

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ БІОТИЧНИХ ЧИННИКІВ СЕРЕДОВИЩА НА ОРГАНІЗМ ССАВЦІВ

О.В. Мудрак¹, І.В. Слєпцова²

¹ КЗВО «Вінницька академія безперервної освіти» (м. Вінниця, Україна)
e-mail: ov_mudrak@ukr.net; ORCID: 0000-0002-1776-6120

² Інститут агроекології і природокористування НААН (м. Київ, Україна)
e-mail: inna7slyeptsova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6838-7924

У статті розглянуто екологічне значення отрути тварин, як стресового біотичного чинника, та її роль у порушенні гомеостазу організму ссавців. Зазначено, що за оцінками вчених 220 000 видів тварин, або 15% світового біорізноманіття є отруйними, серед отруйних змій налічується 3709 видів. Збільшення випадків укусів змій пов'язане не тільки з їх географічним поширенням, але і зі змінами клімату (високою вологістю та зростанням середньорічної температури), що сприяє розмноженню змій та зміні звичного для них ареалу. Кожного року у світі близько 5,4 млн людей потерпають від укусів змій. Це призводить до важких соціальних і економічних витрат у багатьох країнах світу, що стає причиною постійної уваги до цієї проблеми. Встановлено, що на території України, серед отруйних змій, поширені лише гадюки, серед яких – два підвиди виду гадюки звичайної (*Vipera berus* Linnaeus, 1758): *Vipera b. berus*, яку можна зустріти у Поліссі, Лісостепу і Карпатах, та гадюка Нікольського (*Vipera berus nikolskii* Vedmederja Grubant et Rudaeva, 1986), яка трапляється переважно в Лівобережному Лісостепу. Їх укуси можуть бути дуже болючими, але рідко призводять до летального результату у дорослої людини. Отрута гадюки *Vipera berus* чинить протеолітичну, гемолітичну і цитотоксичну дію, що зумовлено її складом: фосфоліпаза А2, серинові протеїнази, металопротеїнази, L-оксидаза амінокислот, геморагічні фактори та інгібітори згортання крові, вазоактивні пептиди, базатий цистеїном секреторний білок. Особливо проаналізовано компонентний склад та механізми впливу отрути гадюк *Vipera b. berus* та *Vipera b. nikolskii* на організм ссавців. Компоненти отрути гадюки *Vipera b. berus* мають переважно гемотоксичну дію. Серед компонентів отрути гадюки Нікольського (*Vipera b. nikolskii*) найбільша частка належить різноманітним ферментам. 3-поміж них на фосфоліпазу А2 припадає близько 65% сухої маси, на серинові протеази – 19%. Зазначено, що ще не всі мішені токсинів гадюк ідентифіковано, і не всі механізми, що лежать в основі ураження токсинами органів та систем тварин і людини, зрозумілі, тож подальші дослідження є актуальними.

Ключові слова: гадюка звичайна (*Vipera berus* Linnaeus, 1758), гадюка Нікольського (*Vipera berus nikolskii* Vedmederja Grubant et Rudaeva, 1986), отруєння, токсини, компонентний склад отрути, гомеостаз.

ВСТУП

Біотичне середовище організму створюють, як відомо, усі живі організми, які безпосередньо з ним взаємодіють, а біотичні чинники – це впливи, що проявляються внаслідок взаємозв'язків організмів у біотичному середовищі. Таким чином, біотичні чинники є сукупністю взаємовпливів організмів у процесі їх життєдіяльності [1].

Серед біотичних чинників, які впливають на гомеостаз організму ссавців, важлива роль належить токсинам отрут. Їх

виробляє в процесі своєї життєдіяльності велика кількість живих істот – тварин, рослин і мікроорганізмів, що своєю чергою, допомагає їм захопити здобич, захиститися від хижаків тощо. З іншого боку, внаслідок отруєння, вражаються основні фізіологічні системи жертви, тобто порушується гомеостаз її організму [2–5].

За оцінками вчених, 220 000 видів, як хребетних, так і безхребетних тварин, або 15% світового біорізноманіття є отруйними. Більшість видів тварин (57,5%) мають отруйних представників. Встановлено, що

токсини тварин — це складні суміші біологічно активних речовин, головним чином білків, пептидів і солей, патологічний вплив яких може порушувати життєдіяльність живих організмів і навіть спричинити їх смерть [2–3; 6–7].

