

**РОЛЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ТОКСИНОВ ЖИВОТНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР)**

Лукша В.В., Астафьева О.В., Юдина Н.С., Кручинин Е.Г., Тюнин М.А., Чепур С.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая д. 4

Резюме. Веномы животных являясь сложным комплексом веществ различной химической природы, представляют собой перспективное сырье для выделения белков, пептидов и низкомолекулярных соединений с разнообразными видами биологической активности. Белковые токсины свойственны «вооруженным» активно-ядовитым животным, таким как змеи, насекомые, паукообразные, медузы и оказывают воздействие в основном при парентеральном введении. Небелковые низкомолекулярные токсины вырабатываются в основном пассивно-ядовитыми животными и животными с «невооруженным» ядовитым аппаратом: амфибиями, некоторыми рыбами, моллюсками. Эффекты действия зоотоксинов на организмы животных и человека схожи. Инъецируемые токсические вещества при укусе или ужалении вызывают в месте воздействия локальную жгучую боль, зуд, отечность, точечные кровоизлияния под кожей, изменение окраски тканей, образование язв, везикул, пустул, струпуев и др. Важной характеристикой зоотоксинов является селективность их действия, т.е. способность повреждать определенные клетки-мишени, не затрагивая другие. В результате эволюции и естественного отбора токсины животных приобрели достаточно широкий спектр фармакологической активности. При этом, потенциал использования зоотоксинов в качестве лекарственных средств полностью не исчерпан. В этой связи исследования фармакологической активности токсинов животного происхождения остаются по-прежнему актуальной задачей.

В представленном обзоре рассмотрены основные низкомолекулярные токсины разных групп позвоночных и беспозвоночных животных. Описаны свойства и токсические эффекты этих компонентов веномов животных и основные направления использования в качестве платформы для разработки лекарственных препаратов.

Ключевые слова: низкомолекулярные зоотоксины; токсины амфибий; токсины рыб; токсины книдарий; токсины насекомых; разработка лекарственных средств

**THE ROLE OF LOW MOLECULAR WEIGHT ANIMAL TOXINS AS A
PLATFORM FOR THE DEVELOPMENT (REVIEW)**

Luksha V.V., Astafyeva O.V., Yudina N.S., Tunin M.A., Chepur S.V.

*State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of Ministry of Defense of the
Russian Federation, 195043, St. Petersburg, Lesoparkovaya St., 4,
Russian Federation*

Abstract. Animal venoms, being a complex of substances of various chemical nature, represent a promising raw material for the isolation of proteins, peptides and low molecular weight compounds with various types of biological activity. Protein toxins are characteristic of “armed” active-venomous animals, such as snakes, insects, arachnids, jellyfish and affect mainly passive-poisonous animals with “unarmed” poisonous apparatus: amphibians, some fish, mollusks. The effects of zootoxins on animals and humans are similar. When bitten or stung, injected toxic substances cause local burning pain, itching, swelling, pinpoint hemorrhage under the skin, discoloration of tissues, formation of ulcers, vesicles, pustules, scabs, etc. An important characteristic of zootoxins is the selective of their action, i.e. the ability to damage certain target cells without affecting others. As a result of evolution and natural selection, animal toxins have acquired a fairly wide range of pharmacological activity. At the same time, the potential for the using of zootoxins as medicines has not been fully exhausted. In this regard, studies of the pharmacological activity of toxins of animal origin remain an urgent task.

The present review considers the main low molecular weight toxins of different groups of vertebrates and invertebrates. The properties and toxic effects of these components of animal venoms and the main directions of use as a platform for the development of drugs are described.

Key words: low molecular weight zootoxins, amphibian toxins, fish toxins, cnidarian toxins, insect toxins, drug discovery

Введение. Токсины широко распространены в живой природе и встречаются практически у всех живых организмов от бактерий до грибов и растений. Многоклеточные животные не являются исключением и в большинстве таксонов встречаются ядовитые виды [1].

Токсины животного происхождения разнообразны по своей химической природе и включают как белковые (белки, пептиды), так и небелковые (алкалоиды, терпеноиды и др.) соединения. Помимо разнообразия структуры, токсины животных обладают разными механизмами поражения мишеней: от специфического связывания с болевыми рецепторами и

ионными каналами до неспецифичной цитотоксичности, вызывающей некроз (рисунок 1) [1, 2].

