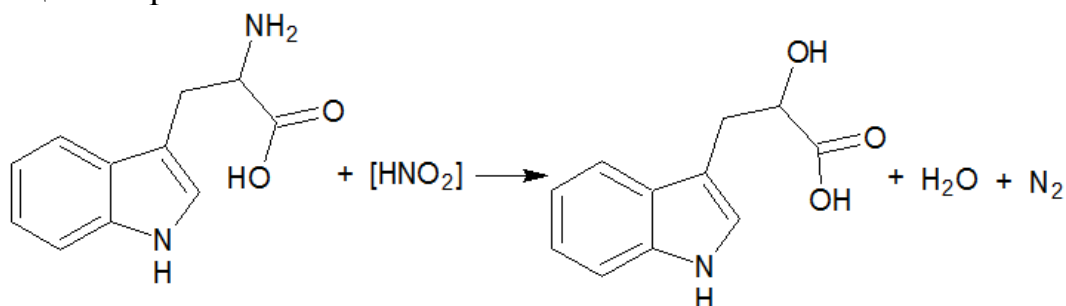
1) Взаємодія з хлоридною кислотою.



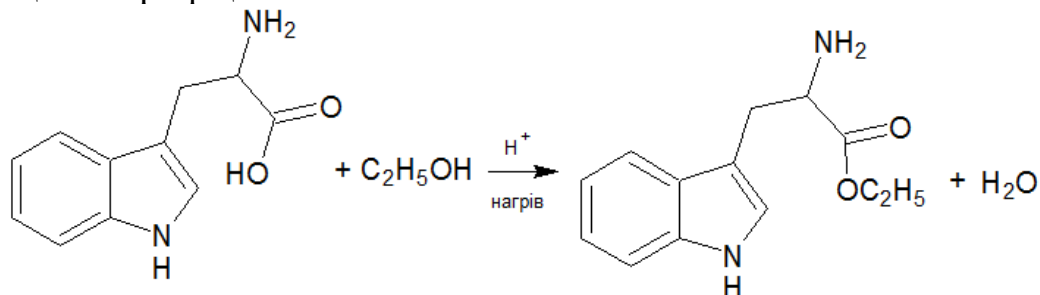
2) Взаємодіє з водним розчином натрій гідроксиду.



3) Реакція з нітритною кислотою є якісною на амінокислоти.



4) Реакція естерифіції.

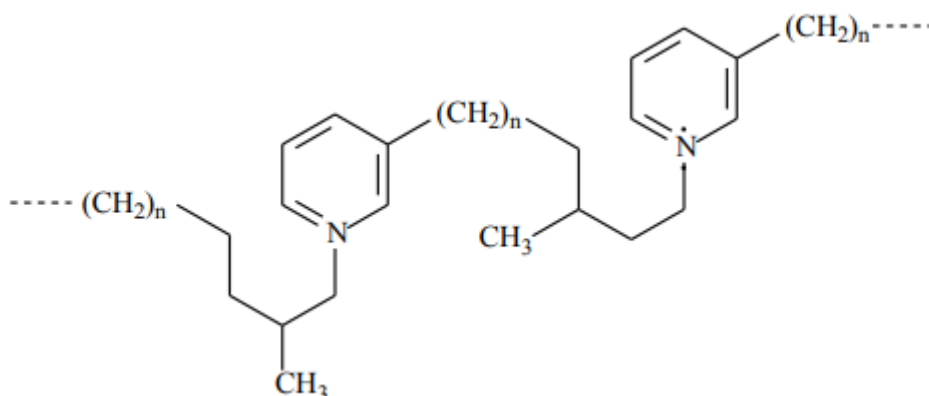


### 5.3.2. Хадітоксин.



Рис. 43. Просторова будова хадітоксину.

Хадітоксин виділений з губок *H. rubens* і *H. viridis*, гальмує ріст експериментальних пухлин у мишей і істотно продовжують їх життя. Так, введенням мишам з асцитної пухлини хадітоксину в дозі 50 мкг/г призвело до повного інгібування росту пухлини у 30% тварин.



Геміастерлін – трипептид, вперше виділений з губки *Hemiasrella* в 1986 р. його синтетичний аналог НТІ-286 з фенільним замісником замість N-метиліндолу виявився більш активним і в наномолярних концентраціях інгібує поділ пухлинних клітин, зв'язуючись з мономерними одиницями тубуліну і ускладнюючи його полімеризацію.

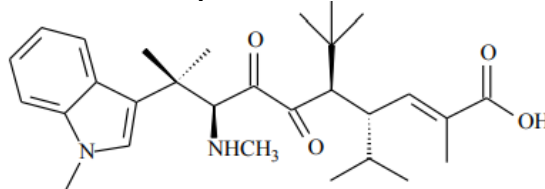


Рис. 44. Структурна формула геміастерліну.

Деякі хімічні властивості подвійних С=С зв'язків в молекулі геміастерліну описано на стор. 14 даного посібника.

В доклінічних випробуваннях він показав хорошу активність на пухлинах, резистентних до «Паклітаксел» – одному з кращих застосовуваних зараз протипухлинних препарат. Однак клінічні випробування не підтвердили його активності на хворих з термінальними стадіями раку. Нещодавно було показано протипухлинну дію цього препарату щодо гормонозалежних пухлин, що відродило інтерес до подальшого клінічного вивчення.

### 5.3.3. Палітоксин

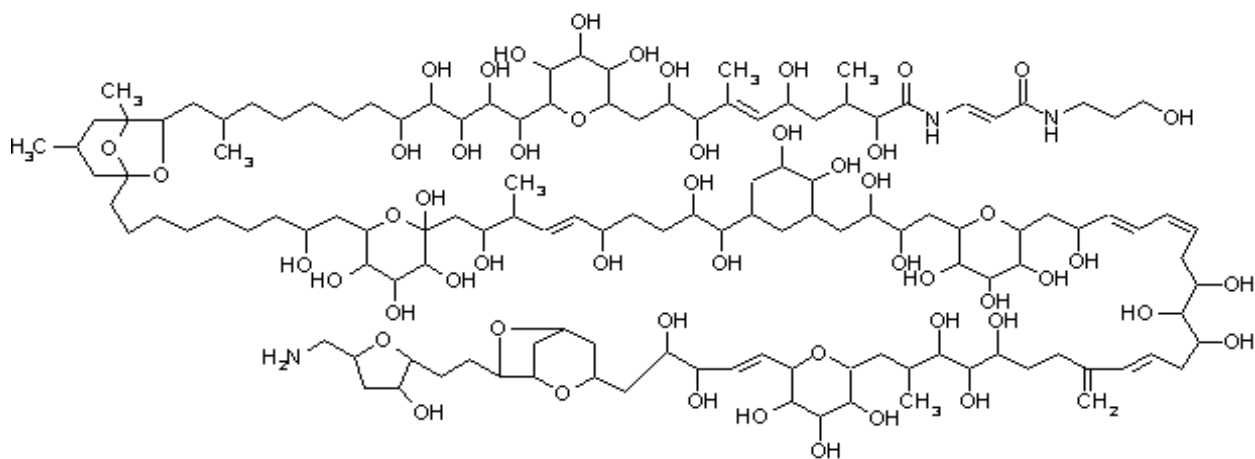


Рис. 45. Проста будова палітоксину.

Деякі хімічні властивості первинної аміно-групи в молекулі палітоксину описано на стор. 13 даного посібника.

Деякі хімічні властивості гідроксильної групи в молекулі палітоксину описано на стор. 14 даного посібника.

Деякі хімічні властивості подвійних С=C зв'язків в молекулі палітоксину описано на стор. 14 даного посібника.

Палітоксин – найсильніша геморагічна отрута, що наявна у деяких видів зонтарій, наприклад *Polithoa toxica*, що вражає переважно нирки, серцево-судинну і респіраторну системи, шлунково-кишковий тракт. Має кардіотоксичну і гемолітичну дію. Летальна доза для людини не більше  $(1,0-2,0) \cdot 10^{-5}$  мг/кг.

Палітоксин ( $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$ ) – модифікована жирна кислота з кінцевою аміногрупою і молекулярною масою 2700. Палітоксин – поліол, так як містить 41-ОН (гідроксильну) групу; він же амід, так як містить дві-CONHR (амідних) групи; Амін, через наявність кінцевої аміногрупи. У складі палітоксину кілька граничних о – містять 5-і 6-членних гетероциклів, які можна розглядати і як прості ефіри. Молекула палітоксину оптично активна, містить 64 хіральных центри.

Як амід палітоксин вступає в реакції ацилювання. Реакційна здатність амідів в реакціях ацилювання проходить важко, тому палітоксин ацилюється галогенангіридами за амідним зв'язком. Так як амідні є амбідентними нуклеофілами, ацилювання йде як по атому нітрогену, так і по оксигену з утворенням О- і N-ацильних похідних.

Гідроліз в кислому середовищі призводить до утворення карбонової кислоти і амонієвої солі. Лужний гідроліз проходить з утворенням утворенням солі карбонової кислоти і амоніаку.

Відновлення в залежності від типу відновника дає первинні, вторинні або третинні аміни (без розриву зв'язку С-N) при використанні алюмогідриду літію або альдегіди (з розривом зв'язку С-N) при використанні суміші натрію, спирту в рідкому амоніаку.

При галогенуванні атом гідрогену іміногрупи здатний заміщуватися на галоген при дії галогенів або гіпогалогенітів.

Цитотоксична активність палітоксину проявляється у вивільненні гістаміну з клітин, що викликає спазм гладкої мускулатури, розширення капілярного просвіту і зниження артеріального тиску. Палітоксин – один з найсильніших деполаризуючих агентів, що блокує енергозалежне перенесення  $\text{Ca}^{2+}$ , в результаті чого розвиваються судоми і тетанічні спазми гладкої мускулатури.

Фізичні властивості палітоксину: аморфна, гігроскопічна безбарвна речовина, обмежено розчинна в ДМСО, піридині і воді, погано – в спиртах, не розчинна в ацетоні, етері і хлороформі. Розкладається при  $300\text{ }^\circ\text{C}$ , втрачає активність в сильноокислих і лужних середовищах. При розчиненні у воді утворює стійку піну. Розкладається і кислотами і лугами.

Палітоксин проявляє властивості амінів: алкілування галогеналканами призводить до утворення вторинних амінів, а з них – третинних і далі четвертинних амонієвих основ. При взаємодії первинних і вторинних амінів з епоксидами утворюються  $\beta$ -аміноспирти.

Ацилювання карбоновими кислотами і їх функціональними похідними дає відповідно моно- і дизаміщені амід.

Палітоксин дає якісну реакцію на первинну аміногрупу при взаємодії первинних амінів з хлороформом. При цьому утворюються ізонітрили (карбіламіни).

Так як палітоксин має багато гідроксильних груп, то він проявляє властивості багатоатомних спиртів: взаємодіє з активними металами з утворенням алкоголяту і водню. З гідроксидом купруму (II) в лужному середовищі він утворює комплексну сполуку синього кольору.

Палітоксин містить ненасичені  $\text{C}=\text{C}$  зв'язки, тому можливими є реакції, що характерні для алкенів: гідратується з утворенням гідроксильних груп, а при взаємодії з сульфатною кислотою утворює сульфонової кислоти. Галогенування подвійних зв'язків в складі палітоксину призводить до утворення дигалогенопохідних.

У реакціях окиснення в залежності від типу окисника палітоксин утворює епоксида (окисник пероксикислота), діюли (з  $\text{KMnO}_4$  при  $\text{pH} = 7-8$ ), озоніди (з  $\text{O}_3$  в присутності  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), карбонові кислоти і карбонільні сполуки (з  $\text{KMnO}_4$  в кислому середовищі). Відновлення по подвійному зв'язку в присутності каталізаторів йде до алканів.

#### **5.4. Отрути кишковопорожнинних (Coelenterata).**

*Отрути морських безхребетних типу кишечнопорожнинних.* Представником цього виду є медуза-хрестовик, яка жалить купальщиків, після чого у них падає тонус м'язів, з'являється психомоторне збудження, галюцинації, короткочасна глухота та сліпота. Механізм дії – блокада Н-холінореактивних систем. Отрута медузи ціанея складається із суміші білків з  $M_1 \sim 70000$ , яка уражає провідну систему серця та має гіпотензивну дію.

*Gonionemus vertens* називають хрестовичком. Медузи тримаються невеликих глибин і в період статевого розмноження близько підходять до

берега. Характерний симптом отруєння – виражене падіння тону м'язів кінцівок, поступово атонія поширюється і на дихальну мускулатуру.

Хворі часто скаржаться на болісні болі в кінцівках, попереку. У міру розвитку отруєння у деяких хворих розвиваються короткочасна сліпота, глухота, затемнення свідомості, психомоторне збудження, марення і галюцинація.

Експериментальне вивчення отрути *G. vertens* показало, що він вибірково блокує Н-холінореактивні системи нейром'язових синапсів і парасимпатичних гангліїв, симпатичні ганглії виявилися менш чутливі до дії отрути. Холіномімітична дія отрути може посилюватися і за рахунок його антихолінестеразної дії. Отрута володіє гістамінлібераторною дією, а також підвищує вміст серотоніну в мозку мишей. Серотонін – потенціює дію отрути хрестовичка багато в чому може пояснити психотичні симптоми в клінічній картині отруєння.

