



УДК 57

Александр Михайлович Захаров и его работы по ядовитому аппарату и ядам некоторых ядовитых змей

ЧЕРЛИН

Зоопарк СПб, cherlin51@mail.ru

Владимир

Александрович
Ключевые слова:

*

Аннотация:

В статье даны краткие биографические сведения об очень талантливом ученом-герпетологе Александре Михайловиче Захарове, а также описаны общие результаты его работ по структуре и функции ядовитых желез некоторых ядовитых змей и их ядов. В своих исследованиях он получил результаты, принципиально отличающиеся от общепринятой концепции 30-х – 70-х годов XX века. В то время считалось, что яды гадюковых змей (разные гадюки, гюрзы, эфы и др.) почти полностью гемотоксичны, а яды аспидовых (кобры) – нейротоксичны. Но А. М. Захаров выяснил, что яды всех групп змей «настроены» на поражение центральной нервной системы и содержат три группы веществ: гемотоксины, нейротоксины и нетоксичную компоненту – гиалуронидазу. Каждая из этих групп веществ вырабатывается самостоятельной частью ядовитых желез и имеет свое особое действие. Нейротоксины действуют на центральную нервную систему (в основном, на дыхательный центр), но они подвергаются разрушению защитными свойствами крови и не проходят через гематоэнцефалический барьер. Гиалуронидаза, соединяясь с нейротоксинами, обладает важнейшим свойством – «протаскивать» нейротоксины через гематоэнцефалический барьер по нервному руслу, через синапсы (а не по кровеносным и лимфатическим сосудам) прямо в орган-мишень – в центр дыхания центральной нервной системы. Основная функция гемотоксинов – не убивать жертву, а защищать нейротоксины и гиалуронидазу от разрушающего действия ее крови.

© 2013 Петрозаводский государственный университет

Рецензент: В. А. Илюха

Получена: 16 декабря 2013 года

Опубликована: 22 января 2014 года

Материалы

Александр Михайлович Захаров родился 8 февраля 1937 года в Москве. В годы войны семья оказалась в эвакуации в г. Свердловске. Позже Захаровы переехали в г. Кутаиси, где Александр Михайлович окончил среднюю школу. В 1955 г. он поступил на кафедру зоологии позвоночных биолого-почвенного факультета Ленинградского государственного университета. Окончил ЛГУ в 1961 г. и уехал работать по распределению в г. Ташкент, в Институт зоологии и паразитологии, в лабораторию герпетологии, которая базировалась в Ташкентском зоопарке. Там он встретился со своей будущей

женой Натальей Земляновой. В 1965 г. Александр Михайлович поступил в аспирантуру на кафедре цитологии и гистологии ЛГУ, занимался исследованием ядовитой железы у змей. В 1968 г. он успешно защитил диссертацию и еще несколько лет работал в Ташкенте. Затем он переехал в г. Ленинград, работал в лаборатории медицинской генетики, а затем – в научно-исследовательской лаборатории Педиатрического института. Однако Александр Михайлович не оставлял надежды вернуться к герпетологии, и в 90-е годы ему представилась такая возможность: он несколько лет работал в герпетологической лаборатории ОАО «Биопрепарат».

Справедливо говорят, что талантливый человек талантлив во многом. У Александра Михайловича Захарова был удивительный дар видеть суть вещей, нетривиальный, нестандартный взгляд на разные явления в природе, науке, искусстве и окружающей действительности – взгляд, на который не влияли общественное мнение, общепринятые каноны, стереотипы и традиции. Кроме того, он писал замечательные стихи, прекрасно рисовал, играл на гитаре и пел, был честен и порядочен, всегда был душой любой компании. К сожалению, житейские невзгоды тех лет тяжело сказались на его здоровье, и 31 августа 1998 года он трагически погиб.

Я говорю о нем в такой превосходной степени, потому что достаточно хорошо его знал (мы вместе работали и ездили в экспедиции), потому что он был и остается моим близким другом, которого я любил и люблю, несмотря на то, что его уже давно нет рядом. И поэтому я считаю своим долгом написать эту статью. Это – дань памяти талантливому ученому и другу.

В 1965 году вышла первая работа Александра Михайловича Захарова по структуре и функциям ядовитого аппарата гадюковых змей. В дальнейшем он опубликовал еще несколько работ (Захаров, 1966а, 1966б, 1968, 1971, 1977), но они до сих пор остаются малоизвестными и почти не востребованными, особенно медиками.