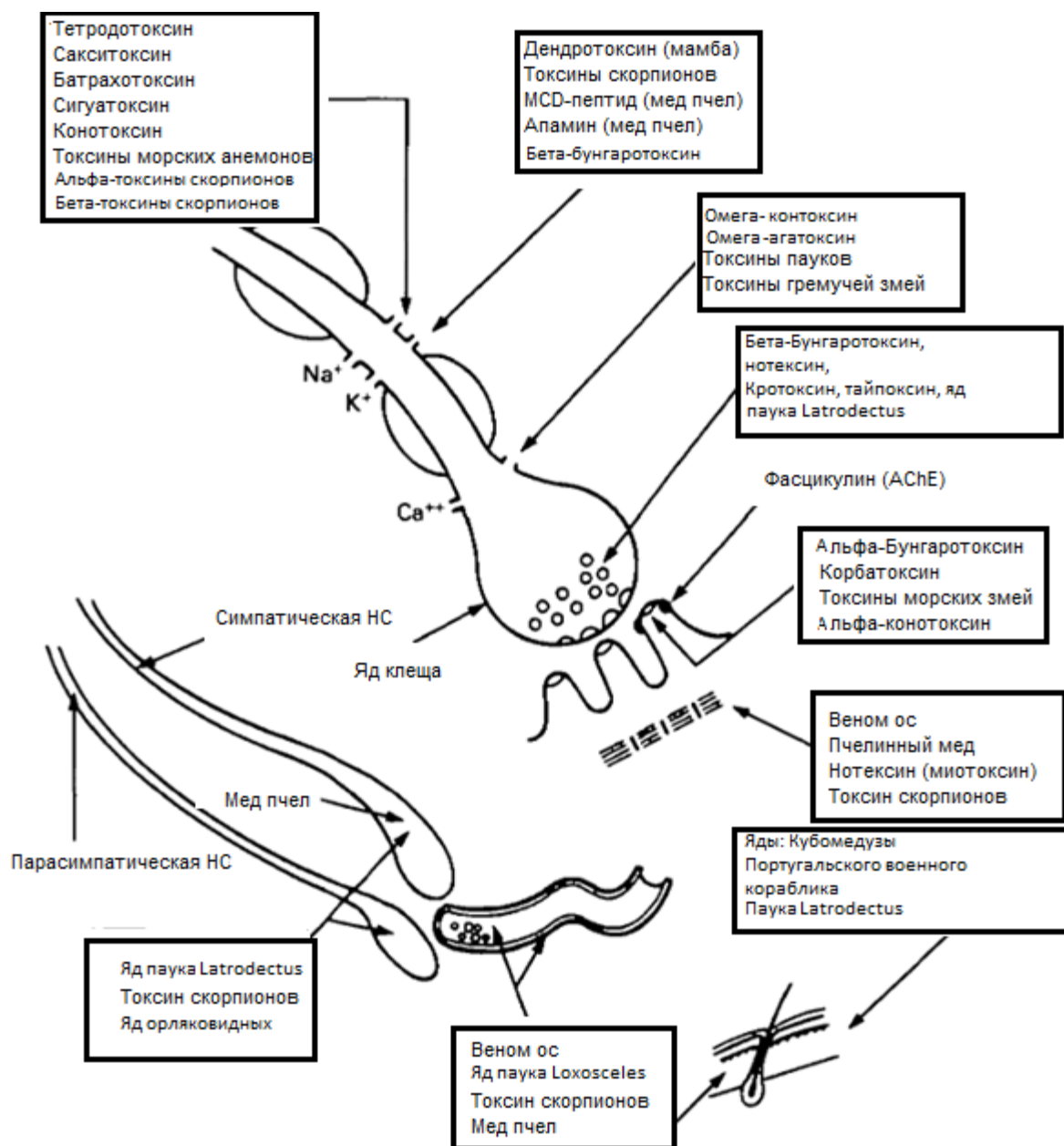


Рисунок 1. Схематичное разнообразие сайтов активности и мишеней токсинов животных [2]

Точечное воздействие токсинов на молекулярные мишени приводит к болевому синдрому, нарушению мышечного сокращения, свертывания крови или работы центральной/периферической нервной системы [1, 2]. Изучение свойств компонентов яда животных представляет интерес для фармацевтической промышленности. В тоже время, из-за сложностей с производством и выводом на рынок лекарственных средств на основе принципиально новых природных компонентов, современный интерес к натуральным токсинам постепенно угасает. Так, по данным за 2020 год среди одобренных FDA (US Food

and Drug Administration) лекарственных средств только 11 препаратов (один на основе яда конуса, два на основе яда ящерицы, два на основе яда пиявки и шесть на основе яда змей) разработаны на основе токсинов животного происхождения [3]. Тем не менее, зоотоксины имеют широкий потенциал для создания компонентов фармацевтических препаратов, и большая часть их разнообразия все еще не описана. Поэтому разработка подходов для применения токсинов животных в терапии представляет актуальную задачу.

В сравнении с белковыми и пептидными токсинами, небелковые компоненты, являясь более стабильными, имеют ряд преимуществ при выделении, очистке и дальнейшем синтезе. Кроме того, недостатком белковых препаратов является необходимость иммобилизации белковой молекулы для увеличения срока функционирования внутри организма человека. Небелковые соединения зачастую не требуют дополнительной модификации, более стабильны при хранении, устойчивы к действию ферментов.

В данном обзоре рассмотрены низкомолекулярные токсины природного происхождения, продуцируемые амфибиями, насекомыми, рыбами, губками и кишечнополостными. Анализ данных об источниках, видах и спектре биологической активности является основой для выбора оптимальных подходов к производству компонентов фармацевтических препаратов на основе низкомолекулярных зоотоксинов, а также дальнейшего их применения в лечебной практике.

1. Токсины позвоночных животных

1.1 Токсины амфибий

Токсины амфибий – в основном низкомолекулярные биологически активные вещества, лишь малая часть которых представлена короткими пептидами или белками. Это связано с тем, что амфибии лишены инструментов для прокалывания покровов и последующей инъекции яда, за исключением некоторых видов саламандр, использующих свои ребра для нанесения ранений хищникам. Быстрое отравление врага для таких животных возможно только при использовании небольших молекул, способных легко проникать через кожный покров.

Многие токсины и ферменты, добываемые из слизи земноводных, нашли применение в медицине с давних времен. Одним из наиболее изученных в качестве источников токсинов является семейство жаб *Bufo* [4], насчитывающее более 600 видов, отнесенные к 50 родам. Эти животные встречаются в самых разных средах обитания от пустынь до тропических лесов. Буфониды выделяют сильнодействующие токсины на поверхность кожи, особенно из околоушных желез, расположенных за глазами. В лабораторных условиях секрет кожных желез амфибий получают с помощью мягкого сжатия, а также с применением слабых электрических разрядов и химических стимуляций [5]. Чансу – высушенный яд кожных желез

жабы *Bufo gargarizans* применяется в традиционной китайской медицине уже более 1000 лет. Главный иммунореактивный компонент чансу, *буфалин* – кардиотонический гликозид (буфадиенолид) (рисунок 2).

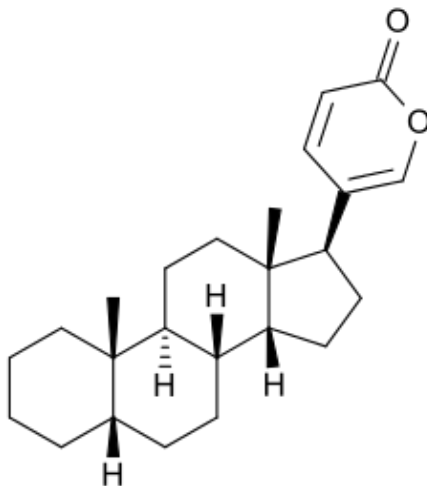


Рисунок 2. Химическая структура буфалина, определяющего общую структуру буфадиенолидов [6]

Буфадиенолиды ингибируют Na^{+} - и K^{+} -зависимые АТФ-азы, подавляя транспорт ионов через мембрану в клетках сердечной мышцы, поэтому относятся к группе сердечных гликозидов [7]. Разнообразие буфадиенолидов достаточно велико – в изученных экстрактах кожи 30 видов родов *Bufo* и *Atelopus* описано 8 семейств сердечных гликозидов, многие из которых выступают не как токсины, а как регуляторы Na^{+} и K^{+} в клетках кожи лягушки [7]. Некоторые буфадиенолиды продемонстрировали противоопухолевую активность в нескольких доклинических испытаниях.

Цинобуфагин и *резибуфогенин* – другие гликозидные компоненты чансу, способны ингибировать рост раковых клеток *in vitro*. Водные растворы этих веществ разрешены Китайской национальной администрацией по контролю продуктов питания и медикаментов (NMPA) для инъекционного лечения онкологий.

В традиционной медицине азиатских и американских племен представители семейства Bufonidae широко используются для лечения кровотечений, укусов ядовитых животных, заболеваний кожи и желудка. Выделенные из кожных и желудочно-кишечных экстрактов некоторых жаб гуанидин-алкалоиды, липофильные алкалоиды, индольные алкалоиды и буфадиенолиды показали противомикробные, протеазоингибирующие и противораковые свойства, но только в исследованиях *in vitro* [8].

В коже эквадорской лягушки *Eripedobatus tricolor* содержится алкалоид *эпибатидин*, который может связываться с несколькими подтипами никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR: $\alpha 7$, $\alpha 4\beta 2$ и нервно-мышечный подтип $\alpha 1\beta 1\delta\gamma$). Антиноцицептивная эффективность эпибатидина примерно в 100 раз мощнее морфина. На его основе был синтезирован ряд искусственных обезболивающих веществ, таких как тебаниклин (АВТ-594), не вызывающий таких мощных токсических эффектов как морфин. К сожалению, из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в настоящее время он не применяется для анальгезии [9].