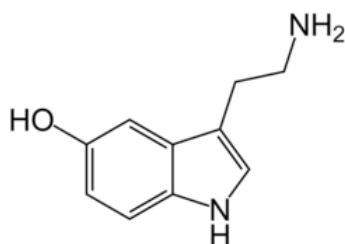


Рис. 46. Структурна формула серотоніну.

Деякі хімічні властивості первинної аміно-групи в молекулі серотоніну описано на стор. 13 даного посібника.

Медуза коренеріт жалить, викликаючи опіки. Отрута являє собою токсичний пептид ризостомін, механізм дії якого – дихальний параліч.

Актинія має здатність жалити. Токсин має назву еквітоксин і являє собою білок з МВ-20000. Механізм дії – кальційзалежний гемоліз крові.

Кораловий поліп теалія має також здатність жалити. Його теалітоксин має гістамінолітичну та гемолітичну активність, викликає брадикардію, бронхоспазм, негативний інотропний та хронотропний ефект аж до зупинки серця.

**5.5. Отрути черв'яків (Vermes).** Із поліхети *Lumbriconereis heteropoda* виділено нереістоксин.

#### 5.5.1. Нереістоксин.

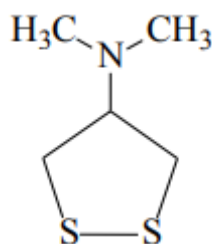


Рис. 47. Структурна формула нереістоксину.

Цей токсин – сильний інсектицид, що вражає, в основному, нервову систему комах. Для хребетних тварин він порівняно малотоксичний. Так, для мишей  $DL_{50}$  (в мг/кг) при внутрішньовенному введенні склала 30, при



підшкірному введенні-1000 і при прийомі всередину – 118. Риби (карасі і коропазубі) без шкоди для себе з'їдають поліхет, однак додавання нереістоксину в воду може викликати смерть. Зазначено, що при підлужуванні води його токсичність зростає, а падає майже до нуля при рН нижче 5.6.

Електрофізіологічними методами встановлено, що нереістоксин конкурує з екзогенним ацетилхоліном за зв'язування з холінорецептором і пригнічує амплітуду ПКП і МПКП в нервово-м'язовому з'єднанні. Вважають, що пригнічувальна дія нереістоксину на ЦНС безхребетних тварин також пов'язана з блокуванням холінергічної передачі.

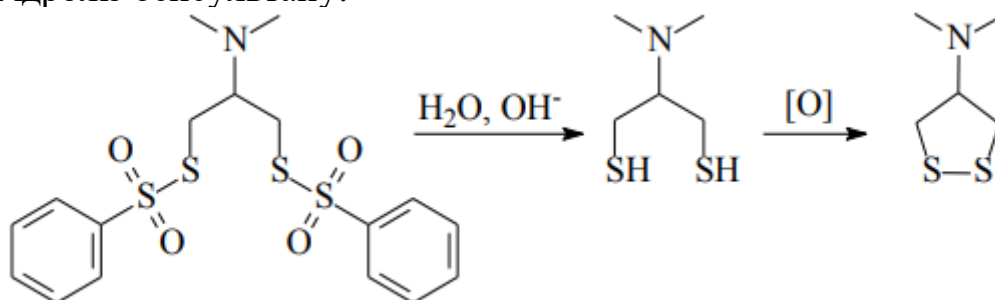
На основі нереістоксину був синтезований цілий ряд його аналогів: бенсультап, картап (падан), тиоциклам, тиосультап.



Рис. 48. Аналоги (прекурсори) нереістоксину.

Інсектицид – бенсультап [S,S-[2-(диметиламіно)-триметилен]-добензотіосульфонат]. Препарат ефективний у боротьбі з лускокрилими і жорсткокрилими шкідниками багатьох культур, є поширеним засобом боротьби з колорадським жуком (*Leptinotarsa decemlineata*). Застосовується у вигляді 50%-ного змочуваного водою порошку під торговою назвою «Банкол» (Bancol).

Гідроліз бенсультапу:



«Банкол» – контактний інсектицид, але він має здатність проникати у внутрішні тканини рослина. «Банкол» малотоксичний для теплокровних (DL<sub>50</sub> для щурів більше 1000 мг/кг), а також для риб і птахів. Він нефітотоксичний, малостійкий в рослинах, залишкові кількості препарату не виявляються вже через 7 днів після обробки.

Нижчі черв'яки немуртини містять такі отрути, як анабазеїн, 2,3-біпіриділ, немуртилен, цитолітичні та нейротоксичні поліпептиди, які мають деполаризуючу та паралізуючу дію.

Кільчастий черв'як гліцера продукує альфа-гліцеротоксин з пресинаптичною дією, кільчастий черв'як люмбринерис містить сильний інсектицид нерістоксин, який деполаризує нервові мембрани.

### 5.6. Отрути молюсків (Mollusca).

Молюски з роду Murex, точніше, їх бронхіальні залози давно відомі як джерело пурпура. Однак, крім пурпура, їх секретри містять речовини, що небезпечні як для теплокровних, так і для холоднокровних тварин.

**5.6.1. Мурексин** (уроканоїлхолін) ( $C_{12}H_{21}N_3O_2$ , молярна маса 323,8 г/моль) – отрута небілкової природи, що міститься в гіпобронхіальних залозах черевоногих молюсків Murex brandaris.

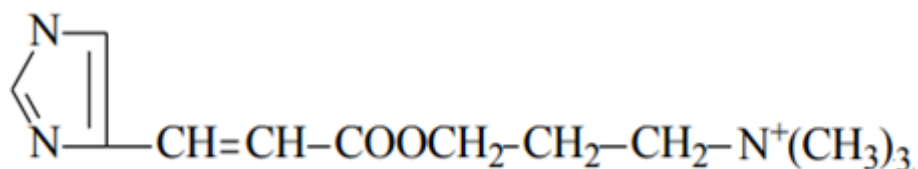


Рис. 49. Структурна формула мурексину.

Деякі хімічні властивості подвійних С=С зв'язків в молекулі мурексину описано на стор. 14 даного посібника.

Мурексин (рис. 49) є аналогом ацетилхоліну, М-холіноміметиками, що і визначає їх патологічну дію на організм жертви, а саме: спастичні судоми, падіння артеріального тиску, брадикардію, стимуляцію дихання і моторики кишківника, посилення слиновиділення, гастроентерит. Летальна доза для людини невідома.

Фізичні властивості: мурексин являє собою безбарвні чи білі кристали, що розпливаються на повітрі, легко розчинні у воді і спирті, при кип'ятінні і тривалому зберіганні розчини розкладаються.

Хімічні властивості мурексину визначаються будовою і набором функціональних груп. Як видно зі структурної формули, мурексин – похідне імідазолу і холіну, четвертинна амонієва основа, адже містить групу R-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> і естерну групу.

Мурексин вступає в реакції по атому нітрогену імідазольного кільця: ацилювання і алкілювання – з утворенням N-алкіл і N-ацилпохідних. Заміщення по атомах карбону в імідазолі при дії мінеральних кислот (нітратної і олеуму) веде до утворення нітро- і сульфоімідазолпрохідних. Галогенування імідазолу в нейтральному середовищі призводить до утворення тризаміщеного продукту. Мурексин містить подвійні С=С зв'язки в радикалі і проявляє себе як алкен, тобто він здатний гідратуватися з утворенням спирту. При взаємодії з сульфатною кислотою утворюються сульфонові кислоти, а при галогенуванні подвійного зв'язку утворюються дигалогенпохідні. По подвійному зв'язку мурексин вступає в реакції нуклеофільного і радикального приєднання.

У реакціях окиснення в залежності від окисника продуктами можуть бути карбонові кислоти, кетони, діоли, епоксиди, озоніди. Відновлення по подвійному зв'язку в присутності каталізаторів веде до алканів.

Як естер мурексин вступає в реакції: 1) гідролізу естерного зв'язку (оборотно), а в лужному середовищах така реакція проходить незворотно. 2) відновлення в первинні спирти, рідше в альдегіди або етери, з алюмогідридом літію. Мурексин містить чотирьохзаміщену амонієву групу і проявляє себе як четвертинна амонієва основа, яка здатна вступати в обмінні реакції з галогенометалами і лугами.

Токсичність мурексина залежить від способу його введення. Так,  $DL_{50}$  (мг/кг) для мишей при внутрішньовенному введенні становить 8.1–8.7, при підшкірному – 50, а при прийомі всередину – 1.

Біохімічні властивості мурексину проявляються в тому, що мурексин-холіноміметик, але так як він має структурні відмінності від ацетилхоліну, то здатний створювати просторовий блок як для аніонного центру, так і для естеразного центру ацетилхолінестерази, що викликає її інактивацію.

**5.6.2. Акрилілхоліл та сенеціолхолін (будова, токсичність).** Були виділені й інші етеру холіну: сенеціолхолін з гіпобранхіальних залоз *Thais floridana* (сім. Muricidae) і акриллілхолін з *Buccinum undatum* (сім. Buccinidae)

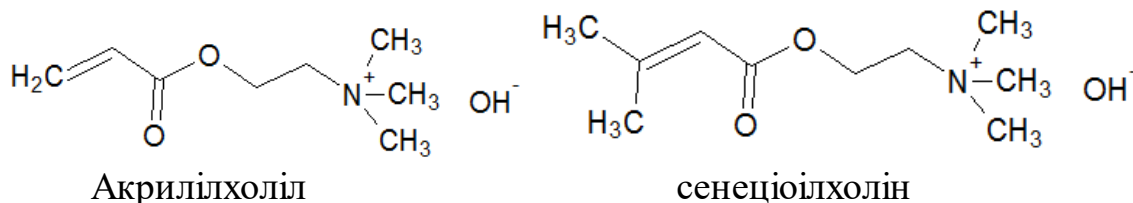


Рис. 50. Структурні формули акриллілхоліну та сенеціолхоліну.

Вміст цих речовин в гіпобранхіальних залозах може досягати 1–5 мг/г маси феруму. За своєю фізіологічною дією його аналоги подібні ацетилхоліну. Вони викликають падіння артеріального тиску, брадикардію, стимулюють дихання і моторику кишківника, посилюють слиновиділення і т. д.

### 5.7. Отрути павукоподібних (Arachnida).

В даний час відомі 1753 виду скорпіонів, що відносяться до 13 сімейств. Укуси скорпіонів викликають надзвичайно сильні больові відчуття, а іноді призводять до смертельного результату, особливо у дітей. Виділяють місцеві та загальні прояви інтоксикації отрутою скорпіонів. До місцевих відносяться: біль, гіперпатія, набряк, гіперемія і виникнення бульбашок з серозним вмістом в місці укусу. Загальнотоксичні порушення виражаються в головній болі, слабкості, адинамії, порушенні свідомості, розладі терморегуляції, судомах, м'язовому треморі, почастишанні і утрудненні дихання, тахікардії, підвищення артеріального тиску, пітливості, профузному сльозо- і слинотечі, рясному виділенні слизу з носа, бронхіальної гіперсекреції, піломоторної реакції. Нерідкі міокардити і панкреатити. У дітей спостерігається набряк легенів.

Павуки *Atrax robustus* в складі отрути містять ГАМК (γ-аміномасляну к-ту).



Рис. 51. Структурна формула γ-аміномасляної кислоти

Деякі хімічні властивості первинної аміно-групи в молекулі ГАМК описано на стор. 13 даного посібника.

Деякі хімічні властивості амінокислот описано на стор. 20 даного посібника.

В отруті присутні вуглеводи, представлені мон – і полісахаридами, у деяких скорпіонів виявлені біогенні аміни, наприклад серотонін (*L. quinquestriatus*), гістамін (*Palamneus gravimanus*). Особливий інтерес представляє білкова фракція отрути, що містить токсичні поліпептиди і ферменти.

Отрути павуків – складні суміші біологічно активних речовин. В даний час основні нейротоксичні компоненти отрути павуків розглядають у такій класифікації:

- токсини глутаматних рецепторів,
- токсини кальцієвих каналів,
- токсини натрієвих каналів,
- токсини калієвих каналів,
- токсини хлоридних каналів,
- токсини, що стимулюють вивільнення нейромедіаторів,
- токсини, що ушкоджують холінергічну передачу.

За механізмом дії в даний час виділяють три основні групи отруйних речовин: нейротоксичні та цитолітичні поліпептиди та ферменти. З хімічної точки зору токсини отрути павуків за молекулярною масою також можна розділити на три групи. Першу групу представляють низькомолекулярні сполуки (<1 кДа), наприклад ацилполіаміни, що зустрічаються в отруті павуків-кругопрядів (сем. *Araneidae*). Друга група представлена пептидами з молекулярною масою 1-10 кДа, в ній виділяють дві структурно-функціональні групи: цитолітичні поліпептиди і нейротоксини. Останні зустрічаються у більшості вивчених павуків. Нарешті, третя група включає високомолекулярні білки-ферменти і нейротоксини, наприклад  $\alpha$ -латротоксин з отрути каракурта.

Низькомолекулярні компоненти отрут павуків представлені різними органічними і неорганічними речовинами: солями, вуглеводами, амінокислотами, біогенними амінами, ацилполіамінами.

### **5.7.1. Аргіюпін.**

В Європі поширені 3 види павуків, що містять аргіюпін: *Argiope trifasciata*, *Argiope bruennichi*, *Argiope lobata*. 1 вид відомий з Середньої Азії. Павук *Argiope trifasciata* поширився всесвітньо, а *Argiope bruennichi* і *Argiope lobata* поширені по всьому Старому Світу.

