

DOSIS FACIT VENENUM¹

Аляутдин Р.Н., Романов Б.К.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме: В статье представлена история изучения стрельных ядов, применявшихся в Азии, Африке и Южной Америке. Активные ингредиенты этих ядов активно использовались и продолжают использоваться в традиционной и официальной медицине. Методологический путь создания лекарственных веществ на основе стрельных ядов во многом определил тенденции становления современной фармакологии.

Ключевые слова: стрельный яд, анчар, аконит, строфант, кураре, тетродотоксин, тубокурарин, сукцинилхолин.

DOSIS FACIT VENENUM

Alyautdin R.N., Romanov B.K.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary: The article presents the history of the exploration of arrow poisons, used in Asia, Africa and South America. The active ingredients of these poisons were widely used and continue to apply currently in traditional and official medicine. Methodology for development of new drugs based on arrow poisons has determined tendencies of drug design in modern pharmacology.

Key words: arrow poison, oro, aconite, strophanthus, tetrodotoxin, curare, tubocurarine, succinylcholine.

История стрельных ядов уходит в далекое прошлое. Одним из первых письменных свидетельств их использования является «Одиссея» Гомера [1].

Также и там побывал Одиссей на своем быстром судне;

Яда, смертельного людям, искал он, чтоб мог им намазать

Медные стрелы свои.

Существуют свидетельства применения такого оружия практически во всех регионах мира. Не удалось найти упоминания об использовании стрельного яда лишь в Австралии и Новой Зеландии.

Легендарным, неоднократно описанным в литературе стрельным ядом является млечный сок дерева анчар. Известно использование этого

¹ Доза определяет яд (Парацельс)



Рис. 1. Стрелок из духовой трубки на острове Борнео

яда в Юго-Восточной Азии, в частности на острове Борнео, где в основном и встречается это растение.

Свое название Анчар ядовитый (*Antiaris toxicaria*) получил от древнегреческих *αντι* — против, вместо, *δρυς* — острие. Ареол произрастания этого дерева достаточно ограничен, включает преимущественно тропические леса островов Ява и Борнео.

А.С. Пушкин в стихотворении «Анчар» так описал это дерево:

*Яд каплет сквозь его кору,
К полудню растопясь от зною,
И застывает ввечеру
Густой прозрачною смолою...
А царь тем ядом напитал
Свои послушливые стрелы
И с ними гибель разослал
К соседям в чуждые пределы*

Действительно, местные жители применяли млечный сок этого дерева для смазывания острия маленьких стрел, используемых для стрельбы из духовых трубок (рис.1).

Этот вид оружия можно отнести и к боевому («охотники за головами» — ритуал на Борнео, существовавший вплоть до середины XX века), и к охотничьему, так как мясо птиц, пораженных этими стрелами, можно употреблять в пищу [2, 3].

Механизм действия млечного сока анчара является типичным для многих стрельных ядов — аритмогенное действие входящих в его состав сердечных гликозидов.

Анализ состава этого стрельного яда, полученного на основе анчара, показал, что он содержит несколько сердечных гликозидов: антиарины альфа и бета, конваллотоксин, малайозид [4, 5].

Возвращаясь к приведенному выше отрывку из «Одиссеи», необходимо отметить, что, по-видимому, этот эллинский герой имел намерение заполучить в качестве стрельного яда сок морозника черного, также содержащего сердечные гликозиды [4].

Экзотические стрельные яды Западной и Южной Африки (современные Замбия, Намибия, Габон, Малави и ЮАР) также содержали сердечные гликозиды. Это открытие было сделано во время экспедиции Д.Ливингстона сопровождавшим его консулом в Занзибаре Х. Кирком. С зубной щеткой, которая хранилась в сумке для образцов, в рот Кирку попали семена строфанты из местечка Комбе в тогдашней Манганьяне (сейчас Малави). Через минуту он почувствовал сердцебиение (которую можно расценить как экстрасистолию). Х. Кирк подробно описал эту лиану: «растение является древесным альпинистом, растет в лесу, как в долинах, так и на холмах. Мы обнаружили его в разных местах между побере-

жем и центром континента, прежде всего у водопада Виктория на реке Замбези. Стебель несколько дюймов в диаметре, грубый снаружи. Растение поднимается на самые высокие деревья. Цветки бледно-желтые расцветают перед дождями, плоды созревают в июне».

Во время этой экспедиции стало известно, что бушмены используют строфант для приготовления стрельного яда. Доктор Ливингстон писал: «отравленные стрелы состоят из двух частей. Железный шип прочно прикреплен к одному концу небольшой палочки из дерева, десять дюймов или фут длиной, с другой стороны она вставлена в полость тростника. Древесина непосредственно под железным шипом смазывается с ядом. Когда стрелка выстреливается в животных, тростниковая часть либо падает на землю сразу, или очень скоро зацепившись за кусты; но железный шип и отрав-

ленная верхняя часть стрелки остаются в теле» (см. рис. 2, 3).