1.2 Токсины насекомых

Среди беспозвоночных наиболее изучены в качестве источника низкомолекулярных токсинов представители класса Насекомые, которые составляют более трети живых существ на планете. Однако, несмотря на многообразие класса число описанных в наши дни ядовитых насекомых невелико и составляет десятую часть от их реального количества.

Токсины, вырабатываемые насекомыми, как правило, используются для защиты от врага. Так, жуки-нарывники Meloidae продуцируют токсин *кантаридин* (рисунок 3), содержащийся в гемолимфе и способный вызывать гибель клеток, при непосредственном контакте.

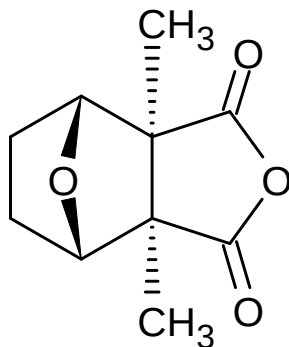


Рисунок 3. Химическая структура кантаридина [10]

Кантаридин обладает кожно-нарывным и афродизирующим действием. При попадании гемолимфы жуков на кожу поражаются устья фолликул с образованием крупных волдырей. Попадание кантаридина в пищеварительный тракт ведёт к быстроразвивающейся интоксикации. При попадании экстракта кантариды на кожу возникает сильнейшее раздражение, боль, жжение, появляются пузыри, как от ожога. Пыль истолчённых кантарид очень сильно раздражает и обжигает дыхательные пути. При попадании внутрь токсин вызывает боли в животе, рвоту, гематурию, острое воспаление почек, развитие почечной недостаточности. Диффузные очаги поражения обнаруживаются в печени и почках.

Наблюдаемые застойные явления в ЦНС обуславливают нарушения условно-рефлекторной деятельности и развитие параличей у человека и экспериментальных животных.

Действие кантаридина в качестве лекарственного препарата обусловлено его раздражающим воздействием на кожные покровы. В фармакологии кантаридин нашел применение при лечении контагиозного моллюска – вирусной дерматологической инфекции [11].

Божьи коровки Coccinellidae вырабатывают яд богатый алколоидами, основной функцией которых является защита от хищников. Основные компоненты венома – *кокцинеллиныны*. Кокцинеллины представляют собой алколоиды, состоящие из трех пиперидиновых колец, которые имеют общий атом азота. Хотя многие из них были выделены и химически охарактеризованы, фармакологические свойства этих соединений практически неизвестны. Используя радиолигандное связывание и функциональные анализы, было исследовано действие нескольких кокцинеллинов на скелетные мышцы и никотиновые ацетилхолиновые рецепторы $\alpha 7$ (nAChR) [12].

Еще один алколоид яда божьих коровок – *адалин* – также является блокатором открытых каналов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) насекомых и млекопитающих, был предложен в качестве компонента препаратов от табачной и наркотической зависимости [13].

1.3 Токсины рыб

Самыми активными из всех известных небелковых токсинов являются токсины рыб. На сегодняшний день насчитывается не менее 2000 тысяч ядовитых рыб, однако компоненты яда охарактеризованы только для 20 из них. Наиболее известный представитель – *тетродотоксин* рыб фугу семейства Tetraodontidae [14], выделенный в 1909 году представляет собой низкомолекулярное соединение массой 379,32 Да, состоящее из гуанидинового мотива связанного с оксигенированным углеводородным скелетом, включающим 5 гидроксильных групп (рисунок 4).

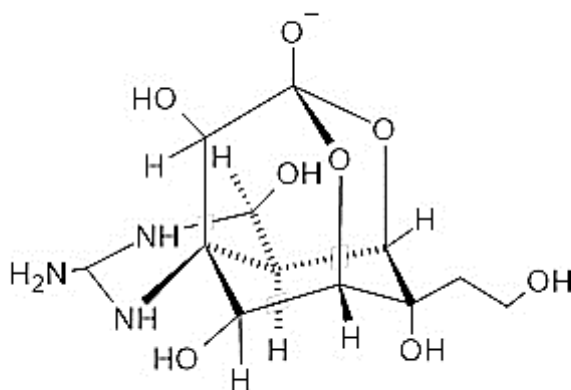


Рисунок 4. Структура тетродотоксина

Продуцентами тетродотоксина являются микроорганизмы, хотя сам токсин обнаружен и у ряда беспозвоночных (например, у голубого кольчатого осьминога) и позвоночных (например, у калифорнийского тритона) животных [15-17]. Предполагается, что тетродотоксин вырабатывается не самими животными, а их симбиотическими бактериями [17]. Сообщалось о различных морских бактериях продуцирующих тетродотоксин. В большинстве исследований предполагаемым источником являются бактерии рода *Vibrio*, *Pseudomonas* [18]. Строго говоря, соединение не является зоотоксином, но к ним его традиционно относят.

Тетродотоксин в сотню раз токсичнее цианистого калия и для него еще не существует антидота. Доза токсина, вызывающая гибель 50 % животных (LD_{50}), составляет 8 мкг/кг при внутривенном и 330 мкг/кг при пероральном введении. Он необратимо связывается с сайтом 1 потенциал-зависимого натриевого канала, практически полностью блокируя поступление Na^+ в нервную клетку. В результате токсин нарушает передачу сигналов в нервной системе и вызывает паралич, с последующей остановкой дыхания, приводящей к смерти [17].

Тетродотоксин использовался в качестве сильного обезболивающего, однако сейчас он заменен на более безопасные аналоги [17]. По-видимому, тетродотоксин не будет использоваться в ближайшем будущем – на данный момент в реестре клинических исследований содержится информация всего о шести проведенных клинических исследованиях [19].

Морские бактерии продуцируют и менее активные токсины, например *калцитоксин* (рисунок 5), выделенный из колоний цианобактерий *Lyngbya majuscula*, а также *сакситоксин* (рисунок 6).