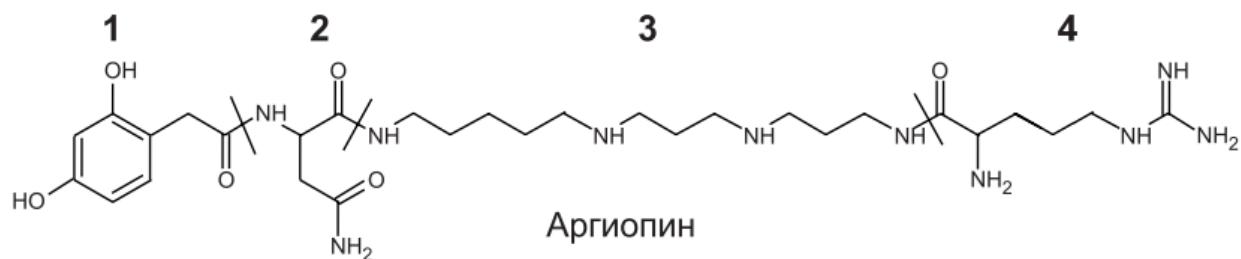


Рис. 52. Структурна формула аргіопіну (У структурі аргіопіну відзначені фрагменти: 1-ацильний радикал, 2-проміжна група (а. о.), 3-поліамінний ланцюг, 4-кінцева група (залишок аргініну)).

Деякі хімічні властивості первинної аміно-групи в молекулі аргіопіну описано на стор. 13 даного посібника.

Деякі хімічні властивості амідної групи в молекулі аргіопіну описано на стор. 15 даного посібника.

Якісна реакція на гуанідиновий фрагмент у молекулі аргіопіну наведена на стор. 21.

Аргіопін в концентрації 0,01-1 мкмоль/л блокує глутаматні рецептори комах і квітчасті рецептори і АМРА-рецептори хребетних тварин, інші поліаміни з отрути аргіоп мають меншу афінність до цих рецепторів.

### 5.7.2. Токсин FTX-3.3 (FTX) із яду *Agelenopsis aperta*

Лінійні пептиди отрути павуків не містять дисульфідних зв'язків і характеризуються, в основному, цитолітичним дією, що лежить в основі некротичного ефекту укусу павуків.

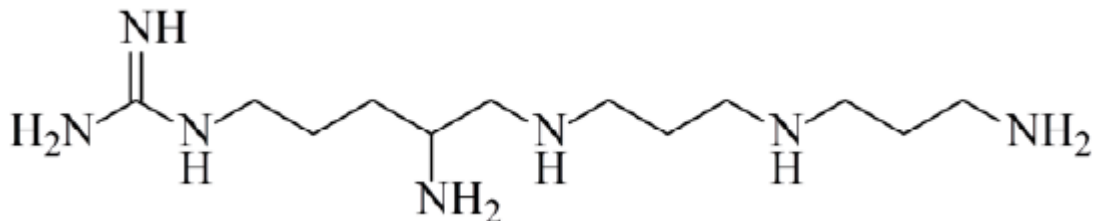


Рис. 53. Структурна формула FTX-3.3 (FTX) із яду *Agelenopsis aperta*

Деякі хімічні властивості первинної аміно-групи в молекулі токсину FTX-3.3 (FTX) описано на стор. 13 даного посібника.

Якісна реакція на гуанідиновий фрагмент у молекулі аргіопіну наведена на стор. 21.

Цитолітичні пептиди з отрут павуків у мікромольному діапазоні концентрацій проявляють активність щодо клітин про- та еукаріотичного походження. Цитолітичні пептиди характеризуються низькою селективністю, рецептор-незалежним механізмом дії, отже вони можуть розглядатися як мембранолітики. Цитолітичні пептиди виконують широке коло функцій: забезпечують прямий токсичний ефект, за рахунок синергізму посилюють дію нейротоксинів, виконують антимікробні функції і, нарешті, можуть полегшувати перетравлення їжі за рахунок руйнування клітинних і тканинних структур організму жертви.

В отруті одного виду павука може бути кілька сотень пептидів, а з урахуванням видового багатства павуків їх природна комбінаторна бібліотека може налічувати десятки мільйонів молекул.

**5.7.3. Брадикінін.** Брадикінін – це фізіологічно і фармакологічно активний пептид з кінінової групи білків, що складається з дев'яти амінокислот.

Амінокислотний склад брадикініна:

**Арг-Про-Про-Гли-Фен-Сер-Про-Фен-Арг.**

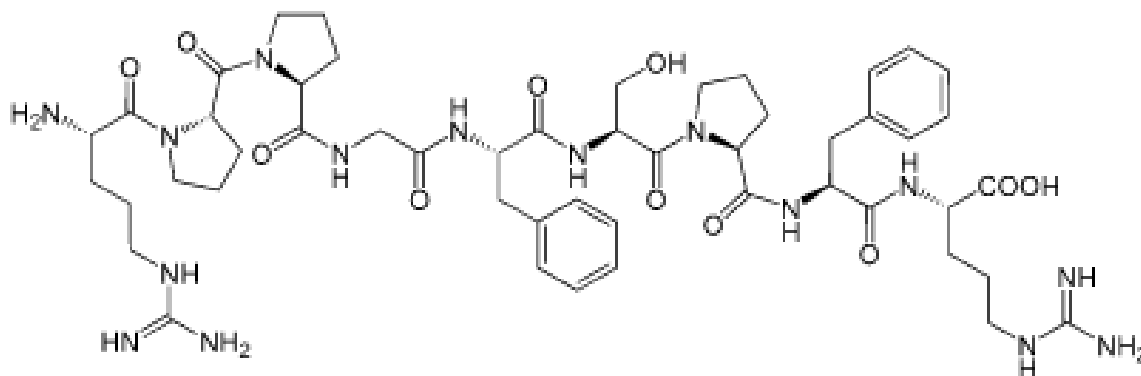


Рис. 54. Структурна формула брадикініну.

Деякі хімічні властивості первинної аміно-групи в молекулі токсину брадикініну описано на стор. 13 даного посібника.

Якісна реакція на гуанідиновий фрагмент у молекулі аргіюпіну наведена на стор. 21.

Деякі хімічні властивості амідної групи в молекулі токсину брадикініну описано на стор. 15 даного посібника.

Деякі хімічні властивості гідроксильної групи в молекулі токсину брадикініну описано на стор. 14 даного посібника.

Каракурт із загону павуків містить токсичні нейротоксини білкової природи та ряд ферментів, зокрема пресинаптичний токсин альфа-латротоксин.

Головними токсичними компонентами отрут павуків з пологів *Atrax* і *Hadronyche*, небезпечних для людини, служать  $\delta$ -атракотоксини, які, подібно  $\alpha$ -токсинів скорпіонів, уповільнюють інактивацію  $\text{Na}^+$  – каналів. Найбільш вивченими є  $\delta$ -атракотоксини *Ar1a* (робустоксин) і *Hv1a* (версустоксин) – мажорні компоненти отрут *Atrax robustus* і *Hadronyche versuta*).

Токсичність ( $\text{DL}_{50}$ )  $\delta$ -атракотоксинів становить  $\sim 0.2$  мг/кг при підшкірному і  $\sim 50$ -100 нг/кг при внутримозговому введенні мишам. Версустоксин є структурним і функціональним аналогом робустоксина.

#### **5.7.4. Робустоксин та агатоксин.**

Робустоксин складається з 42 амінокислотних залишків, характерним є наявність послідовності трьох залишків цистеїну в позиціях 14-16 (характерний триплет CCC).

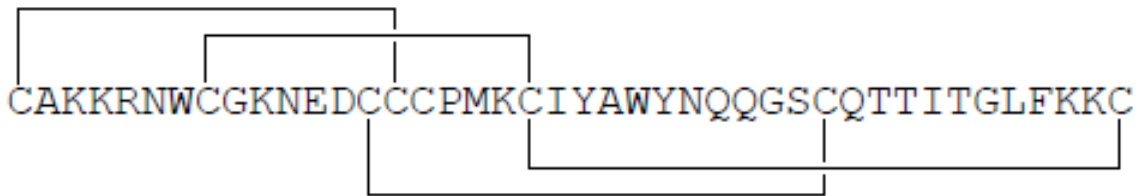


Рис. 55. Амінокислотна послідовність робутоксину.

Агатоксини являють собою сімейство хімічно різних поліамінів і пептидних токсинів, що можуть бути виділені з воронкових павуків. Механізм їх дії включає блокаду глутаматних іонних каналів, потенціал-залежних натрієвих каналів і потенціал-залежних кальцієвих каналів. Агатоксини можна розділити на три основних структурних підкласу ( $\alpha$ -,  $\mu$ -,  $\omega$ -).

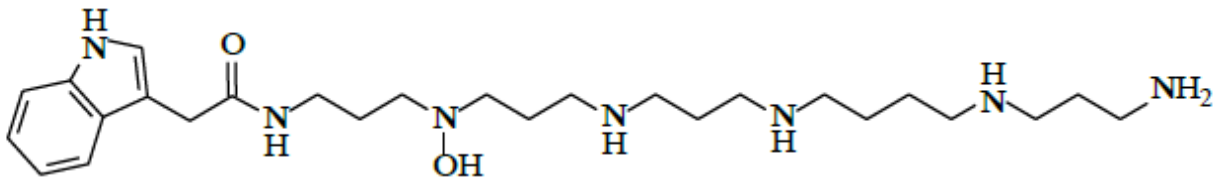


Рис. 56. Структурна формула  $\alpha$ -агатоксину з отрути *Agelenopsis aperta*.

Деякі хімічні властивості первинної аміно-групи в молекулі токсину  $\alpha$ -агатоксину описано на стор. 13 даного посібника.

Деякі хімічні властивості амідної групи в молекулі токсину  $\alpha$ -агатоксину описано на стор. 15 даного посібника.

### 5.7.5. Невідкладна допомога від отрути павуків.

Видавлювання з ранки перших крапель крові і відсмоктування отрути ротом (у надає допомогу не повинно бути свіжих пошкоджень в порожнині рота). Введення протикаракуртової сироватки від 500 до 1000 ДЦЛ підшкірно в підлопаточну область.

Циркулярна інфільтраційна блокада 0,5% розчином новокаїну на 10-15 см проксимальніше місця укусу. Промивання ранки 1% розчином калію перманганату. Місцево холод. Імобілізація ураженої кінцівки.

Рясне пиття. Внутрішньовенно краплинно глюкозо-новокаїнова суміш (500 мл 5% розчину глюкози, 50 мл 2% розчину новокаїну), 10 мл 10% розчину кальцію хлориду або кальцію глюконату. При порушенні внутрішньом'язово 2 мл 0,5% розчину діазепаму. Для зняття болю внутрішньом'язово 2 мл 50% розчину анальгіну. Парентерально гідрокортизон 250 мг, преднізолон 60-120 мг. Підшкірно 1-2 мл 1% розчину димедролу (або 2,5% розчину піпольфену), 2 мл кордіаміну, 1 мл 20% розчину кофеїну.

Всередину вітамінні препарати (по 0,1 г аскорбінової кислоти 0,05 г нікотинової кислоти 3 рази на день). Форсований діурез. При розладі дихання потрібна штучна вентиляція легенів.



До складу отрути каракурта входять: нейротоксини білкової природи, а також ферменти – гіалуронідаза, фосфодіестераза, холінестераза, кініназа. Для отрути каракурта характерним є достатньо високий рівень видової чутливості. Зокрема, дуже чутливі до отрути каракурта гризуни, коні, верблюди, велика рогата худоба. Малочутливими є їжаки, собаки, кажани, амфібії, рептилії. Основною діючою речовиною отрути каракурта є нейротоксин – латротоксин, білок з М. м. 118 000. Латротоксин – це пресинаптичний токсин, оскільки діє на пресинаптичне нервово закінчення, де він зв'язується з білковим рецептором. Найефективніший метод лікування при укусі каракурта – внутрішньом'язове введення 5-10 мл протикаракуртової сироватки, після чого страждання хворого зменшуються, він одужує через 3-4 доби. Рекомендують також внутрішньовенне введення 2—3% розчину марганцевокислого калію (2-5 см), новокаїну, кальцію хлориду і гідросульфату магnezії.

З індивідуальних засобів захисту П.І. Мариковський запропонував припалювання місця укусу сірником, але не пізніше, ніж через 2—3 хв після укусу. Від нагрівання отрута, яка не встигла потрапити в кров (хеліцери павука проникають у шкіру тільки на 0,5 мм) руйнується. Цей метод є незамінним у степу, далеко від медичної допомоги. В польових умовах рекомендується також використовувати протимоскітні сітки.

Південноросійський тарантул з класу павукоподібних містить токсичні поліпептиди та ферменти, які викликають порушення кальцієвого балансу з розвитком некрозу тканин. *Lycosa signoriensis* (родина Lycosidae – павуки-вовки), поширені у пустельній, степовій та лісостеповій зонах України. Цей павук вкритий волосками і має мінливе (від бурого до майже чорного) забарвлення. До складу отрути тарантула входять токсичні поліпептиди і ферменти, зокрема і гіалуронідаза, протеази, естерази аргінінових етерів, кініназа. Крім того, в отруті тарантулів знайдено спермін, спермідин, путресцин, кадаверин. Укус тарантула отруйний і для людини, проте в жодному випадку не такий небезпечний, як каракурта. В момент укусу потерпілий відчуває сильний біль, такий, як при укусі великих ос.