В 30-70-е годы XX века изучению ядов ядовитых змей уделялось большое внимание. Связано это было частично с активным освоением и развитием Средней Азии как потенциально очень перспективного региона, частично – с тем, что большое количество людей, приезжавших туда на работу, подвергались серьезной опасности быть укушенными ядовитыми змеями, количество которых там было просто огромным. Частично этот интерес оказался связан и с серьезным научным потенциалом, который оказался по ряду причин задействован в этих исследованиях. В то время работала целая плеяда блестящих ученых-зоологов (О. П. Богданов, С. А. Чернов, И. Д. Яковлева, С. А. Саид-Алиев, Ч. Атаев и др.); маршруты их экспедиций покрывали все территории среднеазиатских пустынь, степей и гор. В полевых условиях были получены неоценимые данные по экологии ядовитых животных. Паразитологи и токсикологи (Е. И. Павловский, П. П. Перфильев, З. С. Баркаган, С. В. Пигулевский, М. Н. Султанов, Ф. Ф. Талызин, Б. Н. Орлов, И. А. Вальцева и др.) в биохимических, медицинских и пр. исследованиях получали материалы по токсикологии ядов, медицинским аспектам их действия и оказания помощи при укусах ядовитых животных. На эту тему было опубликовано несколько книг-сводок (Павловский, 1942, 1950; Талызин, 1963, 1970; Пигулевский, 1966, 1975; Баркаган, Перфильев, 1967; Талызин, 1970; Бердыева, 1974; Орлов, Вальцева, 1977; Султанов, 1977; Орлов, Гелашвили, 1985; и др.).

В результате исследований сложилась общепринятая к тому времени картина, описывающая токсическое действие ядов ядовитых змей. Все исследования проводились в лабораториях с использованием стандартно высушенного (для длительной консервации) и затем разведенного яда различных гадюковых (нескольких видов гадюк, гюрз, эф и др.) и аспидовых змей (среднеазиатских кобр).

После введения сухого яда гадюковых змей мыши живут обычно более 1 часа. При вскрытии погибшего животного виден мощный кровоподтек в месте введения яда; паренхиматозные органы отекают и сильно увеличены, на поверхности легких, печени, диафрагмы – очаги мелких и крупных кровоизлияний; сосуды головного мозга расширены, поверхность больших полушарий и мозжечка – в точечных кровоизлияниях. Налицо яркая картина отравления ядом, имеющим отчетливое поражающее действие на кровеносные сосуды, ткани и т. п.

А. М. Захаров провел подробное гистохимическое изучение строения ядовитых желез разных змей. Он выяснил, что у гадюковых ядовитая железа по морфологическому типу – простая: имеет два концевых отдела и один выводной проток. Секрет заднего отдела состоит из токсических элементов двух типов: нейротоксинов и гемотоксинов. Гиалуронидаза секрета переднего отдела является проводником нейротоксинов через гематоэнцефалический барьер. При попадании яда в кровь гемотоксины служат «охранением» проводника и нейротоксинов от антител крови. При высушивании яд гадюк теряет гиалуронидазную активность, а с ней и нейротоксичность, т. к. нейротоксины не проходят

сквозь гематоэнцефалический барьер. Поэтому сухой яд гадюк действует как гемотоксический яд, а свежий – и как нейротоксический, и как гемотоксический.

Эта ситуация хорошо иллюстрируется наблюдениями над живыми змеями. Если в террариум к голодной гюрзе кидают мышь, то иногда можно видеть такую картину: змея молниеносно бьет мышь зубами еще в полете, а на пол террариума часто падает уже трупик мыши. Таким образом, с момента введения яда прямо из зубов змеи до смерти укушенной мыши в данном случае проходят всего доли секунды (а не десятки минут и часы, как при введении разведенного сухого яда)! Если эту мышь сразу вскрыть, то никаких мощных кровоизлияний ни в месте укуса, ни в других местах, ни отеков во внутренних органах мы не обнаружим. Будет только точечное кровоизлияние в центре дыхания в головном мозге. Теперь такие различия в действии разведенного сухого и нативного ядов становятся понятными. При укусе выработанные в задней части ядовитой железы нейротоксины и гемотоксины проходят сквозь проток в передней части железы и смешиваются с гиалуронидазой передней части железы. В результате гиалуронидаза вместе с нейротоксинами пробивает гематоэнцефалический барьер и прямо по нервному руслу (не по кровеносным или лимфатическим сосудам!), сквозь синапсы проникают к точке-мишени – к дыхательному центру.