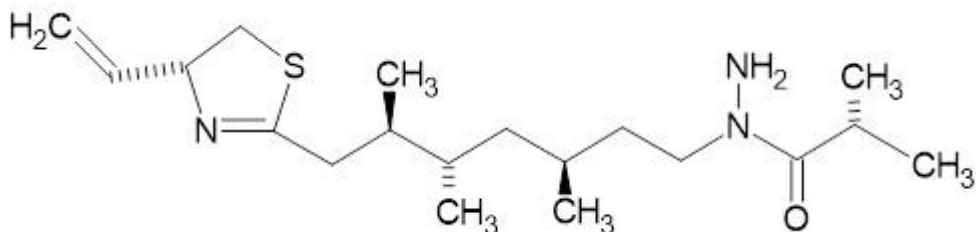


Рисунок 5. Структура калкитоксина [20]

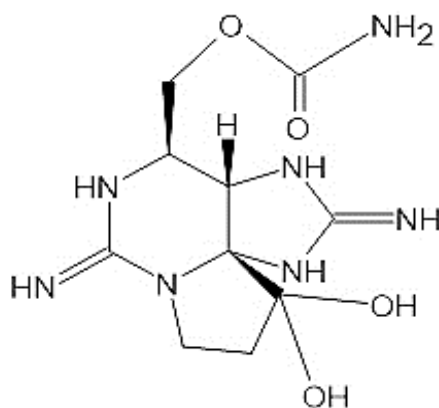


Рисунок 6. Структура сакситоксина [21]

Сакситоксин, получивший свое название от моллюска *Saxidomus giganteus*, а также его менее известные природные аналоги, вызывают паралитическое отравление. Оба токсина, подобно тетродотоксину, ингибируют натриевую проводимость мембран нервных клеток.

Несмотря на структурное разнообразие токсинов, симптомы отравления ядами рыб достаточно типичны. Практически все рыбы вырабатывают токсины при помощи специализированных желез, связанных с иглообразными структурами. Попадание яда в организм происходит при повреждении кожных покровов жертвы. Ключевые симптомы отравления связаны с острой болью и раздражением в районе укола. Системные симптомы связаны с ишемией, спазмами мышц, некрозом, потерей чувствительности, галлюцинациями, тахикардией и нарушениями дыхания. Как правило, поражения токсинами рыб не смертельны и не требуют специфичного лечения. Тем не менее, для многих токсинов рыб на животных моделях показано их влияние на кровеносное давление (как повышение, так и понижение), частоту и силу сердечных сокращений, нервную систему и мускулатуру [17].

2. Токсины морских беспозвоночных

Ядовитые виды встречаются среди морских беспозвоночных разных уровней организации: ядовитые губки, кишечнополостные, черви, моллюски и иглокожие.

Несмотря на то, что разнообразие ядовитых морских беспозвоночных превосходит таковое наземных ядовитых животных, лишь немногие токсины, выделяемые ими, были изучены и получили развитие в виде разработки лекарственных препаратов на их основе [22]. Важно подчеркнуть, что, как и в случае с тетродотоксином, синтез ядов большинства морских беспозвоночных осуществляют их симбиотические микроорганизмы. Поэтому во многих случаях, описываемые токсины могут синтезироваться не в самом организме животного, а в клетках его симбионтов.

2.1 Токсины губок

Губки, одни из простейших многоклеточных животных, характеризуются наличием широкого спектра биологически активных молекул. Благодаря этому они активно используются как в современной фармакологии, так и в традиционной медицине. Например, на территории Российской Федерации широко распространен гомеопатический препарат «Бодяга», полученный из высушенной смеси губок *Euspongia lacustris*, *Ephydatia fluviatilis*, *Spongia fragilis*, и *Carterius stepanowi*. Этот препарат обладает местным раздражающим, противовоспалительным и анальгезирующим действием [23]. Однако, возможно, наблюдаемые биологические эффекты бодяги обусловлены высоким содержанием йода, а не низкомолекулярных токсинов и иных биологически активных веществ [23].

Основные биологически активные компоненты губок – это алкалоиды. Только с 2015 по 2020 год было описано 149 новых алкалоидов губок, представляющих 7 химических групп: индольные, карболиновые, гуанидиновые, бромотирозиновые, пирольные, дитерпеновые и другие [24]. Помимо алкалоидов губки синтезируют и нуклеозиды, терпены, стеролы, циклические пептиды, жирные кислоты, дериваты аминокислот (рисунок 7).

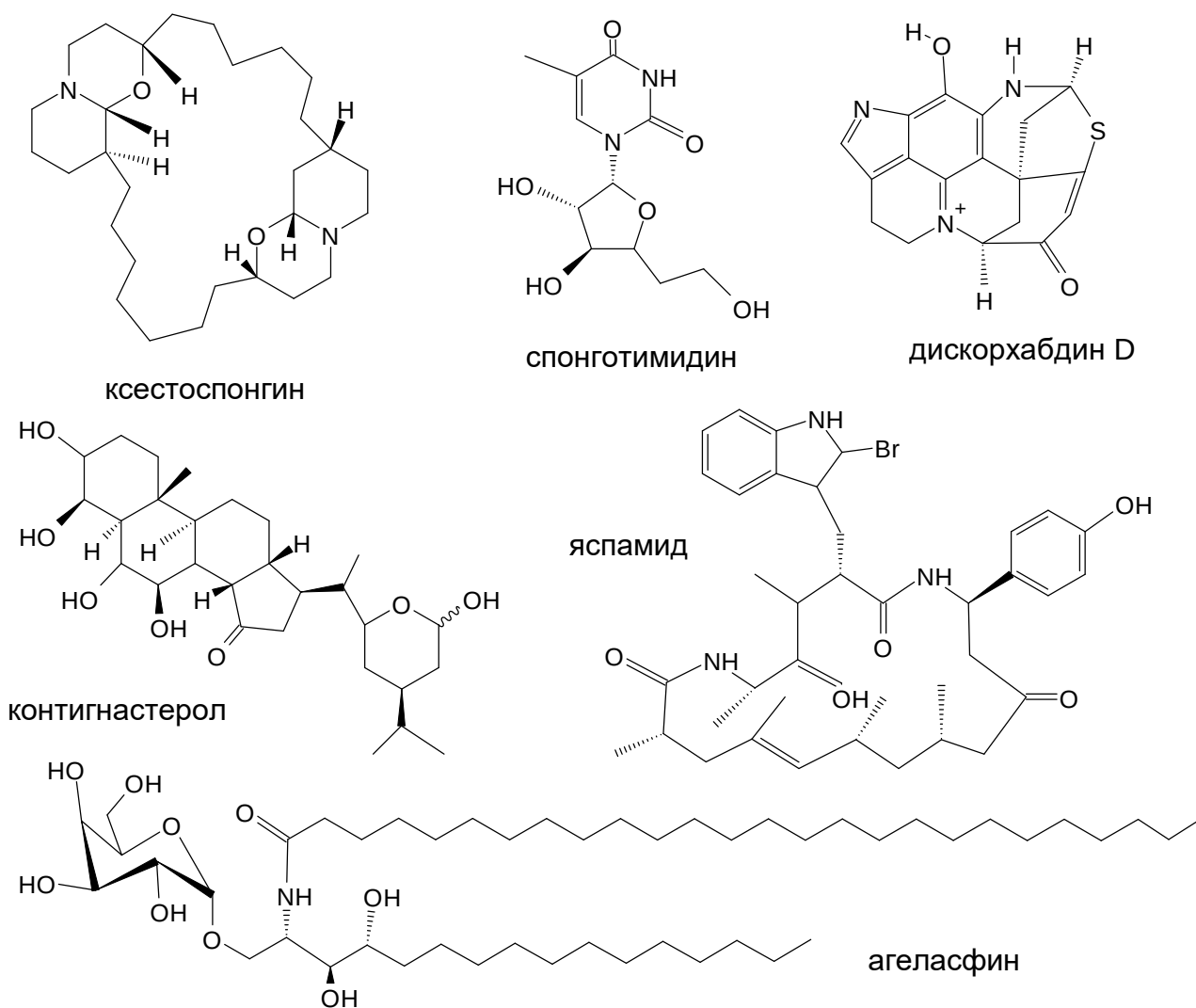


Рисунок 7. Структурное разнообразие соединений, выделенных из губок

Такое разнообразие структур объясняет и широкий спектр биологической активности. Биологически активные соединения Соединения из губок классифицируются как вещества с противовоспалительной, противоопухолевой, иммунодепрессивной или нейросупрессивной, противовирусной, противомаларийной, антибактериальной активностью [24-25]. Тем не менее, в большинстве случаев эксперименты по изучению их свойств проводят на клеточных моделях и лишь единицы из них доходят до экспериментов на животных.