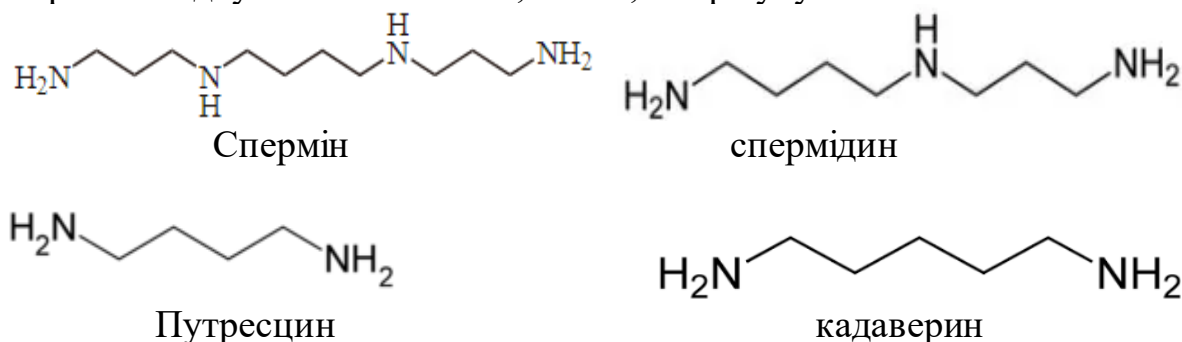


Рис. 57. Структурна формула сперміну, спермідину, путресцину, кадаверину.

Деякі хімічні властивості первинної аміно-групи в молекулах приведених токсинів описано на стор. 13 даного посібника.

#### 5.7.6. Долікарська первинна допомога при укусі павука

- Ретельно промити місце укусу водою з милом.



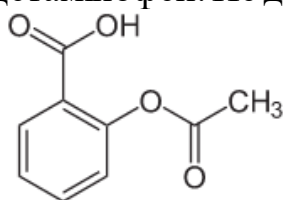
- Імобілізувати уражену частину кінцівки, зафіксувавши її дошкою, гілкою (підв'язавши їх до ноги або руки). Рух тільки прискорить поширення отрути по тілу.

- Якщо місце укусу знаходиться на руці або нозі, накласти щільну пов'язку вище місця укусу, щоб запобігти або уповільнити поширення отрути. Потрібно простежити, щоб пов'язка не була настільки тугою, щоб припинити кровоток в кінцівки.

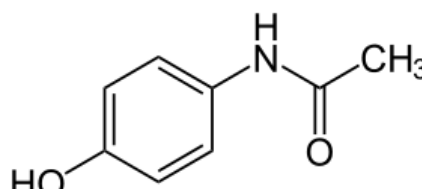
- Додати холодний компрес на місце укусу. Можна використовувати пляшку з холодною водою.

- Для виведення отрути з сечею рекомендується рясне пиття.

- У випадку слабовиражених симптомів дорослому можна дати аспірин або ацетамінофен. Не давати аспірин дітям. Дитині краще дати парацетамол.



Аспірин



парацетамол

Рис. 58. Структурна формула аспірину та парацетамолу.

- Необхідно звернутися за терміною медичною допомогою у випадку, якщо: павуком була укушена дитина або стан потерпілого від укусу павука різко погіршується.

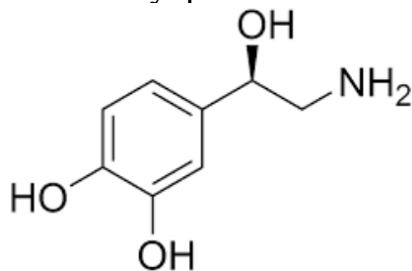
#### 5.7.7. Невідкладна допомога від отрути тарантула.

- Видавлювання з ранки перших крапель крові і відсмоктування отрути ротом.

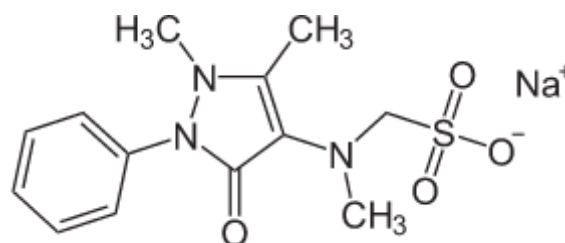
- Введення протикаракуртової сироватки від 500 до 2000 ДЦЛ підшкірно в підлопаточну область (при важкій інтоксикації внутрішньовенно повільно).

- Циркулярна інфільтраційна блокада 0,5% розчином новокаїну на 10-15 см проксимальніше місця укусу, промивання ранки 1% розчином калію перманганату. Місцево холод.

- Імобілізація ураженої частини тіла. Внутрішньовенно 10 мл 10% розчину кальцію хлориду або кальцію глюконату. При вираженому зниженні АТ внутрішньовенно крапельно вводять 1-2 мл 0,2% розчин норадреналіну в 100 мл 5% розчину глюкози. Підшкірно 1 мл 1% розчину дімедролу. Для зняття болю внутрішньом'язово 2 мл 50% розчину анальгіну.



Норадреналін



анальгін

Рис. 59. Структурна формула норадреналіну та анальгіну.

Звичайний хрестовик з класу павукоподібних містить термолабільний гемолізін та термостабільний нейротоксичний компонент.

Отрута Аргіопа з сімейства павуків-кругопрядів має високомолекулярний компонент з пресинаптичною дією. Низькомолекулярний компонент – аргіопін блокує постсинаптичний ефект.

Ерезус із заgonу павуків містить отруту з синаптичною дією, але склад отрути ще не вивчений.

Погребний павук має нейротоксин з M1-5300, який збуджує нервові та м'язові мембрани.

**5.7.8. Інсектотоксин та нейротоксин в отруті скорпіона.** В отруті скорпіонів виявлені  $\alpha$ -токсини, що впливають на комах і ссавців: перші можна назвати інсектотоксинами, а другі – млекотоксинами.



Рис. 60. Первинна структура інсектотоксину.

*Млекотоксин Aah2*

*Інсектотоксин Lqq III*

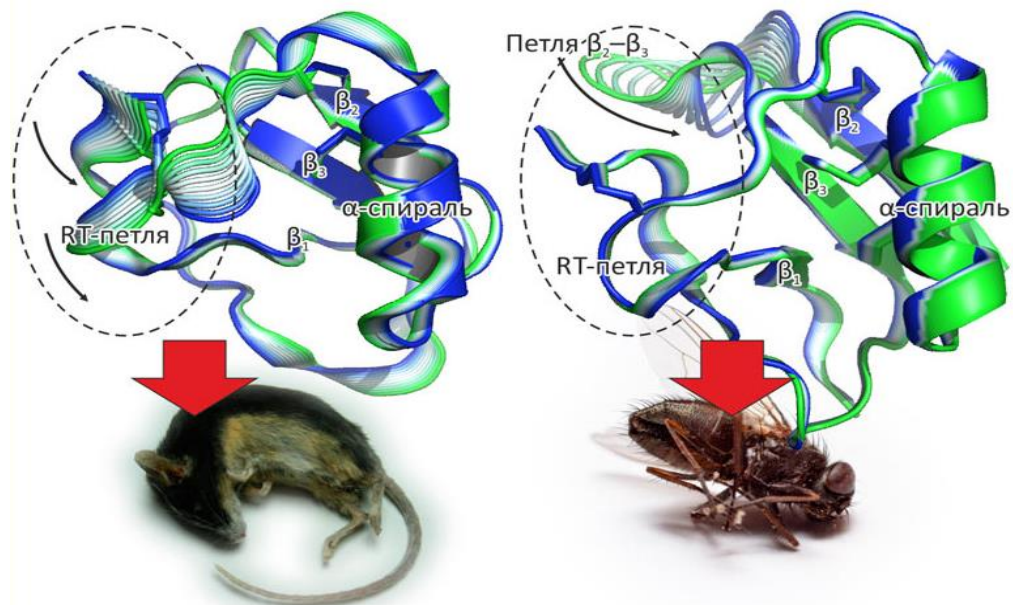


Рис. 61. Модульна структура  $\alpha$ -токсинів скорпіонів.

Ці токсини – невеликі білки, складені з  $\beta$ -листа і  $\alpha$ -спіралі, скріплених дисульфідними зв'язками.



Рис. 64. Повна амінокислотна послідовність токсину M10 з отрути скорпіона *Buthus eupeus*.

Скорпіони містять нейротоксичні поліпептиди, які уповільнюють інактивацію швидких натрієвих каналів. Ці отрути використовуються в експерименті для вивчення епілепсії та панкреатиту.

В молекулі поліпептиду зв'язку Cys7-Cys28, Cys13-Cys33, Cys17-Cys35 з'єднані дисульфідними містками. Отримано з отрути скорпіона *Leiurus quinquestriatus*

#### 5.7.9. Харібдотоксин.

**Pyr-Phe-Thr-Asn-Val-Ser-Cys[7]-Thr-Ser-Lys-Glu-Cys[13]- Trp-Ser-Val-Cys[17]-Gln-Arg-Leu-His-Asn-Thr-Ser-Arg- Gly-Lys-Cys[28]-Met-Asn-Lys-Lys-Cys[33]-Arg-Cys[35]- Tyr-Ser-OH**

Рис. 65. Структурна будова харібдотоксину трилітерним скороченням амінокислот



Рис. 66. Первинна структура та Ribbon-діаграма харібдотоксину.

Блокування цим токсином  $\text{Ca}^{2+}$ -активованих  $\text{K}^{+}$ -каналів викликає гіперактивацію нервової системи. Харібдотоксин зв'язується з каналом, що знаходиться у відкритому і закритому стані. Функціональна блокуюча активність токсину пов'язана з амінокислотним залишком в молекулі Asp30, що взаємодіє із залишком Asp38 в молекулі каналу. Мутація Lys31-Gln і Asn30-Gln призводить до зниження блокуючої дії харібдотоксину на калієвий канал. Харібдотоксин гомологічний з агітоксинам, виділеним з отрути цього ж скорпіона.

#### 5.7.10. Маргатоксин.

Маргатоксин – поліпептид, що складається з 39 амінокислотних залишків з М 4185 так, виділений з отрути Скорпіона *Centruroides margaritatus*. Маргатоксин відноситься до «короткого типу» нейротоксинів скорпіонів, селективно блокуючих потенціал-залежні калієві канали Kv1. 1, Kv1.2 і Kv1.3. Маргатоксин гомологічний з аналогічними нейротоксинами калієвих каналів з отрути інших скорпіонів, такими як харібдотоксин (44%), каліотоксин (54%), іберіотоксин (41%) і ноксиустоксин (79%). Структура маргатоксина представлена на рис. 67.

Увага до маргатоксину обумовлена тим, що блоковані ним калієві канали регулюють велику кількість фізіологічних функцій. Так, канали Kv1.

2 беруть участь в регуляції серцевого ритму, секреції інсуліну, нервового збудження, епітеліальному транспорті електролітів, скороченні гладкої мускулатури, імунній відповіді і регуляції клітинного об'єму. Канали Kv1. 3 експресуються Т і В лімфоцити.

Крім того, іонні канали Kv1. 3 беруть участь у створення потенціалу спокою нейронів, а також в регуляції їх збудливості. Маргатоксин в концентрації 20  $\mu\text{M}$  необоротно блокує проліферацію Т-клітин людини, але при зниженні концентрації ефект стає оборотним.

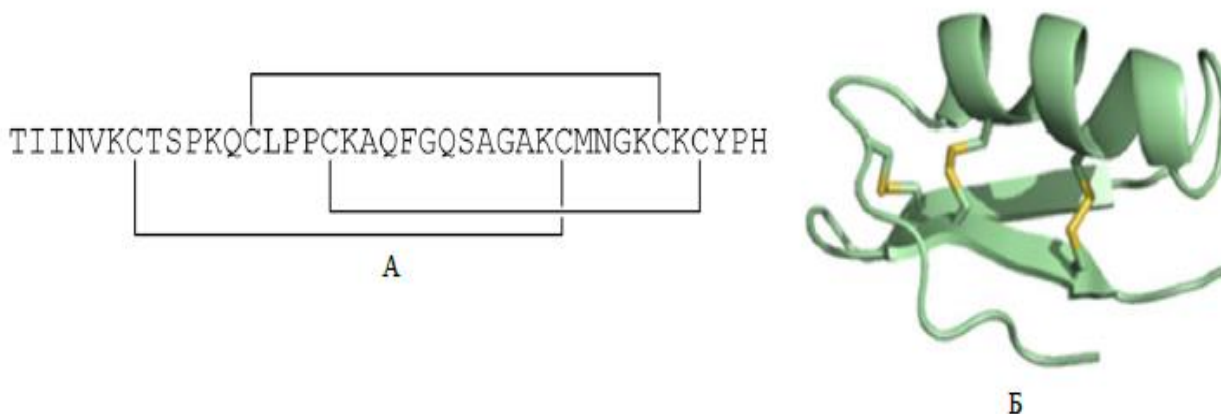


Рис. 67. Первинна структура (А) і Ribbon-діаграма (Б) маргатоксину; жовтим кольором виділені дисульфідні зв'язки (RCSB PDB).