Ливингстон отмечал, что строфант использовался для охоты, а для боевых действий использовался яд, получаемый из гусениц. Очевидно, это обусловлено тем, что мясо животных, убитых с помощью строфанта, можно было употреблять в пищу. В других областях Африки в качестве стрельного яда применяли убаин или сердечные гликозиды, содержащиеся в некоторых видах бабочек [5].

В 1865 г. российский ученый Е.В. Пеликан впервые доказал кардиотропное действие строфантина. Это открытие не было оценено в должной мере. Лишь спустя 20 лет шотландский фармаколог Т. Фрезер сумел показать кардиотоническое действие экстракта строфанта. В 1872 г. Фрезер выделил из строфанта физиологически активное вещество, названное им строфантинном, и установил его гликозидную природу [6].



Рис. 2. Составленная из трех частей отравленная стрела (Замбия, из личной коллекции Р.Н. Аляутдина)



Рис. 3. Лук и колчан из рога антилопы куду для отравленных стрел (Намибия, из личной коллекции Р.Н. Аляутдина)

Одним из самых древних и в прямом смысле легендарных ядов является аконитин. Получают этот алкалоид из растения *Aconitum napellus* (капюшон монаха) с красивыми характерными синими или фиолетовыми цветами. Растение распространено во многих регионах мира. Аконитин неоднократно упоминается у древнеримского историка Тацита в как средство решения династических проблем. Так, в 50 г. до н.э. Агриппина, жена римского императора Клавдия, отравила его аконитином, чтобы привести к власти своего сына, Нерона (впоследствии Нерон убил свою мать).

Аконитин среди стрельных ядов, имеет наиболее широкий ореол применения – от Аляски до Индии. При этом свидетельства использования аконитина с этой целью в Индии и Китае относятся к периоду более 2000 лет назад. Одним из таких примеров является «Махабхарата», сборник эпических повествований, относящийся к I-му тысячелетию до н.э. [7, 8].

Принеси мне одну из разноцветных стрелок,

*Я держу и опускаю ее в яд,
Пронзенный ею человек будет лежать.*

Известно, что аконитин связывается с натриевыми каналами клеток проводящей системы сердца, увеличивая время их открытого состояния, что приводит к вхождению значительного количества избыточных ионов натрия в цитозоль. Это сопровождается увеличением входа ионов кальция за счет системы обмена $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ и кальциевых каналов L-типа. В результате повышается локальная триггерная активность, что приводит к возникновению сердечных аритмий. Возникающие аритмии носят полиморфный характер и включают практически весь спектр нарушений ритма сердца – преждевременные сокращения желудочков, желудочковая тахикардия, пируэт, фибрилляция желудочков [9].

Диагностика и лечение отравлений аконитином сохраняет актуальность и в

настоящее время. Дело не только в криминальном использовании этого алкалоида. В настоящее время аконитин входит в гомеопатические средства и в состав растительных сборов (особенно в традиционной китайской медицине) как анальгетик при мышечных и суставных болях. Передозировка аконитина безусловно приводит к развитию сердечных аритмий [10]. Для купирования аритмий применяют блокаторы кальциевых каналов и амиодарон. Существует прямой антагонист аконитина, который, однако, не разрешен к применению.

В реальной криминальной драме, разыгравшейся в Японии, супруг решил отравить свою жену аконитином. Для большей надежности он добавил в пищу жене кроме аконитина ядовитую печень рыбы фугу (иглобрюх). Для создания алиби он ушел из дома сразу после еды. Однако по возвращении домой он был арестован полицией, так как жена осталась живой [11]. Дело в том, что тетродотоксин, содержащийся в печени рыбы фугу, блокирует натриевые каналы в активном состоянии, являясь фактически прямым антагонистом аконитина.

В 1555 г. в Лондоне появился перевод книги П. д'Англера «De Orbe Novo» (Новый мир), написанной за 50 лет до этого. В этой книге впервые упоминается об использовании стрельного яда в Южной Америке (хотя легенды о таком яде, «летающая смерть», в Европе существовали с времен путешествия Магеллана).

Колонизация Южной Америки, особенно территорий, включающих бассейны рек Амазонка, Ориноко, Рио-Негру привела к увеличению числа сообщений об отравлениях, вызванных «заряженными» кураре стрелами (рисунок 4).

Врачи советовали в качестве антидота соль, морскую воду, сахар, чеснок или мочу, которые по понятным причинам эффекта не имели.



Рис. 4. Трубка, колчан и стрелы с ядом кураре для охоты (Бразилия, из личной коллекции Р.Н. Аляутдина)

В 1596 г. экспедиция испанских золотоискателей, искавших город Эль Дорадо, впервые назвала стрелный яд «урари» от индейского произношения «uiraeri».