В 1950-х годах губки были одним из ключевых объектов фармакологических исследований. В частности, из *Cryptotethia crypta* были выделены нуклеозиды *спонготимидин* (spongothymidine) и *спонгоуридин* (spongouridine) (рисунок 8), на основе которых были синтезированы используемые до настоящего времени Ara-C – соединение с антиопухолевой активностью (действующее вещество широко применяемого на территории РФ препарата Цитарабин) и Ara-A – соединение с антивирусной активностью. Для данных соединений проведено 1400 и 164 клинических исследований соответственно [25].

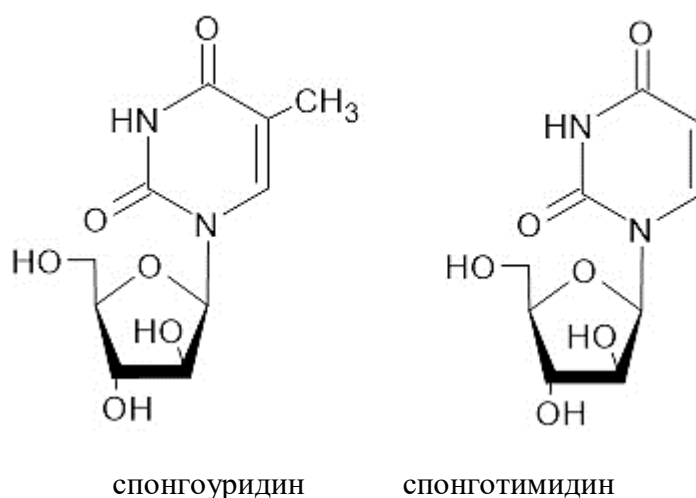


Рисунок 8. Структура спонгоуридина и споготимидина [26]

В период вспышки вирусной инфекции SARS-CoV-2 в качестве препарата для этиологической терапии коронавирусной инфекции в КНР был одобрен препарат Ремдесивир, соединение, относящееся к аналогам нуклеозидов морских губок. Эффективность Ремдесивира была доказана в результате исследований в десяти больницах провинции Хубэй [27]. У пациентов, получавших препарат, наблюдалось клиническое улучшение по сравнению с группой плацебо.

Самое активное в истории исследований противоопухолевое средство, выделенное из морских токсических губок – *спонгистатин* (рисунок 9).

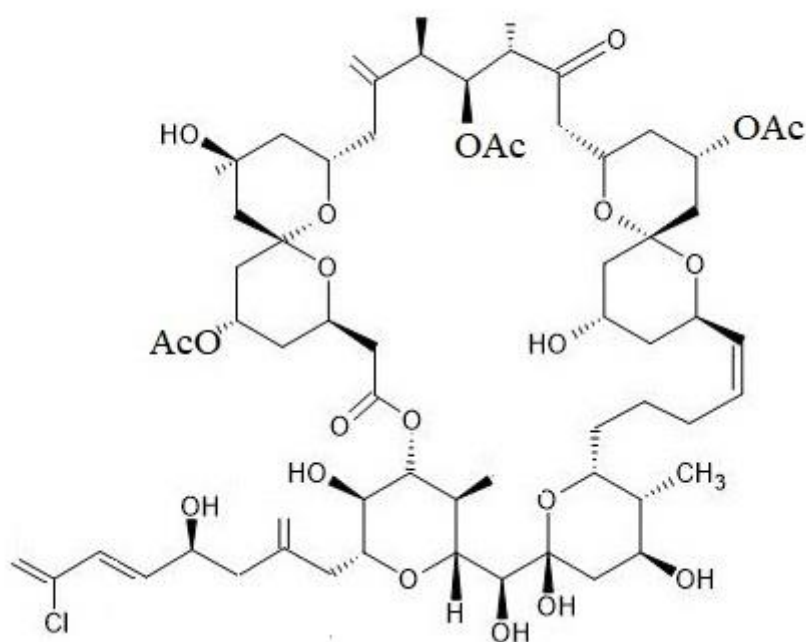


Рисунок 9. Структура спонгистатина [28]

Спонгистатин проявляет сильную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток, однако далее доклинических исследований соединение не дошло вследствие низкой биодоступности. Получение 0,8 мг спонгистатина требует переработки 3 т губок [29].

Галихондрин В – соединение с высокой противоопухолевой активностью, полученное из морской губки *Halicondria okadae* Kadota, представляет собой крупный природный полиэфир макролид (рисунок 10). Правая половина молекулы эффективна против рака, особенно рака молочной железы, устойчивого к таксолу.

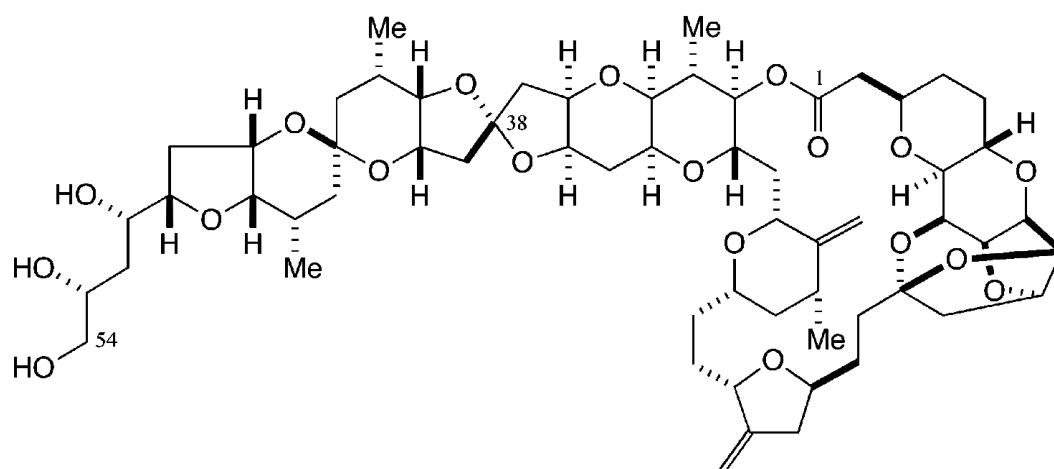


Рисунок 10. Структура галихондрина В [30]

Из губки этого же вида выделена *окадаевая кислота*, ингибирующая протеин фосфатазы. В результате связывания окадаевой кислоты с белками фосфатазы происходит гиперфосфорилирование определенных белков в клетке, снижается контроль над секрецией натрия и проницаемостью клетки для растворенных веществ. Окадаевая кислота обладает нейротоксическим, иммунотоксическим и эмбриотоксическим действием [31].