#### 5.7.11. Хлоротоксин.

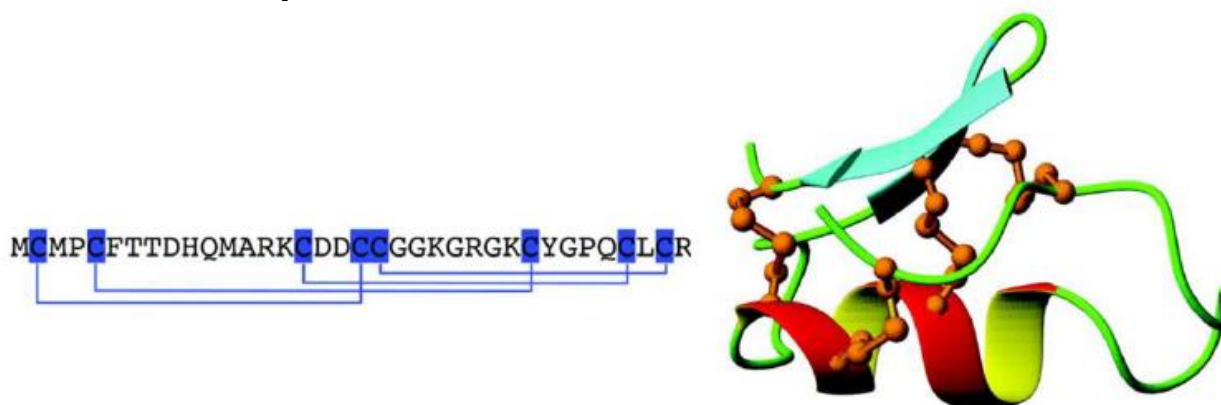


Рис. 68. Ribbon-діаграма і первинна структура хлоротоксину.

Хлоротоксин – поліпептид, вперше виявлений в отруті скорпіона *Leiurus quinquestriatus*. Токсин призводить до швидкого прогресуючого і продовжуючого паралічу ракоподібних і комах (при дозі 1.23-2.23  $\mu\text{g} / \text{g}$ ). У людини отрута викликає лихоманку, сильні болі, судоми, параліч, іноді смерть, викликану зупинкою дихання. Хлоротоксин здатний блокувати хлоридні канали низької провідності. Його молекула складається з 36 амінокислотних залишків,  $M_r \approx 4$  кДа. Вісім цистеїнів утворюють 4 внутрішньомолекулярні дисульфідні зв'язки.



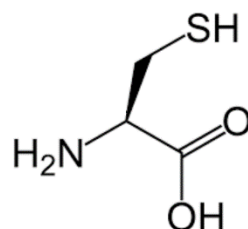


Рис. 69. Структурна формула цистеїну

Деякі хімічні властивості первинної аміно-групи в молекулі цистеїну описано на стор. 13 даного посібника.

Якісні реакції амінокислот, що є можливими і для цистеїну наведено на стор. 20.

### 5.7.12. Невідкладна допомога від отрути скорпіонів.

- Видавлювання з ранки перших крапель крові і відсмоктування отрути ротом (у надає допомогу не повинно бути свіжих пошкоджень в порожнині рота).

- Введення противоскорпионової сироватки (при її відсутності-протиکارакуртової або сироватки антикобра) 500 ДЦЛ підшкірно, в подлопаточную область.

- Циркулярна інфільтраційна блокада 0,5% розчином новокаїну на 10-15 см проксимальніше місця укусу.

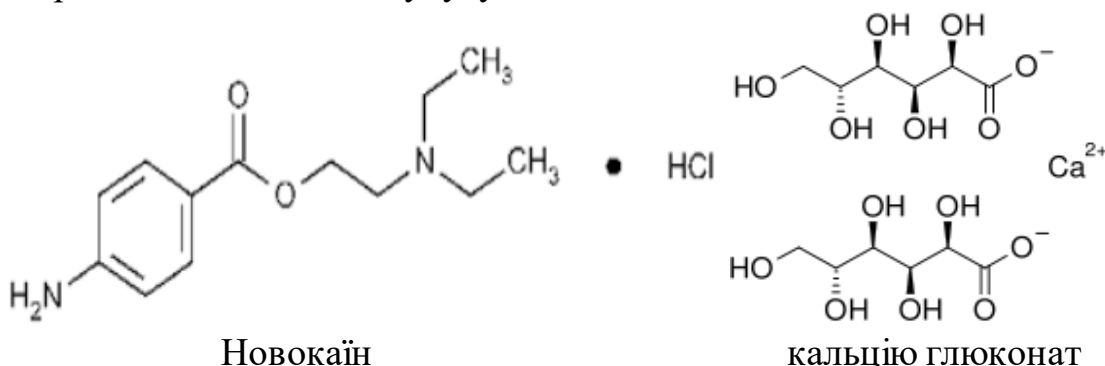


Рис. 70. Структурна формула новокаїну та кальцій глюконату.

- Промивання ранки 1% розчином калію перманганату. Місцево холод.

- Імобілізація ураженої кінцівки. Рясне пиття.

- Внутрішньовенно 10 мл 10% розчину кальцію хлориду або кальцію глюконату, 90-120 мг преднізолону, підшкірно 1 мл 1% розчину дімедролу, 1 мл 0,1% розчину атропіну сульфату. Для зняття болю внутрішньом'язово 2 мл 50% розчину анальгіну, підшкірно 1 мл 1% розчин а промедолу.

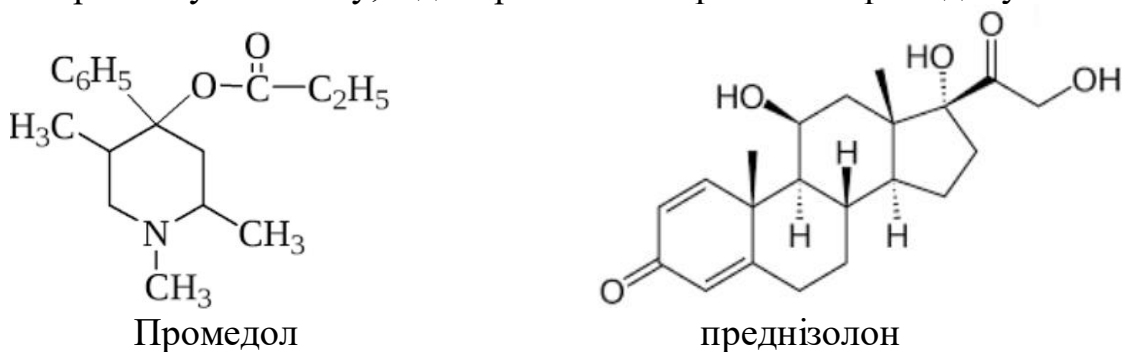


Рис. 71. Структурна формула промедолу та преднізолону.

**5.8. Отрути комах.** Мурашки, які мають жало, належать до родин *Myrmeceidae* і *Ponendae*. Відносно сильнодіючу отруту продукують мурашки видів *Solenopsis*, *Pogonomurmes*, *Murmesia*.

**5.8.1. Метил-2-нонілпіперидин.** Гемолітичні, інсектицидні та антибіотичні властивості мають 2,6-діалкілпіперидини, похідна яких метил-2-нонілпіперидин (рис. 72) продукується мурашками виду *Solenopsis*.

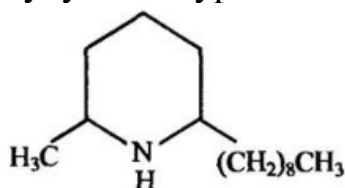


Рис. 72. Структура метил-2-нонілпіперидину.

Ця отрута проявляє нейротоксичну дію, блокує вплив ацетилхоліну в нервово-м'язовому синапсі. Вона викликає неспецифічне вивільнення гістаміну з тучних клітин за літичним механізмом. Мурашки *Solenopsis fugax* синтезують також транс-2-бутил-5-гептилпіролідін, який виконує роль як захисного токсину, так і репеленту для відлякування інших видів мурашок. Ця сполука також синтезується в деяких інших видів мурашок, зокрема *Manomorium pharaonis*.

Дендролазин мурашок *Dendrolasius fuliginosus* має інсектицидні властивості, а іридомірмецин – ще й антибіотичні властивості.

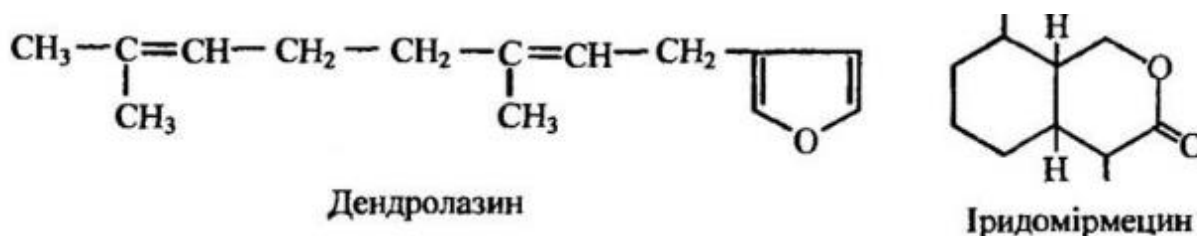


Рис. 73. Структура дендролазину та іридомірмецину мурашок

Деякі хімічні властивості подвійних С=С зв'язків в молекулі дендролазину описано на стор. 14 даного посібника.

**5.8.2. Кантаридин.** Жуки-навивники родини *Mylabris* у гемолімфі містять детерент кантаридин (рис. 74).

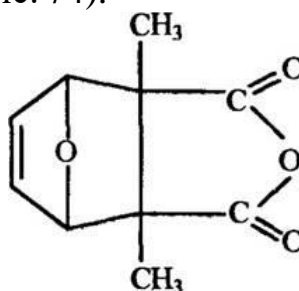


Рис. 74. Структура кантаридину.

Ця отрута викликає гіперемію слизових оболонок, печінки та нирок, порушення умовно-рефлекторної діяльності, розвиток паралічів. У разі потрапляння на шкіру виникають гіперемія, дерматити, з'являються пухирці.

**5.8.3. Метил-8-гідроксихінолін-2-карбоксилат.** У жуків-мульників *Plybius fenestratus* синтезується алкалоїд метил-8-гідроксихінолін-2-карбоксилат (рис. 75), який викликає судоми в мишей, але нетоксичний для земноводних і риб.

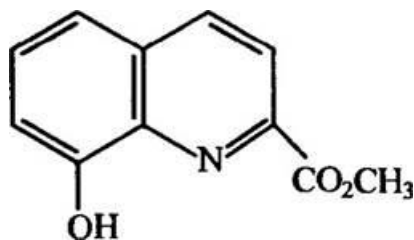


Рис. 75. Структура метил-8-гідроксихінолін-2-карбоксилату.

Отруйні властивості мають також личинки жуків діамфідій *Diamphidia locusta*, *Diamphidia nigro ornata* (родина *Chrysomelidae*). їх отрута містить поліпептид, який має назву діамфотоксин, який є однією з найтоксичніших природних речовин.

**5.8.4. Мелітин.** Медоносна бжола містить мелітин. Мелітин є пептидом, що складається з 26 амінокислот. Утворений 26 залишками 12-и амінокислот. Мелітин проявляє пряму гемолітичну дію. Має антибактеріальні, противірусні та протизапальні властивості. Мелітин є амфіфільним  $\alpha$ -спіральним пептидом. У різних видів бджіл існують деякі відмінності в первинній структурі мелітину, проте в цілому N-кінцева послідовність між позиціями 1-20 має гідрофобний характер, а C-кінцевий сегмент між позиціями 21-26 – гідрофільний. Молекула мелітину не має сульфурвмісних амінокислот і, отже, позбавлена дисульфідних зв'язків.



Рис. 76. Первинна структура мелітину бджіл *A. Mellifera*.

Мелітин є основною безпечною речовиною в складі бджолиної отрути.

Джмелі з сімейства апідів мають отруту з гіпотензивною та кардіотропною дією. Філант або бжоліний вовк з сімейства риучих ос містить бета-, гама- та сигма-філантотоксини з гагліоблокуючою дією. Шершні із загону перетинчастокрилих містить орієнтотоксин та ряд ферментів. Наїзник габробракон з сімейства браканідів має токсичні білки з пресинаптичною дією.

#### **5.8.5. Кантаридин.**

Жуки – наливники з сімейства наливникових (майкових) містить у гемолімфі кантаридин (гексагідро-2-альфа-7-альфа-диметил-4-бета-7-бета-апоксиізобензофуран-1,3-діон) з наливною дією.

Токсична доза. Люди виживали після прийому всередину 75, 175 і 20 мг.

Летальна доза. Летальна доза варіювала приблизно від 10 до 65 мг.

Механізм дії. Кантаридин сильно подразнює епітеліальну вистилку шлунково-кишкового тракту і сечовивідних шляхів, а також шкіру. Він веде до відшарування клітин шкіри і печінки, схожим з акантолізом. Деталі токсичної дії невідомі.



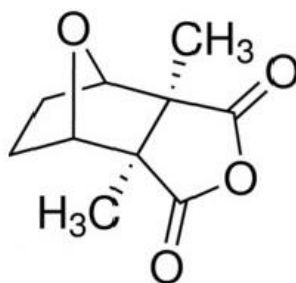


Рис. 77. Структурна формула кантаридину.

Кантаридин використовувався як афродитичний, стимулюючий аборти засіб, виводить бородавки (при місцевому нанесенні), а також як сечогінний у ветеринарії.

Фізичні властивості. Кристали кантаридину безбарвні, з жирним блиском, без запаху, дуже добре розчинні у воді (1:30 000 на холоді), слабо розчинні в спирті і розчинні в ацетоні (1:40). Речовина розчинна також в маслі, що використовується для посилення всмоктування засобу в кишківнику.