Позже этот яд называли вурара (Brodie, 1811) или вурали (Waterton, 1825). Термин кураре использовался как общий термин для всех видов стрелного яда этого типа [12].

Следующий этап исследования стрелного яда кураре неразрывно связан с именем Бенджамина Броди (Benjamin Brodie), который в 1811 г. показал, что в условиях искусственной вентиляции легких экспериментальные животные не погибают после введения кураре.

Большой вклад в исследование кураре внес Чарльз Ватертон (Charles Waterton), исследователь Южной Америки, который пересек Атлантический океан 9 раз. В то время образцы кураре различались по активности, так как получались из различного растительного сырья. Для того, чтобы получить самую активную субстанцию Ватертон на каноэ в период дождей проплыл более 400 миль в затерявшуюся в джунглях деревушку. Эти образцы кураре были доставлены в Лондон для дальнейших исследований.

Исследование кураре и последующее изучение холинергических

рецепторов и развитие различных групп холиноблокаторов на долгие годы определили методологию научного поиска новых лекарственных средств.

В 1840 г. Клод Бернар исследовал образцы Ватертона и показал, что кураре действует в области нервно-мышечного соединения.

В 1935 г. Гарольд Кинг выделил алкалоид тубокурарин, а с 1942 г. этот препарат стал использоваться в анестезиологии.

Сукцинилхолин (син. — суксаметоний, диацетилхолин) был синтезирован в начале XX века, однако, лишь в 1949 г. Д. Бовэ показал его миорелаксирующие свойства.

Значительный вклад в развитие курареподобных средств был внесен российскими учеными Д.А. Харкевичем и А.П. Сколдиновым, создавшими ряд новых миорелаксантов.

Блестящая идея включения высоколипофильных адамантильных радикалов в молекулу сукцинилхолина привела к изменению механизма действия этого препарата с депляризирующего на антидеполяризующий [13].

К сожалению, эта идея не получила дальнейшего развития. Появившиеся в 1974 г. миорелаксанты стероидной структуры были безопаснее первого поколения курареподобных

добных средств. Они были лишены типичных для этой группы лекарственных веществ гангиоблокирующего и гистаминогенного, а также м-холиноблокирующего действия, и поэтому практически полностью вытеснили тубокурарин и подобные ему миорелаксанты из клинической практики [14]. В настоящее время лишь сукцинилхолин (дителин) представляет курареподобные средства первого поколения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Античные писатели. Словарь." СПб, изд-во "Лань", 1999.
2. Карра В., Bauerb WP, Bernko I. A. Analysis of some Malaysian dart poisons. *J. Ethnopharmacology*. 36 (1992) 51-62.
3. Robinson JA, Ling HW. Blowpipe dart poison from Borneo. *Brit. J. Pharmacol.* (1953),8, 79.
4. Philippe G, Angenot L. Recent developments in the field of arrow and dart poisons. *J. Ethnopharmacology* 100 (2005) 85-91.
5. Fraser TR. On the kombe arrow-poison (*Strophanthus hispidus*, d. C.) of Africa. *J Anat Physiol*. 1872 7(Pt 1):139-55.
6. Bisset NG. Arrow and dart poisons. *J. Ethnopharmacology*, 25 (1989) 1- 41.
7. Bisset NG. Arrow poisons in China. Part ii. Aconitum - botany, chemistry, and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 4 (1981) 247 - 336.
8. Bisset NG. Arrow poisons in south asia. Part 1. Arrow poisons in ancient India. *Journal of Ethnopharmacology*, 12 (1984) 1-24.
9. Yeih DF, Chiang FT, Huang SKS. Successful treatment of aconitine induced life threatening ventricular tachyarrhythmia with amiodarone.// *Heart*. 2000; 84: e8. Цит. по: <http://www.heartjnl.com/cgi/content/full/84/4/e8>.
10. Weijters BJ, Verbunt J, Hoogsteen RF. Visser. Salade malade: malignant ventricular arrhythmias due to an accidental intoxication with *Aconitum napellus*. *Netherlands Heart Journal*, 2008, 16, 96-99.
11. Ono T, Hayashida M, Tezuka A, Hayakawa H, Ohno Y. Antagonistic effect of tetrodotoxin on aconitin-induced cardiac toxicity. *J Nippon Med Sch*. 2013; 80: 350-353.
12. Tyrrell MF, Scurr CF, Davison MH. The curare exhibition. Marking the 25th anniversary of the introduction of the drug into clinical anaesthesia. *Ann R Coll Surg Engl*. 1967 Nov;41(5):424-31.
13. Харкевич ДА, Сколдинов АП, Ибадова ДН. О значении адамантильных радикалов для механизма миопаралитического действия бисчетвертичных аммониевых соединений // *Фармакол. и токсикол.* 1974; 166-171.
14. Alyautdin RN, Buyanov VV, Frisenko VP. On some properties of a new steroid curare-like compound pipercurium bromide. *Arzneimittel-Forschung*, 1980, 30, 355-357.