Высушенный яд кобры при введении вызывает мощное нейротоксическое действие, в нем почти нет гемотоксинов.

У гадюк передний отдел ядовитой железы составляет по объему примерно 1/100, а у кобр – 1/3. В связи с этим у кобр большое количество гиалуронидазы. Хотя у них и почти нет гемотоксинов, защищающих нейротоксины, но большое количество нейротоксинов в сумме с большим количеством гиалуронидазы («жидкости-проводника») способствуют тому, что хоть какая-то часть нейротоксина доходит все-таки до мозга, несмотря на то, что в этом ядовитом «коктейле» почти нет «защитных» гемотоксинов.

Именно поэтому, видимо, у гадюковых и аспидовых змей имеются серьезные различия в челюстном аппарате. У гадюковых достаточно совершенное строение ядовитых зубов (в виде иголок от шприца) и есть специальные мышцы, позволяющие «выжимать» железы, т. е. при укусе они могут, как из шприца, молниеносно ввести в рану порцию яда. Поэтому и челюсти у них слабые. У кобр же «ядовитые» зубы короткие и снабжены только бороздками для стока яда на их передней поверхности. Кроме того, у ядовитых желез кобр нет специальных мышц. Их железы находятся под жевательными мышцами, и для того чтобы выдавить из железы много яда, змеи вынуждены вцепляться в жертву, удерживать ее и делать жевательные движения, чтобы ввести в ранку как можно больше нейротоксинов с гиалуронидазой. Поэтому у кобр мощные челюсти.

Работы А. М. Захарова показали, что основным, «целевым» действующим началом в ядах и кобр, и гадюковых змей, являются именно нейротоксины. Только они подвержены разрушению со стороны антител крови жертвы. И у змей тогда проявляются два пути преодоления этого препятствия. Первый путь – экстенсивный, за счет увеличения количества нейротоксина и жидкости-проводника, а также за счет усиления челюстного аппарата для упрощения введения этого большого количества яда в рану (аспидовые). Второй путь – интенсивный, за счет совершенствования аппарата введения яда и выработки защиты для нейротоксина в виде гемотоксинов (гадюковые).

Хочется обратить внимание на то, что в работах А. М. Захарова применен принципиально другой, непривычный для биохимиков подход к изучению ядовитого аппарата и ядов змей. Биохимики, получив яд и понимая, что он состоит из многих компонентов, ставили перед собой вполне химическую задачу: разделить яд на составные компоненты и изучить их действия по отдельности. Разделение они производят различными способами фракционирования, т. е. чисто химически, «механически». В результате они выделили из змеиного яда множество различных фракций, очистили ряд ферментов, часть из которых получили применения в разных областях человеческой деятельности (в медицине, в генной инженерии и т. п.). А. М. Захаров же подошел к проблеме скорее как зоолог с биохимическим образованием. Он изначально, используя гистологию, разделил яд по **функциональному** признаку на отдельные группы веществ. Главное, он понял, что имеет дело с целостной функциональной системой, состоящей из многих компонентов, но которая должна представлять собой единый механизм, предназначенный для вполне определенной работы. Его исследования это блестяще доказали!

К сожалению, медики до сих пор практически не учитывают работы А. М. Захарова в своей работе. А это очень жалко, поскольку понимание механизма действия ядов змей указывает, в частности, на более адекватные методы оказания первой помощи при укусах ядовитых змей и на более правильные способы лечения отравлений.

До сих пор не исполнявшаяся, к сожалению, мечта Александра Михайловича Захарова – чтобы на

основе описанного им функционального устройства ядов змей и выделенной в результате его работ жидкости-проводника появилась возможность «протаскивать» высокомолекулярные лекарственные вещества напрямую в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер. Это мог бы быть принципиально новый и чрезвычайно важный класс лекарственных препаратов...

Александр Михайлович ушел слишком рано и не смог свою мечту воплотить в жизнь. Но может быть, еще не все потеряно?

Библиография

Баркаган З. С., Перфильев П. П. Ядовитые змеи и их яды. Барнаул, 1967. 36 с.

Бердыева Л. Т. Змеиные яды, их токсическое действие и меры оказания первой помощи при укусах змей. Ашхабад: Ылым, 1974. 35 с.