#### 5.8.6. Педерин.

Синьокрили з сімейства стафілінідів у гемолімфі містять токсин педерин.

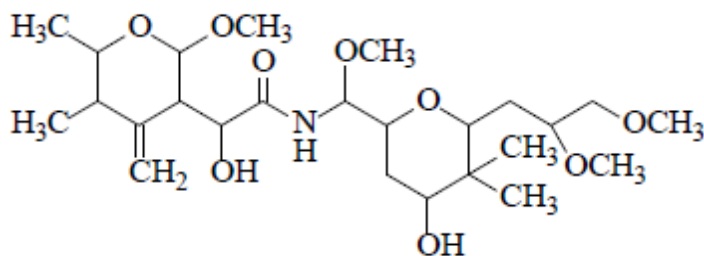


Рис. 78. Структурна формула педерину.

Кристали з температурою плавлення 112 °С, мало розчинні у воді, розчинні в бензені, метанолі, етанолі. Має шкірно-наричну дію, викликаючи папульозний дерматит, що вражає глибокі шари шкіри без явного виділення серозної рідини. Дерматит виражений в першу добу і стихає через 3-4 дні. При попаданні педерину в очі можливі кон'юнктивіти, блефарит.

**Перша допомога і профілактика.** Специфічних заходів боротьби з отруєннями кантаридином і педерином немає, і лікування носить симптоматичний характер.

При великих ураженнях шкіри пухирі слід розкрити і продезинфікувати.

Колорадський жук з сімейства листоїдів містить білок бета-лептинотарзин. Близький йому вид *Leptinotarga haldemani* містить бета-лептинотоксин, який посилює вхід  $Ca^{2+}$  в синапсоми мозку щурів, а також здатен звільняти медіатори із попередньо навантажених синапсомом.

#### 5.8.7. Мастопаран.

Пептиди ос були названі мастопаран (из яду *Vespula lewisii*) та мастопаран-Х (*Vespa xanthoptera*) (рис. 79). У високих концентраціях мастопарани гемолізують еритроцити і незначно індукують вивільнення серотоніну з тромбоцитів. При зберіганні у водному розчині при доступі

повітря біологічна активність мастопарану-Х знижується, ймовірно, за рахунок окиснення залишку метіоніну.



Рис. 79. Структурна формула мастопарану.



Рис. 80. Структурна формула Мастопарану-Х із яду ос.

### 5.9. Отрути лускокрилих або метелики (Lepidoptera)

У гусениць деяких видів метелика Lepidoptera клітини епітелію мають порожнисті волоски, які заповнені токсичним секретом. При контакті волоски проникають в шкіру, обломлюються і секрет виливається на шкіру. Уражується обличчя, шию, руки, очі, шлунково-кишковий тракт та дихальні шляхи з наступним розвитком дерматитів, кон'юнктивітів. Є інформація, що у дітей отруєння може мати важкий перебіг: папульозний дерматит, підвищення температури, діарея, тахікардія. Отруєння може мати професійний характер у садівників.

У метеликів золотогузки *Euproctis chrisorrhoea* є абдомінальні горбики, де містяться версонівські залози, які виділяють їдкий секрет. В його склад входять гістамін, а також білки з протеолітичною, естеролітичною та фосфоліпазною дією. Вказаний секрет має кінінлібераторну дію, що обумовлює розвиток шкірних реакцій.

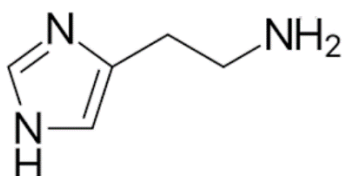


Рис. 81. Структурна формула гістаміну.

Деякі хімічні властивості первинної аміно-групи в молекулі гістаміну описано на стор. 13 даного посібника.

В черевці самок метелика медведиця звичайна міститься токсичний поліпептид каїн, який викликає незворотну контрактуру нервово-м'язового препарату сарани, таргана, метелика капустянки, яка супроводжується деполяризацією м'язових мембран та пригніченням мініатюрного потенціалу кінцевої пластинки. Екстракт із черевець при внутрішньоочеревинному введенні мишам через 11–20 хв спричиняє зупинку дихання, судоми та смерть.

### 5.10. Отрути земноводних.

#### 5.10.1. Буфотенін.

Жаби *Bufo* належать до безхвостих земноводних. Найпоширенішою є звичайна, або сіра, жаба *Bufo bufo*. В отруті жаб наявний ряд (близько 100) сполук, найефективнішими серед них є буфотенін – диметильна похідна триптаміну (N, M-диметил-5-окситриптамін) (рис. 82), буфедієноліди (похідні циклопента-пергідрофенантрону, які в білковому ланцюзі містять

лактонове кільце), а також батрохотоксин (етер 2,4-диметилпірол-3-карбонової кислоти).

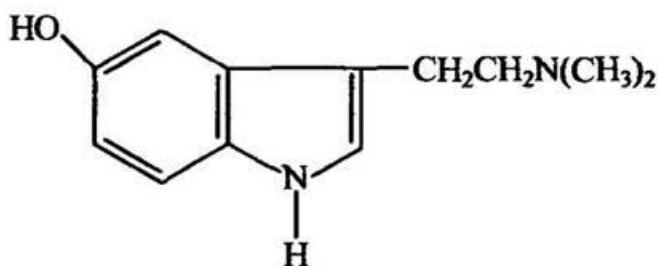


Рис. 82. Структурна формула буфотеніну.

Галюциноген буфотенін (5-гідрокси-N,N-диметилтриптамін) – речовина класу триптамінів (рис. 82). Структурно схожий з серотоніном – важливим нейротрансмітером головного мозку ссавців, а також споріднена з таких речовин-алкалоїдів як псилоцин, диметилтриптамін. Міститься у великій кількості в отруті колорадської жаби (*Bufo alvarius*), очеретяної жаби (*Bufo marinus*).

Доза буфотеніну, що викликає психоделічний ефект, варіюється від 5 до 100 мг, залежно від способу введення. У дозі 2 мг буфотенін викликає легкі соматичні порушення. Збільшення дози до 16 мг (при швидкому введення) призводить до нудоти, блювоти, мідріазу, ністагму, незначного підвищення пульсу і артеріального тиску. Крім того, при такому дозуванні відбуваються перцептивні зміни, змінюється почуття часу і простору, з'являються легкі зорові галюцинації, стає важко висловлювати думки. У хворих на шизофренію буфотенін викликає короточасне посилення замкнутості і невеликі соматичні порушення. У людини виділяється з сечею.

Крім них в отруті жаб містяться ще ряд сполук – триптамін, серотонін, етер буфотеніну, буфотенідин, гомологи буфодієнолідів – кардіоліпіди, катехоламіни, ендорфіни, фосфоліпази A<sub>2</sub>. Отрута жаб має широкий спектр дії – розлад кровообігу та дихання, судоми, параліч кінцівок (миші, щури, кролі), порушення серцево-судинної системи (собаки), параліч кінцівок (земноводні).

### 5.10.2. Бомбезин.

Джерелянки (зокрема, червоночеревна *Bombina bombina* та жовточеревна *Bombina orientalis*) належать до ряду безхвостих земноводних. Їхня отрута містить буфотенін і буфотенідин, поліпептид бомбезин (рис. 83), гемолітичний білок та, можливо, інші сполуки.

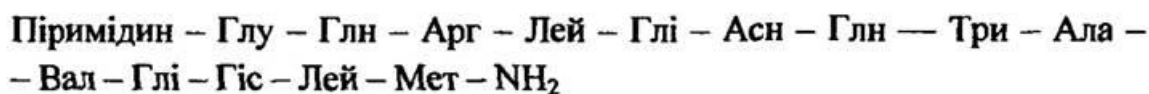


Рис. 83. Амінокислотна послідовність токсину бомбезину.

Отрута джерелянок викликає еритропенію, зниження концентрації гемоглобіну, сильну стимулюючу дію на секрецію гастрона.

**5.10.3. Епібатидін.** Продукентом епібатидину є древолаз *Eripedobates tricolor* – ендемік Еквадору (рис. 84).

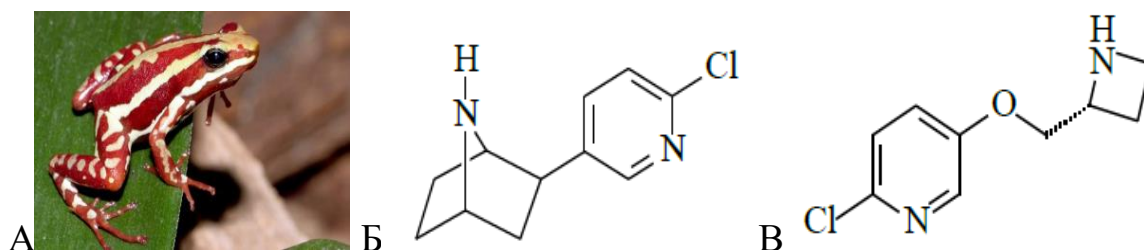


Рис. 84. *Eripedobates tricolor* А), епібатидін Б) та синтетичний аналог – тебаніциклин В).

Природний (+)-енантіомер Епібатидін з ED<sub>50</sub> близько 1.5 мкг/кг при внутрішньоочеревинному введенні був приблизно в 2 рази активніше (-)-енантіомер. Анальгетична активність епібатидину блокувалася нікотинним антагоністом мекаміламином. Отрути риб. дослідивши близько 500 аналогів епібатидину, в 1998 р. знайшли речовину, що не поступається за силою епібатидину, але позбавлене його токсичних властивостей. Це препарат АВТ-594 (тебаніциклін, ебаніциклин і який є сильним синтетичним нікотинним (не опіюїдним) анальгетиком.

**5.11. Отрути амфібій.** До складу отрути хвостатої земноводної плямистої саламандри (*Salamandra*) входять стероїдні алкалоїди: самандарин (рис. 85), самандарон, циклонеосаламандарон та ін., а також серотонін, гемолітичні білки.

#### 5.11.1. Самандарин.

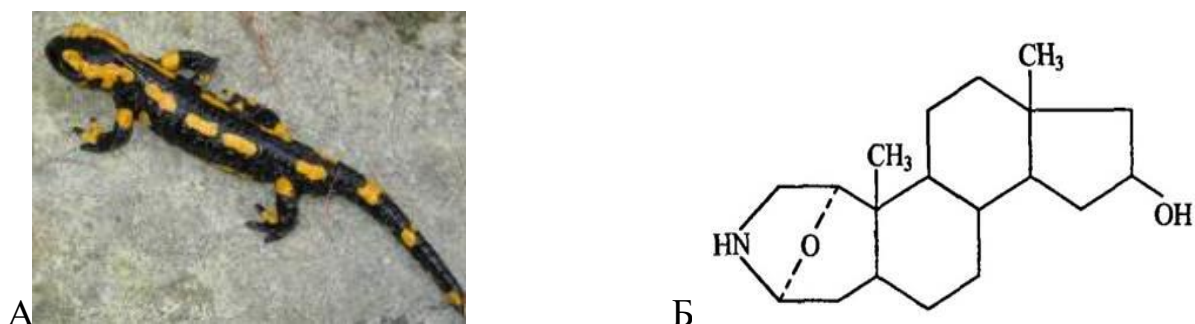


Рис. 85. Зовнішній вигляд саламандри А) та структура самандарину Б).

Отрута саламандри здатна всмоктуватися через неушкоджені слизові покриви. Вона має нейротоксичну, серцево-судинну, бактерицидну та фунгіцидну дію.

Летальні дози (в мг/кг) самандарина при підшкірному введенні становлять для жаби 19, миші – 3.4, кролика – 1. Як вже згадувалося, тримання в неволі рептилій (дендробатид), використовуваних колумбійськими індіанцями для приготування отруєних стріл, призводить до

втрати ними токсичних виділень. Однак саламандри, що вирощені в неволі, залишаються отруйними.

Отруєння отрутою саламандр викликає розвиток характерних симптомів: занепокоєння, появи епілептиформних судом, мідріазу. Під час розвитку судомного нападу в ЕЕГ реєструється характерна пік-хвильова активність. Під дією отрути тварин прогресивно слабшають рефлекси аж до повного зникнення. Дихання стає слабким, спостерігаються серцева аритмія. Судоми – один з найбільш типових симптомів отруєння самандарином – тривають протягом кількох хвилин і після невеликої перерви.

Для цілої отрути *Synanceia horrida* характерна гіалуронідазна активність. Очищена гіалуронідаза не володіє летальною і геморагічною активністю, є фактором, що забезпечує поширення по організму активних компонентів отрути. Гіалуронідаза складається з 477 амінокислотних залишків, N-термінальна послідовність амінокислотних залишків очищеної гіалуронідази має вигляд:

**APSXDEGNKKADNLLVKKIN -.**

Рис. 86. Амінокислотна послідовність токсину саламандри

Отрута *Synanceia horrida* має гемолітичну активність і здатна викликати набряки. Системне введення отрути викликає гіпотензію і брадикардію. Можливо, що серцево-судинні ефекти отрути реалізуються через адренорецептори і M-холінорецептори. Отрута здатна викликати частковий або повний параліч кінцівок, а також зупинку дихання.