Не смотря на значительное число выделенных и изученных токсинов морских беспозвоночных, тем не менее, из-за развития методов разработки препаратов моноклональных антител, интерес к малым молекулам, синтезируемым губками, постепенно стихает. Однако исследования по описанию новых соединений и анализу их биологической активности все еще активно ведутся по всему миру [24].

2.2 Токсины книдарий

Стрекающие или книдарии (Cnidaria) – одна из древнейших групп беспозвоночных, включающая кораллы, морские перья, медуз, гидроидов и многие другие жизненные формы в соответствии (рисунок 11).

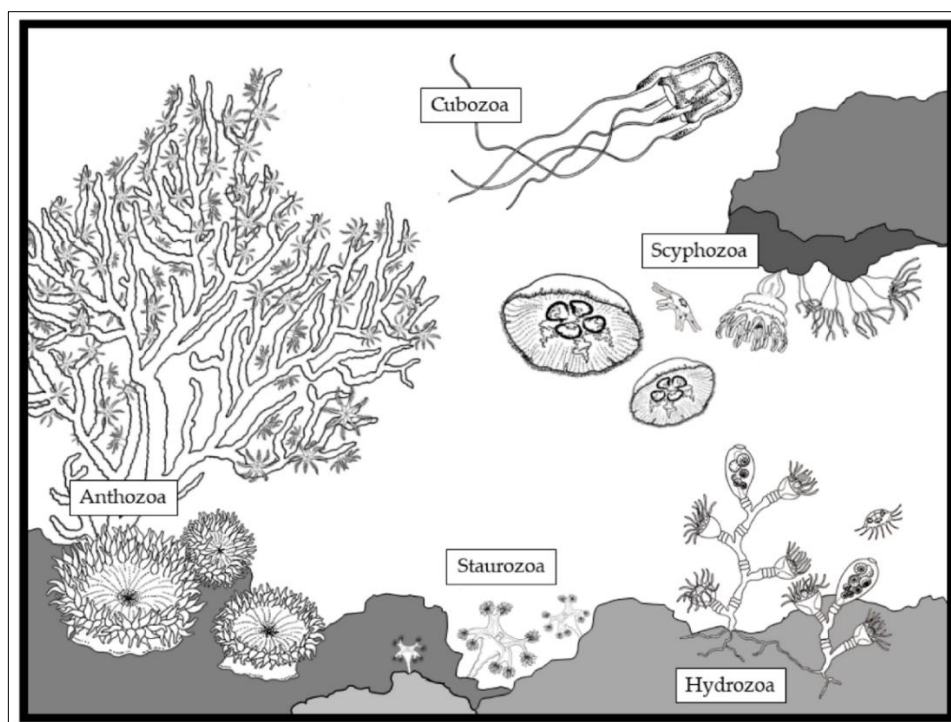


Рисунок 11. Жизненные формы книдарий [30]

Многие медузы ядовиты, в том числе для человека. Считается, что в год медузы жалят не менее 150 млн человек [33].

Состав веномов книдарий точно не известен, но по имеющимся данным включает различные белковые (пептиды, ферменты, ингибиторы протеаз) и небелковые (пурины, четвертичные аммониевые соединения, биогенные амины и бетаины) соединения [34].

Изучены в основном яды представителей трех классов: Anthozoa, Cubozoa и Hydrozoa. В первую очередь это связано с тем, что медузы из последних двух классов вызывают болезненные укусы, которые регулярно приводят к летальным исходам. В воде, в которой гидра подвергалась электрической стимуляции, обнаружено большое количество 5- гидрокситриптамина (5-НТ, серотонин), который вызывает мгновенную боль у хищников и, таким образом, выполняет защитную функцию. Другие компоненты венома могут вызывать расширение сосудов, усиленное серотонином. В гомогенизированных щупальцах морских анемонов *Anemonia viridis* и *Anemonia equina* был обнаружен гистамин, который, как и серотонин, вызывает острую боль и увеличивает проницаемость сосудов.

Из яда морской актинии *Bunodosoma cangicum* выделен бунодозин, *N*- ациламинокислота, обладающий высокой анальгетической активностью за счет активации серотонических рецепторов [35]. Каиссарон (*caissarone*) – четвертичное производное пурина, выделенное из ацетонового экстракта тканей актинии *Bunodosoma caissarum*, обладает высокой антагонистической активностью по отношению к аденозину подвздошной кишки морской свинки, который стимулирует функцию кишечника [36].

Установлено, что токсичные соединения, выделенные из веномов кнедарий, вызывают серьезные последствия для здоровья человека из-за их нейротоксичности, цитотоксичности и повреждения тканей. Однако в ряде работ показано, что их яды могут служить инструментом для изучения клеточной физиологии и источниками фармакологически активных агентов для лечения заболеваний человека. Так, палитоксин – сильнодействующий небелковый токсин, выделенный из отряда Zoantharia рода *Palythoa* и *Zoanthus* и актинии *Radiantus macrodactylus* обладает противораковой активностью в отношении клеток карциномы головы и шеи, асцитной опухоли Эрлиха и клеток лимфоцитарного лейкоза Р-388. Взаимодействие палитоксина с Na^+ , K^+ -АТФазным насосом почти в каждой возбудимой ткани индуцирует пассивную ионную проводимость, которая запускает отток ионов K^+ , приток ионов Na^+ , массивную деполяризацию мембраны и сокращение ткани. В тоже время палитоксин был идентифицирован как промотор опухоли, нарушая регуляцию клеточных сигнальных каскадов [36].

Заключение. Яды животных являются богатыми источниками физиологически активных веществ разного строения. Совместно эти вещества могут вызывать серьезные повреждения, являясь одним из механизмов защиты от хищников, а также обездвиживания жертвы. В результате эволюции и естественного отбора токсины животных приобрели широкий спектр фармакологической активности. Поскольку мишени токсинов связаны с биологическими функциями, причем многие из них играют важную роль в заболеваниях человека, компоненты ядов используются при разработке новых терапевтических препаратов.

Они также применяются в качестве косметических средств, диагностических инструментов и экспериментальных молекул для проверки постулируемых терапевтических задач, пополняя базы данных лекарственных препаратов и их компонентов.