Захаров А. М. Гистохимическое изучение полисахаридов в ядовитой железе змей семейства гадюковых // Материалы конф. студентов и аспирантов морфол. кафедр и лабораторий ленинг. вузов и науч.-иссл. ин-тов. Л., 1965.

Захаров А. М. Строение и функционирование ядовитой железы у среднеазиатских змей сем. гадюковых // Вопр. герпетологии и токсикологии змеиных ядов. Ташкент: Наука, 1966а. С. 43–46.

Захаров А. М. Гистохимическое изучение полисахаридов в ядовитых железах гадюковых // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1966б. № 10. С. 118–122.

Захаров А. М. Исследование секреторной функции ядовитой железы гадюк методом гистоавторадиографии // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1968. № 11. С. 75–77.

Захаров А. М. Гистохимическое исследование полисахаридов в ядовитой железе гадюк // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1971. № 2. С. 85–88.

Захаров А. М. Ядовитый аппарат и действие яда гадюк и кобр // Вопр. герпетологии. Л.: Наука. 1977. С. 92–93.

Орлов Б. Н., Вальцева И. А. Яды змей (токсикологические, биохимические и патофизиологические аспекты). Ташкент: Медицина, 1977. 252 с.

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

Павловский Е. Н. Ядовитые животные Средней Азии и Ирана. Ташкент, 1942. 115 с.

Павловский Е. Н. Ядовитые животные Средней Азии. Сталинабад: Изд-во ТФ АН СССР, 1950. 109 с.

Пигулевский С. В. Ядовитые животные. Токсикология позвоночных. Л., 1966. 388 с.

Пигулевский С. В. Ядовитые животные. Токсикология беспозвоночных. Л., 1975. 375 с.

Султанов М. И. Укусы ядовитых животных. 2-е изд. М.: Медицина, 1977. 192 с.

Талызин Ф. Ф. Змеи. М.: Изд-во АН СССР, 1963. 110 с.

Талызин Ф. Ф. Ядовитые животные суши и моря. М., 1970. 96 с.

Alexander Mikhailovich Zakharov and his works on the venom apparatus and venoms of some poisonous snakes

**CHERLIN
Vladimir**

Zoological garden, Saint-Petersburg, cherlin51@mail.ru

Keywords:

*

Summary:

The article gives brief biographical information about a very talented herpetologist Alexander M. Zakharov, and describes the general results of his works on the structure and function of venom glands of some poisonous snakes and their venoms. In his studies, he got the results, which are fundamentally different from the conventional concept of 30s - 70s of the XX century. Unfortunately, among physicians this concept has not changed up today. At that time it was thought that the poisons of Viperidae snakes are almost completely hemotoxic, and poisons of Elapidae (cobra) are almost neurotoxic. But A.M.Zaharov found out, that poisons of both types of snakes (Viperidae and Elapidae) include three groups of substances: hemotoxins, neurotoxins and non-toxic component - hyaluronidase. Each of these groups of substances is produced by independent part of venom glands and has its own special effect. Neurotoxins act on the central nervous system (mainly the respiratory center), but are greatly destroyed by means of the blood antigen properties and cannot pass through the hematoencephalic barrier. Hyaluronidase, connecting with neurotoxins, has an important property - to "smuggle" neurotoxins through the hematoencephalic barrier exactly into the target organ - the respiratory center in the central nervous system. In this case, neurotoxin enters the respiratory center not through the blood and lymph vessels, but directly through the nerve channel, through synapsis. The main function of hemotoxins is not to kill the victim, but to protect neurotoxins and hyaluronidase from the destructive activity of the victim's blood. Therefore, the target of the poisons of Viperidae and Elapidae snakes is the central nervous system of victims, but Elapidae has almost no hemotoxins. That's why their striking effect can be achieved only by a strong increase in the amount of neurotoxins and hyaluronidase. Hemotoxins of Viperidae venoms permits to reduce the amount of main active ingredient - neurotoxin with hyaluronidase. In the 30 - 70 years of the twentieth century, researches were carried out mainly on dried and then diluted in saline poisons. But A.M.Zaharov showed that when drying, the hyaluronidase loses its activity, as well as neurotoxins. Therefore, dried, and then diluted viper venoms when injected to experimental animals, showed only hemotoxic activity, that differs greatly from the action of native poisons, demonstrating also strong neurotoxic effects.