### **5.11.2. Стонустоксин.**

З отрути *Synanceia horrida* виділено токсичний фактор, названий стонустоксином (stonustoxin, SNTX – National University of Singapore), має Мг 150 кДа. Електрофорезом на SDS-поліакриламідному гелі показано, що SNTX складається з двох субодиниць:  $\alpha$  (Мг 71 кДа) і  $\beta$  (Мг 79 кДа). Токсичність ( $DL_{50}$ ) SNTX для мишей при внутрішньовенному введенні складає 0.017 мкг/г, що в 22 рази токсичніше екстракту цілої отрути (0.374 мкг/г, або 374 мкг / кг) за іншими даними, для цілої отрути *Synanceia horrida* отримано значення токсичності для мишей при внутрішньовенному введенні, що дорівнює 180 мкг / кг.

Амінокислотна послідовність N-кінця  $\beta$ -субодиниці (перші 39 амінокислотних залишків) виглядає наступним чином:

**PSDILVVAALGXPFITLGMLYDAXNDKLIPIGFTLV (E)DXVI –**

Рис. 87. Амінокислотна послідовність стонустоксину.

Стонустоксин володіє широким спектром біологічної активності: викликає гемоліз, збільшення судинної проникності, агрегацію тромбоцитів, розвиток набряків, ендотелій-залежну вазорелаксацію і призводить до летального результату. Водночас стонустоксин позбавлений фосфоліпазної А<sub>2</sub>, гіалуронідазної і протеїназної активності. Нейротоксична дія

стонустоксину проявляється в блокуванні нервово-м'язової передачі. Крім того, стонустоксин здатний утворювати пори в мембрані еритроцитів діаметром 3.2 нм.

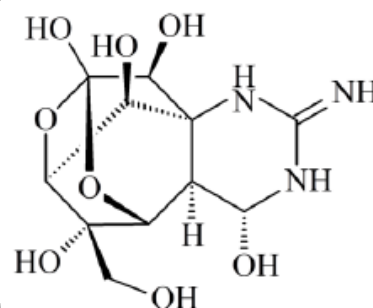
## 5.12. Отрути риб (Pisces).

### 5.12.1. Тетродоксин.

Тетродотоксин – сильна небілкова отрута природного походження, нейропаралітичної дії. Велика кількість тетродотоксину міститься в рибах із заgonу чотирьохзубоподібні (Tetraodontiformes).



А



Б

Рис. 88. Фугу (бурий скелезуб, *Takifugu rubripes*) А) та структурна формула тетродоксину Б).

Деякі хімічні властивості гідроксильної групи в молекулі тетродоксину описано на стор. 14 даного посібника.

Безбарвні кристали, що добре розчинні у діетиловий етері, етанолі та поганорозчинні у воді.

Токсичність сильно залежить від рН середовища: в лужному середовищі втрачає токсичні властивості.

Перші симптоми отруєння з'являються в інтервалі від кількох хвилин до 3 год після прийому фугу в їжу. У гострих випадках смерть може наступити протягом першої години, але зазвичай між 4 і 6 ч. Спочатку отруєний відчуває дивне поколювання і оніміння мови і губ, яке може поширюватися і на тіло. Потім хворі починають скаржитися на головний біль, біль в животі і руках. Хода стає хиткою, з'являється блювота, причому при її відсутності прогноз несприятливий. Незабаром після блювоти розвивається атаксія, хворий прагне лягти. Спостерігаються ступор, афазія. Дихання утруднене, артеріальний тиск зазвичай знижений.

В даний час в медицині тетродотоксин практично не використовується через сильну отруйність (більш безпечним для життя і здоров'я блокаторів натрієвих каналів є новокаїн та інші місцеві анестетики).

З ікри *Stichaeus grigorjewi* виділений токсичний ліпопротеїн, названий диногунеліном (рис. 89). Його  $DL_{50}$  для мишей становить 25 мг/кг.



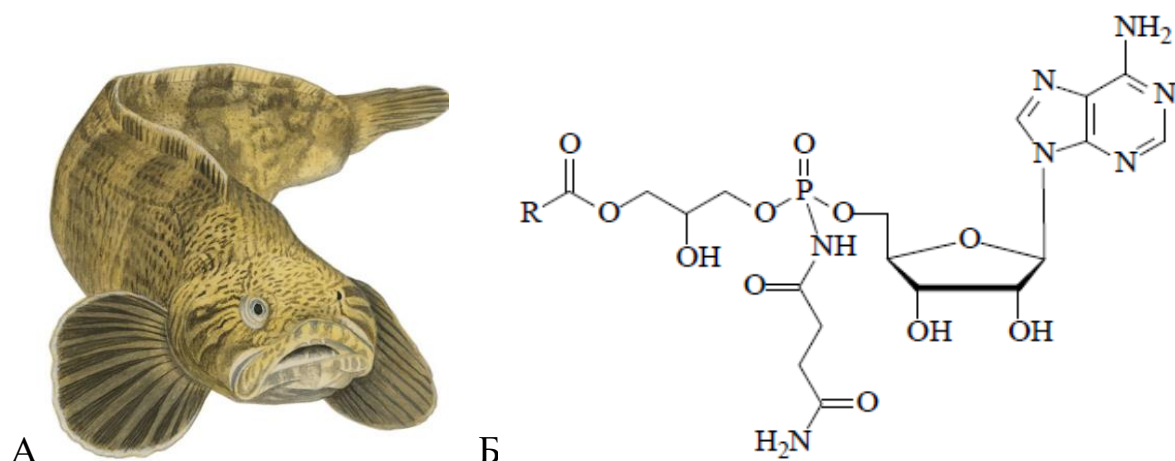


Рис. 89. Зовнішній вигляд *Stichaeus grigorjewi* А) та структура діногунеліну Б).

Деякі хімічні властивості первинної аміно-групи в молекулі діногунеліну описано на стор. 13 даного посібника.

Деякі хімічні властивості амідної групи в молекулі діногунеліну описано на стор. 15 даного посібника.

Деякі хімічні властивості гідроксильної групи в молекулі діногунеліну описано на стор. 14 даного посібника.

**5.12.2. Пахутоксин.** Із шкіри кузовка *Ostracion meleagris* (*Ostraciontidae*) виділений пахутоксин (від паху – місцева назва риби на Гаваях), або острацітоксін. Зазвичай для отримання токсину рибу поміщають в дистильовану воду, з якої його екстрагують 1-бутанолом. Після хроматографічного очищення вихід пахутоксину становить 60 мг (на дорослу рибу). Його структурна формула приведена на рис. 90.

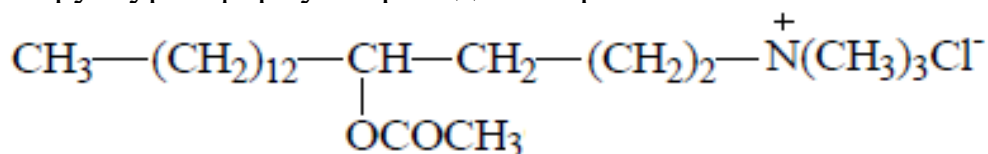


Рис. 90. Структурна формула пахутоксину.

Пахутоксин має сильну гемолітичну та іхтіотоксичну дію. У риб, уражених цим токсином, порушується зяброве дихання, координація рухів. Крім того, пахутоксин викликає зниження чутливості щупалець анемон і медуз, а також гальмує фертилізацію яєць морського їжака. Останнім часом створено синтетичний пахутоксин.

## 5.13. Отрути птахів (*Aves*)

### 5.13.1. Батрахотоксин.

Батрахотоксин – органічна речовина, сильний отрута небілкової природи з групи стероїдних алкалоїдів. Міститься в шкірних залозах деяких видів жаб-древотазів з роду листолазів (*Phylllobates*); порівняно недавно речовини з групи батрахотоксинів були виявлені у птахів Нової Гвінеї з роду дроздових мухоловок (*Pitohui*) і у синьоголової іфрити (*Ifrita kowaldi*), які

отримують цю отруту при поїданні жуків *Choresine pulchra*; у самих птахів до цієї отрути виробився імунітет.

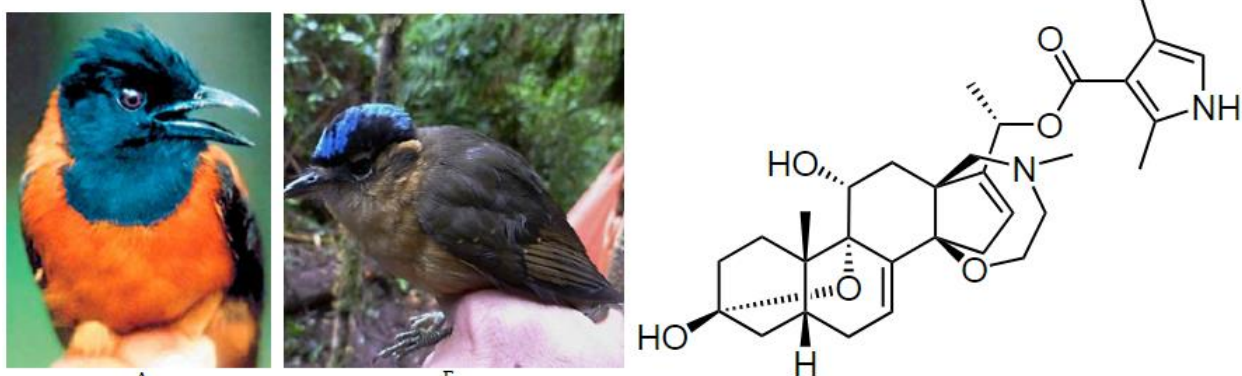


Рис. 91. Вторинно-отруйні птахи, що містять батрахотоксин.

А – двоколірний пітоху (*Pitohui dichrous*), Б – синеголова іфрита Ковальді (*Ifrita kowaldi*) та структурна формула батрахотоксину

Отрута має стероїдну структуру з кількома замісниками та являє собою етер батрахотоксину А з 2,4-диметилпірол-3-карбонової кислоти; батрахотоксин є дериватом стероїду прегніну.

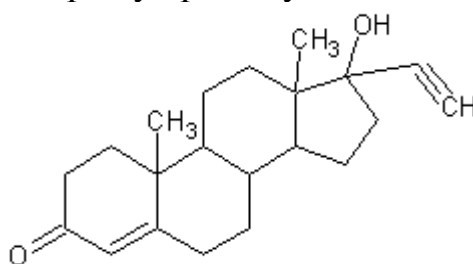


Рис. 92. Структурна формула прегніну.

Кристалічна речовина, розчинна в полярних органічних розчинниках, нерозчинне у воді. Розкладається в сільнолужних середовищах. ЛД<sub>50</sub> – 0,002 мг/кг (миші, підшкірно), летальний результат через 8 хвилин. Поки що єдиним антидотом при отруєнні батрахотоксином є тетродотоксин.

Якщо прогнозувати небезпечність ризику масових отруєнь різними видами біологічних отрут з позиції медицини катастроф, то їх можна розмістити у такий ряд по зменшенню величини ризику: мікробні токсини > мікотоксини > альготоксини > токсини вищих грибів > токсини тварин > токсини рослин.



## Список використаних джерел та літератури

1. Бондар В.С. та ін. Токсикологічна хімія. – Харків: НФАУ, 2002. – 159 с.
2. Гелашвили Д.Б., Крылов В.Н., Романова Е.Б. Зоотоксикология: биоэкологические и биомедицинские аспекты. Учебное пособие: Нижний Новгород: Изд-во ННГУ, 2015. – 770 с.
3. Даниленко В.С., Максимов Ю.М., Сопіна І. Л. Отрути тваринного походження як джерело одержання лікарських препаратів. – Ліки. – 1995. – № 6. – С. 99-106.
4. Орлов Б.Н. Яды змей (токсикологические, биохимические и патофизиологические аспекты) / Б.Н. Орлов, И.А. Вальцева. – Ташкент: Медицина, 1977. – 252 с.
5. Орлов Б.Н., Гелашвили Д.Б. Зоотоксикология (ядовитые животные и их яды): Учеб, пособие для студентов вузов по спец. «Биология». – М.: Высш. шк., 1985. – 280 с.
6. Орлов Б.Н., Гелашвили Д.Б., Ибрагимов А.К. Ядовитые животные и растения СССР. – М.: Высшая школа, 1990. – 272 с.
7. Панасенко О.І., Каплаушенко А.Г., Самура Б.А., Кучер М.М. Загальна характеристика токсичних речовин, діагностика і лікування за гострих отруєнь. – Київ, 2012. – 394 с.
8. Романюк С.І., Колибо Д.В., Комісаренко С.В. Білкові бактеріальні екзотоксини // Позур В. К., Колибо Д. В., Борисов В.А. Структура і біологічна активність бактеріальних біополімерів. – К.: Київський університет, 2003. – 305 с.
9. Сачкова М.Ю. Двудоменные токсины ядов пауков: Дис. ... канд. хим. наук: 02.00.10 / М.Ю. Сачкова. – Москва, 2014. – 116 с.
10. Султанов, М.Н. Укусы ядовитых животных / М.Н. Султанов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1977. – 192 с.
11. Супотницький М. В. Бактеріальні токсини. Их природа, механізми дії, можливості конструювання гібридних і модифікованих токсинів // БІОпрепарати. Профілактика, діагностика, лікування. 2011. №1 (41). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnye-toksiny-ih-priroda-mehanizmy-deystviya-vozmozhnosti-konstruirovaniya-gibridnyh-i-b-modifitsirovannyh-toksinov> (дата звернення: 25.08.2019).
12. Фролова Г.М. Иммуноферментный метод обнаружения микробного продукта палитоксина / Г.М. Фролова, Т.А. Кузнецова, В.В. Михайлов и др. // Биоорг. хим. – 2000. – Т. 26. – С. 315–320.
13. Храпак В.В. Природно-географічна та соціальна обумовленість ризику уражень отрутами біологічного походження / В.В. Храпак // Современные проблемы токсикологии. – 1999. – №2 – С. 4-13.