Тем не менее для использования токсинов в качестве лекарственных препаратов необходимы обширные доклинические исследования и клинические испытания. Важно отметить, высокая селективность зоотоксинов по отношению к мишеням делает их чрезвычайно перспективными для разработки эффективных терапевтических препаратов. Следующей ступенью развития фармакологии зоотоксинов становятся исследования новых сконструированных *de novo* молекул с уменьшенными побочными эффектами, которые могут быть получены лишь путем раскрытия механизмов взаимодействия компонентов веномов с их мишенью.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Zhang Y. Why do we study animal toxins? *Dongwuxue Yanjiu*. 2015; 36(4): 183-222.
2. Tambourgi D. Animal venoms/toxins and the complement system. *Mol Immunol*. 2014; 61(2): 153-62.
3. Food and Drug Administration FDA US. Available at: <https://www.fda.gov/>
4. Amphibian Species of the World. Available at: <https://amphibiansoftheworld.amnh.org/Amphibia/Anura/Bufonidae>
5. Xu, X. Lai R. The chemistry and biological activities of peptides from amphibian skin secretions. *Chem. Rev*. 2015; 115(4): 1760-846.
6. Deng L.J., Li Y. Molecular mechanisms of bufadienolides and their novel strategies for cancer treatment. *Eur J Pharmacol*. 2020; 887: 173379
7. Nalbantsoy A. Biological activities of skin and parotoid gland secretions of bufonid toads (*Bufo bufo*, *Bufo verrucosissimus* and *Bufo variabilis*) from Turkey. 2016; 80: 298-303.
8. Rodríguez C. Toxins and pharmacologically active compounds from species of the family Bufonidae (Amphibia, Anura). *Journal of ethnopharmacology*. 2017; 198: 235-254.
9. Bordon K. C. F. From animal poisons and venoms to medicines: achievements, challenges and perspectives in drug discovery. *Frontiers in Pharmacology*. 2020; 11: 1132.
10. Diaz P., Carneiro A., Montes V. A potentially fatal aphrodisiac: cantharidin poisoning. *Acta Med Port*. 2020; 33(4): 284-287.
11. Zawar V., Pawar M., Singh M. An Efficacy of Cantharidin Treatment in Facial Mollusum Contariosum in Yonger Children: A Prospective Interventional Study in 67 Children. *Actas Dermosifiliogr*. 2021; 112(5): 481-483.
12. Leong R.L., Xing H., Braekman J.C. [et al.] Non-competitive inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by ladybird beetle alkaloids. *Neurochem Res*. 2015; 40(10): 2078-2086.
13. Rhichards D.P., Patel R.N., Duce I.R. [et al.] (-)-Adaline from the Adalia genus of ladybirds is a potent antagonist of insect and specific mammalian nicotinic acetylcholine receptors. *Molecules*. 2022; 27(20): 7074.
14. Lorentz M.N., Stokes A.N. Tetrodotoxin. *Curr Biol*. 2016; 26(19): 870-872.
15. Bucciarelli G.M. From poison to promise: the evolution of tetrodotoxin and its potential as a therapeutic. *Toxins (Basel)*. 2021; 13(8): 517.
16. Magarlamov T.Yu., Melnikova D.I. Tetrodotoxin-producing bacteria: detection, distribution and migration of the toxin in aquatic systems. *Toxin in aquatic systems*. 2017; 9(5): 166.
17. Bane V. Tetrodotoxin: Chemistry, toxicity, source, distribution and detection. *Toxins*. 2014; 6(2): 693-755.

18. Defoirdt, T. Quorum – Sensing Systems as targets for antivirulence therapy. *Trends Microbiol.* 2018; 26(4): 313-328.
19. Gonzalez-Cano R., Ruiz-Cantero M.C., Santos-Caballero M. [et al.] Tetrodotoxin, a potential drug for neuropathic and cancer pain relief? *Toxins (Basel)*. 2021; 13(7): 483.
20. Li L., Yang M., Shrestha S.K. [et al.] Kalkitoxin reduced osteoclast formation and resorption and protect against inflammatory bone loss. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(5): 2303.
21. Akbar M.A., Yusof N.Y., Tahir N.I. [et al.] Biosynthesis of saxitoxin in marine dinoflagellates: an omics perspective. *Mar Drugs.* 2020; 18(2): 103.
22. Valachova K., Svik K., Biro C. [et al.] Skin wound healing with composite biomembranes loaded by tiopronin or captopril. *J Biotechnol.* 2020; 310: 49-53.
23. Kiran G.S. Sekar S., Ramasamy P. [et al.] Marine sponge microbial association: towards disclosing unique symbiotic interactions. *Mar Environ Res.* 2018; 140: 169-179.
24. Bian C. Recent advances on marine alkaloids from sponges. *Chemistry & Biodiversity.* 2020; 17(10): 186.
25. Sipkema D. Marine sponges as pharmacy. *Marine biotechnology.* 2005; 7(3): 142.-62.
26. Hamoda A.M., Fayed B., Ashmawy N. S. [et al.] Marine Sponge is a promising natural source of Anti-SARS-CoV-2 Scaffold, *Front. Pharmacol.* 2021; 13(5): 212.
27. Wang, Y., Zhang, D., Du, G. [et al.] Remdesivir in Adults with Severe COVID-19: a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *The Lancet* 395, 2020; 1569-1578
28. Smith A.B., Risatti C.A., Atasoylu O. [et al.] Design, synthesis, and biological evaluation of diminutive forms of (+)-spongistatin 1: lessons learned, *J. Am. Chem. Soc.* 2011; 133(5): 14042-14053.
29. Rothmeier A.S., Schneiders U.M., Weidmann R.M. [et al.] The marine compound spongistatin 1 targets pancreatic tumor progression and metastasis. *Int J Cancer.* 2010; 127(5): 1096-105.
30. Li Y., Zhang R., Yang Y. [et al.], Halichondrin B amide acts as tubulin binding agent to exhibit anti-tumor efficacy in hematologic cancers: *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2020; 19662-19669.
31. Valdiglesias V., M. V. Prego-Faraldo, E. Pasaro, Ocadaic acid: more than a diarrhetic toxin. *Mar Drugs.* 2013; 11(11): 4328-49
32. D'Ambra I., Lauritano C. A Review of Toxins from Cnidaria //Marine Drugs. – 2020. – Т. 18. – №. 10. – С. 507.
33. Nisa S.A., Venu D. Jellyfish venom proteins and their pharmacological potentials: a review. *Int J Biol Macromol.* 2021; 176: 424-436.
34. Jouiaei M., Yanagohara A.A., Madio B. [et al.] Venom systems: A review on cnidaria toxins. *Toxins (Basel)*. 2015; 7(6): 2251–20271

35. Bastos Junior C.L.Q., Bialves T.S., Foguesatto K. The effects of vesicle toxin from the sea anemone *Bunodosoma cangicum* on the behavior of a freshwater shrimp, *Palaemon argentines*, and shore crab, *Neohelice granulata*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2021; 242: 108941
36. Jouiaei M., Yanagohara A.A., Madio B. [et al.] Venom systems: A review on cnidaria toxins. *Toxins (Basel)*. 2015; 7(6): 2251–20271
37. Cheng D., Deng B., Tong Q. [et al.] Proteomic studies of the mechanism of cytotoxicity, induced by palytoxin of HaCaT cells. *Toxins (Basel)*. 2022; 14(4): 269

References

1. Zhang Y. Why do we study animal toxins? *Dongwuxue Yanjiu*. 2015; 36(4): 183-222.
2. Tambourgi D. Animal venoms/toxins and the complement system. *Mol Immunol*. 2014; 61(2): 153-62.
3. Food and Drug Administration FDA US. Available at: <https://www.fda.gov/>
4. Amphibian Species of the World. Available at: <https://amphibiansoftheworld.amnh.org/Amphibia/Anura/Bufonidae>
5. Xu, X. Lai R. The chemistry and biological activities of peptides from amphibian skin secretions. *Chem. Rev*. 2015; 115(4): 1760-846.
6. Deng L.J., Li Y. Molecular mechanisms of bufadienolides and their novel strategies for cancer treatment. *Eur J Pharmacol*. 2020; 887: 173379
7. Nalbantsoy A. Biological activities of skin and parotoid gland secretions of bufonid toads (*Bufo bufo*, *Bufo verrucosissimus* and *Bufo variabilis*) from Turkey. 2016; 80: 298-303.
8. Rodríguez C. Toxins and pharmacologically active compounds from species of the family Bufonidae (Amphibia, Anura). *Journal of ethnopharmacology*. 2017; 198: 235-254.
9. Bordon K. C. F. From animal poisons and venoms to medicines: achievements, challenges and perspectives in drug discovery. *Frontiers in Pharmacology*. 2020; 11: 1132.
10. Diaz P., Carneiro A., Montes V. A potentially fatal aphrodisiac: cantharidin poisoning. *Acta Med Port*. 2020; 33(4): 284-287.
11. Zawar V., Pawar M., Singh M. An Efficacy of Cantharidin Treatment in Facial Molluscum Contariosum in Yonger Children: A Prospective Interventional Study in 67 Children. *Actas Dermosifiliogr*. 2021; 112(5): 481-483.
12. Leong R.L., Xing H., Braekman J.C. [et al.] Non-competitive inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by ladybird beetle alkoloids. *Neurochem Res*. 2015; 40(10): 2078-2086.

13. Rhichards D.P., Patel R.N., Duce I.R. [et al.] (-)-Adaline from the Adalia genus of ladybirds is a potent antagonist of insect and specific mammalian nicotinic acetylcholine receptors. *Molecules*. 2022; 27(20): 7074.
14. Lorentz M.N., Stokes A.N. Tetrodotoxin. *Curr Biol*. 2016; 26(19): 870-872.
15. Bucciarelli G.M. From poison to promise: the evolution of tetrodotoxin and its potential as a therapeutic. *Toxins (Basel)*. 2021; 13(8): 517.
16. Magarlamov T.Yu., Melnikova D.I. Tetrodotoxin-producing bacteria: detection, distribution and migration of the toxin in aquatic systems. *Toxin in aquatic systems*. 2017; 9(5): 166.
17. Bane V. Tetrodotoxin: Chemistry, toxicity, source, distribution and detection. *Toxins*. 2014; 6(2): 693-755.
18. Defoirdt, T. Quorum – Sensing Systems as targets for antivirulence therapy. *Trends Microbiol*. 2018; 26(4): 313-328.
19. Gonzalez-Cano R., Ruiz-Cantero M.C., Santos-Caballero M. [et al.] Tetrodotoxin, a potential drug for neuropathic and cancer pain relief? *Toxins (Basel)*. 2021; 13(7): 483.
20. Li L., Yang M., Shrestha S.K. [et al.] Kalkitoxin reduced osteoclast formation and resorption and protect against inflammatory bone loss. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(5): 2303.
21. Akbar M.A., Yusof N.Y., Tahir N.I. [et al.] Biosynthesis of saxitoxin in marine dinoflagellates: an omics perspective. *Mar Drugs*. 2020; 18(2): 103.
22. Valachova K., Svik K., Biro C. [et al.] Skin wound healing with composite biomembranes loaded by tiopronin or captopril. *J Biotechnol*. 2020; 310: 49-53.
23. Kiran G.S. Sekar S., Ramasamy P. [et al.] Marine sponge microbial association: towards disclosing unique symbiotic interactions. *Mar Environ Res*. 2018; 140: 169-179.
24. Bian C. Recent advances on marine alkaloids from sponges. *Chemistry & Biodiversity*. 2020; 17(10): 186.
25. Sipkema D. Marine sponges as pharmacy. *Marine biotechnology*. 2005; 7(3): 142.-62.
26. Hamoda A.M., Fayed B., Ashmawy N. S. [et al.] Marine Sponge is a promising natural source of Anti-SARS-CoV-2 Scaffold, *Front. Pharmacol*. 2021; 13(5): 212.
27. Wang, Y., Zhang, D., Du, G. [et al.] Remdesivir in Adults with Severe COVID-19: a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *The Lancet* 395, 2020; 1569-1578
28. Smith A.B., Risatti C.A., Atasoylu O. [et al.] Design, synthesis, and biological evaluation of diminutive forms of (+)-spongistatin 1: lessons learned, *J. Am. Chem. Soc*. 2011; 133(5): 14042-14053.
29. Rothmeier A.S., Schneiders U.M., Weidmann R.M. [et al.] The marine compound spongistatin 1 targets pancreatic tumor progression and metastasis. *Int J Cancer*. 2010; 127(5): 1096-105.

30. Li Y., Zhang R., Yang Y. [et al.], Halichondrin B amide acts as tubulin binding agent to exhibit anti-tumor efficacy in hematologic cancers: *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2020; 19662-19669.
31. Valdiglesias V., M. V. Prego-Faraldo, E. Pasaro, Ocadaic acid: more than a diarrhetic toxin. *Mar Drugs*. 2013; 11(11): 4328-49
32. D'Ambra I., Lauritano C. A Review of Toxins from Cnidaria //Marine Drugs. – 2020. – Т. 18. – №. 10. – С. 507.
33. Nisa S.A., Venu D. Jellyfish venom proteins and their pharmacological potentials: a review. *Int J Biol Macromol.* 2021; 176: 424-436.
34. Jouiaei M., Yanagohara A.A., Madio B. [et al.] Venom systems: A review on cnidaria toxins. *Toxins (Basel)*. 2015; 7(6): 2251–20271
35. Bastos Junior C.L.Q., Bialves T.S., Foguesatto K. The effects of vesicle toxin from the sea anemone *Bunodosoma cangicum* on the behavior of a freshwater shrimp, *Palaemon argentines*, and shore crab, *Neohelice granulata*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2021; 242: 108941
36. Jouiaei M., Yanagohara A.A., Madio B. [et al.] Venom systems: A review on cnidaria toxins. *Toxins (Basel)*. 2015; 7(6): 2251–20271
37. Cheng D., Deng B., Tong Q. [et al.] Proteomic studies of the mechanism of cytotoxicity, induced by palytoxin of HaCaT cells. *Toxins (Basel)*. 2022; 14(4): 269