## ДОДАТОК

### 1. Головні функціональні групи у IUPAC номенклатурі та їх позначення за порядком зменшення старшинства

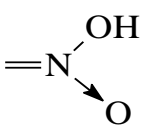
Клас сполук	Загальна формула	Функціональна група	позначення	
			у префіксі	у суфіксі
Катіони	$R_3O^+, R_3S^+, R_4N^+$	$\equiv O^+, \equiv S^+, =N^+=$	-оніо*-	-оній*
Карбонові кислоти	$R-C \begin{matrix} \nearrow O \\ \searrow OH \end{matrix}$	$\begin{matrix} O \\    \\ -C \\   \\ OH \\ \\ ** \\ O \\    \\ -(C) \\   \\ OH \end{matrix}$	Карбокси —	карбонова к-та,  -ова к-та
Сульфонові кислоти	$R-SO_2-OH$	$-SO_2-OH$	Сульфо-	-сульфонова к-та
Солі кислот	$R-C \begin{matrix} \nearrow O \\ \searrow OM \end{matrix}$	$\begin{matrix} O \\    \\ -C \\   \\ OM \\ \\ O \\    \\ -(C) \\   \\ OM \end{matrix}$	—  —	метал... карбоксилат  метал...оат
Естери (складні ефіри)	$R^1-C \begin{matrix} \nearrow O \\ \searrow OH \end{matrix}$	$\begin{matrix} O \\    \\ -C \\   \\ OR \end{matrix}$	R-окси- карбоніл-	R...карбоксилат R...оат
Галогенангідриди	$R-C \begin{matrix} \nearrow O \\ \searrow Hal \end{matrix}$	$\begin{matrix} O \\    \\ -C \\   \\ Hal \\ \\ O \\    \\ -(C) \\   \\ Hal \end{matrix}$	Галоформіл-  —	-карбоніл-галогенід  -оїлгалогенід

Аміди	$\text{R}-\text{C}\begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{O} \\ // \\ -\text{C} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ $\begin{matrix} \text{O} \\ // \\ -(\text{C}) \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$	Карбамоїл-  -	-карбоксамід  -амід
Нітрили	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$	$-\text{C}\equiv\text{N},$ $-(\text{C})\equiv\text{N}$	Ціано-  -	-карбонітрил  -нітрил
Альдегіди	$\text{R}-\text{C}\begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{H} \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{O} \\ // \\ -\text{C} \\ \text{H} \end{matrix}$ $\begin{matrix} \text{O} \\ // \\ -(\text{C}) \\ \text{H} \end{matrix}$	Форміл-  Оксо-	-карбальдегід  -аль
Кетони	$\begin{matrix} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{R} \end{matrix}$	$\begin{matrix} \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagup \end{matrix}$	Оксо-	-он
Спирти	$\text{R}-\text{OH}$	$-\text{OH}$	Гідрокси-	-ол
Феноли	$\text{Ar}-\text{OH}$	$-\text{OH}$	Гідрокси-	-ол
Тіоли (тіоспирти)	$\text{R}-\text{SH}$	$-\text{SH}$	Меркапто-	-тіол
Гідро- перокси	$\text{R}-\text{OOH}$	$-\text{OOH}$	Гідро-перокси-	-
Аміни	$\text{R}-\text{NH}_2$	$-\text{NH}_2$	Аміно-	-аміни
Іміни	$\text{R}-\text{CH}=\text{NH}$	$=\text{NH}$	Іміно-	-імін

\*Перед закінченням вказується природа катіону: оксонію- або -оксоній, сульфонію- або -сульфоній, амонію- або -амоній.

\*\*Атом Карбону, що в дужках, при нумерації входить до головного карбонового скелета.

2. Другорядні групи у IUPAC номенклатурі, які вказуються лише в префіксі

<b>Група</b>	Префікс	Група	Префікс
-Br	Бromo-	=N <sub>2</sub>	Діазo-
-Cl	Хлорo-	-N <sub>3</sub>	Азидo-
-ClO	Хлорозил-	-NO	Нітрозo-
-ClO <sub>2</sub>	Хлорил-	-NO <sub>2</sub>	Нітро-
-F	Флуорo-		<i>аци</i> -Нітро
-I	Йодo-	-OR	R-окси-
-IO	Йодозил-	-SR	R-тіo-
-IO <sub>2</sub>	Йодил-	-OOR	R-діокси- (R-перокси-)

### Химическая природа зоотоксинов

Таксон	Небелковые		Белковые	
	изо- в гетероциклические	алифатические	олиго- в полипептиды	ферменты
1	2	3	4	5
Тип Динофлагеллаты (Dinoflagellata)	+			
Тип Губки (Porifera)	+	+	+	
Тип Стрекающие (Cnidaria)				
Класс Гидрозои (Hydrozoa)		+	+	+
Класс Сцифонидные медузы (Scyphozoa)		+	+	+
Класс Коралловые полипы (Anthozoa)	+	+	+	+
Тип Немертны (Nemertini)				
Подкласс Невооруженные (Aporia)			+	
Подкласс Вооруженные (Eporia)	+			
Тип Кольчатые черви (Annelida)				
Класс Многощетинковые (Polychaeta)	+	+	+	+
Тип Членистоногие (Arthropoda)				
Класс Ракообразные (Crustacea)		+	+	+
Класс Паукообразные (Arachnida)		+	+	+
Класс Многоножки (Myriapoda)	+	+	+	+
Класс Насекомые (Insecta)	+	+	+	+
Тип Моллюски (Mollusca)				
Класс Брюхоногие (Gastropoda)	+	+	+	+
Класс Двустворчатые (Bivalvia)	+			
Класс Головоногие (Cephalopoda)	+		+	+
Тип Иглокожие (Echinodermata)				
Класс Морские звезды (Asterozoa)	+			
Класс Морские ежи (Echinozoa)	+		+	
Класс Голотурии (Holothurozoa)	+			
Тип Хордовые (Chordata)				
Группа Круглоротые (Cyclostomata)			+	
Класс Хрящевые рыбы (Chondrichthyes)			+	
Класс Костные рыбы (Osteichthyes)	+	+	+	+
Класс Амфибии (Amphibia)	+	+	+	+
Класс Рептилии (Reptilia)		+	+	+
Класс Птицы (Aves)	+			
Класс Млекопитающие (Mammalia)			+	

## Іменний покажчик

Абсолютна смертельна доза (ЛД <sub>100</sub> ).....	11	Глікозиди.....	48
Агатоксин.....	91	Гліцин.....	17, 18
Адамкевича реакція.....	21	Глутамін.....	17, 18
АДФ.....	32	Грам-позитивні бактерії.....	39
Аземіюпсин.....	73	Грам-негативні бактерії.....	40
Азосполучення.....	20	Дімедрол.....	75
Аконітин.....	53	Дезоксиніваленол.....	59
Акрилілхоліл.....	88	Денатурація білків.....	16
Аланін.....	17, 18	Дендролазин.....	100
Алкалоїди.....	48	Динофлагеляти.....	79
Алкілування.....	13	Дифтерія.....	30
Амідна група хімічні властивості.....	13	Дифтерійний токсин.....	26, 31
Амінокислоти.....	15	Драгендорфа реактив.....	44, 51, 53, 58
Анальгін.....	94	Діногунелін.....	107
Анатоксини.....	25	Екзотоксини.....	23, 24, 26
Аспарагін.....	17, 18	Ендотоксини.....	23, 24, 40
Аргінін.....	17, 18	Ерабутоксин.....	73
Аргіюпін.....	89	Ерліха реакція.....	20
Аспірин.....	93	Естерифікація.....	14, 46, 81
Атропін.....	56	Ефірні масла.....	49
Афлатоксини.....	60, 61	Загальноосаджувальні реактиви.....	13
Ацетил хлорид.....	13	Зеараленон.....	59, 65
Ацилювання.....	13, 14	Зміїні отрути.....	69
Банкол.....	86	Ізатинова реакція.....	21
Батрахотоксин.....	108	Ізоелектрична точка.....	16
Беладона звичайна.....	56	Ізолейцин.....	18
Бензоїл хлорид.....	50	Ізонігрільна проба.....	13
Бенсультап.....	86	Інсектотоксин.....	94
Білки.....	16	Епібатидін.....	104
Біуретова реакція.....	18	Іридомірмецин.....	100
Болиголов п'ятнистий.....	57	Ітраконазол.....	68
Бомбезин.....	104	Кадаверин.....	93
Борець кlobучковий.....	53	Каломель.....	22
ботулінічний нейротоксин.....	29	Кальцію глюконат.....	99
Ботулотоксин.....	38	Кантаридин.....	100, 101
Брадикінін.....	90	Кардіотоксин.....	70
Буфотенін.....	103	Кобротоксин.....	70
Бушарда реактив.....	51	Комплексоутворення.....	14, 53
Вагнера реакція.....	14	Коніїн.....	57
Валін.....	17, 18	Копрін.....	45
Ванілін.....	52	Ксантопротеїнова реакція.....	19
Вторинна структура білка.....	16	Ксенобіотики.....	22
ГАМК.....	88	Лактони.....	49
Геміастерлін.....	82	Лейцин.....	17, 18
Гемотоксини.....	71	Лізін.....	17, 18
Гідроксамова проба.....	15	Ліпополісахарид.....	40
Гіромігрин.....	47	Майера реактив.....	44, 53, 56
Гістамін.....	103	Максимальна терпима доза (ЛД <sub>0</sub> ).....	11
Гістидин.....	17, 18	Маргатоксин.....	97
Глікоалкалоїди.....	49	Мастопаран.....	102

Мезотоксини.....	23	Рицин.....	54
Мелігін.....	100	Рицина звичайна.....	55
Метил-8-гідроксихінолін-2- карбоксилат.....	100	Робустоксин.....	91
Метіонін.....	17, 18, 19, 96	Рубратоксин.....	65
Мікотоксини.....	59	Сакагучі реакція.....	21
Міллона реакція.....	20	Сакситоксин.....	79
Мінімальна смертельна доза (ЛД <sub>min</sub> )...	11	Самандарин.....	105
Мурексин.....	86	Сарафотоксин.....	74
Мускарин.....	43	Сенеціолхолін.....	88
Мухомор червоний.....	43	Серин.....	17, 18
Навколишнє середовище.....	11	Середньолетальний ефект.....	11
Натрійдіуретичий пептид.....	71	Середня ефективна доза (ЕД <sub>50</sub> ).....	11
Нейротоксини.....	69, 71, 95	Середня смертельна доза (ЛД <sub>50</sub> ).....	11
Нереістоксин.....	85	Серенсена реакція.....	21
Нікотин.....	49	Серотонін.....	85
Нінгідрінова проба.....	19	Смертельна доза «ЛД» (LD або DL).....	11
Новокаїн.....	99	Смертельна концентрація (ЛК).....	11
Норадреналін.....	94	Спермідин.....	93
Озоноліз.....	15	Спермін.....	93
Основи Шіффа.....	13, 47	Спиртова група.....	14
Отрути.....	10	Стафілококові ентеротоксини.....	36
Отрути амфібій.....	105	Стеригматоцистин.....	61, 63
Отрути земноводних.....	103	Стифнінова кислота.....	51
Отрути кишковопорожнинних.....	84	Стонустоксин.....	106
Отрути лускокрилих або метелики....	102	Суберитин.....	80
Отрути моллюсків.....	86	Сулема.....	22, 51
Отрути павукоподібних.....	88	Супрастін.....	75
Отрути птахів ( <i>Aves</i> ).....	108	Тайпоксин.....	70
Отрути риб ( <i>Pisces</i> ).....	106	Т-2 токсин.....	59
Отрути черв'яків.....	85	Тіоніл хлорид.....	46
Оцтовий ангідрид.....	13, 58	Тіосультап.....	86
Палітоксин.....	82	Тіоциклам.....	86
Парацетамол.....	93	Тетанотоксин.....	29
Патулін.....	59, 66	Тетродоксин.....	106
Пахутоксин.....	107	Тирозин.....	17, 18, 20
Паулі реакція.....	20	Токсин FTX-3.3.....	90
Педерин.....	101	Токсини.....	10
Первинна структура білка.....	16	Токсичність.....	10
Підгостра інтоксикація.....	11	Толенса реактив.....	50
Пікринова кислота.....	44, 51, 56	Токсоальбуміни.....	49
Піпольфен.....	75	Третинна структура білка.....	16
Піроглутамінова кислота.....	18	Триптофан.....	17, 18, 20, 21, 80
Плісеневі гриби.....	60	Тютюн культурний.....	49
Поліметиновий барвник.....	52	Фіготоксини.....	48
Правець.....	28	Фенілаланін.....	17, 19
Преднізолон.....	99	Фоля реакція.....	19
Прегнін.....	108	Хадітоксин.....	81
Пролін.....	17, 18, 21	Харібдотоксин.....	96
Промедол.....	99	Хлорна платина.....	57
Протоксин.....	32	Хлоротоксин.....	98
Путресцин.....	93	Холерний токсин.....	33
		Хронічна інтоксикація.....	11

Цвіттер-іон.....	15
Цистеїн.....	17, 18
Цитотоксини.....	23
Цитреовіридин.....	65
Четвертинна структура білка.....	16
Шигелотоксин.....	40