З отруйних змій на території України поширені лише гадюки. Вид Гадюка звичайна — *Vipera berus* (Linnaeus, 1758) трапляється у всіх регіонах нашої держави. Герпетофауна України представлена двома з чотирьох її підвидів: номінативним підвидом *Vipera berus berus* та гадюкою Нікольського (*Vipera berus nikolskii* Vedmederja Grubant et Rudaeva, 1986) [8].

Наразі компонентний склад отрути гадюк вивчений значно краще, порівняно з рештою отруйних тварин. Однак ще не всі мішені токсинів гадюк ідентифіковано, і не всі механізми, що лежать в основі ураження токсинами органів та систем тварин і людини, зрозумілі. Ця особливість дуже важлива для ефективного лікування отруєнь, що залишається сьогодні серйозною проблемою.

З іншого боку, висока вибірковість і ефективність цих токсинів роблять їх цінними інструментами для фундаментальних досліджень. Крім того, токсини з відомими механізмами дії можуть бути джерелом для розробки ліків. Усе це свідчить про те, що вивчення механізмів дії отрути гадюк та їх токсинів є дуже складним і важливим завданням [6–7].

Тому **мета нашої роботи** — дослідити еколого-біологічні аспекти порушення гомеостазу організму ссавців в умовах дії отрути гадюк *Vipera berus berus* та *Vipera berus nikolskii*. Об'єкт дослідження — особливості пошкоджень і пристосувальних змін стінки тонкої кишки ссавців (щурів) після впливу на організм тварин отрути гадюк *Vipera berus berus* та *Vipera berus nikolskii*.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Різноманіття видів отруйних тварин та їх значне поширення у світі змушує інші види організмів адаптуватися до умов співіснування з ними. Таким чином, токсини

отрути мають важливе екологічне значення, адже діють як стресорні чинники та істотно впливають на біотичну взаємодію між організмами [5; 9–10].

Наразі у світі налічується 3709 видів змій, де вважається, що 15–35% від цієї кількості становлять отруйні змії. Укуси змій є відносно поширеною подією в різних країнах і можуть спричинити загибель людей, а особливо дітей та людей похилого віку [6; 11–12].

Випадки зміїзму стають дедалі частішими. Це пов'язане не тільки з тим, що змії поширені в більшості куточків світу, але і зі змінами клімату, а саме: високою вологістю та зростанням середньорічної температури, що сприяє їх розмноженню і зміні свого звичного ареалу мешкання (оселищ) [13].

Кожного року у світі близько 5,4 млн людей потерпають від укусів змій. Це зумовлює до 2,7 млн отруєнь, майже 138 000 смертей і 400 000 випадків інвалідності або інших ускладнень. Соціальні й економічні затрати у зв'язку з цим є надзвичайними для багатьох країн світу, що стає причиною постійної уваги до цієї проблеми [6; 11–12; 14–15].

Своєю чергою, гадюки не вважаються агресивними, при зустрічі з людиною — ховаються або тікають, і кусають лише тоді, коли їх спровокували (наступили, підняли тощо). Виробництво отрути є метаболічно-затратним процесом для гадюк, тож вони використовують її для полювання на здобич, і лише у крайньому випадку для захисту. Укуси можуть бути дуже болючими, але рідко призводять до летального результату у дорослої людини [5; 11; 16].

Ареал поширення звичайної гадюки (*Vipera berus*), як найбільш розповсюдженої наземної змії на планеті, займає майже одну третину Євразійського континенту. Її можна зустріти в багатьох біотопах — районах боліт, торфовищ, у лісах, де є сонячні схили і галявини.

Вид *Vipera berus* налічує лише чотири підвиди: *V. b. berus* (Linnaeus 1758), *V. b. bosniensis* (Boettger 1889), *V. b. nikolskii* (Vedmederja, Grubant & Rudajewa 1986) та *V. b. sachal-*

linensis, хоч має значне поширення та істотну мінливість серед популяцій [4; 9; 16].

На території України поширені два підвиди цього виду: *Vipera b. berus*, яку можна зустріти у Поліссі, Лісостепу і Карпатах, та *Vipera b. nikolskii*, яка трапляється переважно в Лівобережному Лісостепу [8].

Змії продукують свою отруту для знеухомлення і перетравлення здобичі, зниження конкуренції, а також у якості ефективною системи захисту від загроз. Таким чином, отрута — це екологічно важлива функціональна властивість, яка використовується організмом для регулювання процесів гомеостазу іншого організму, тобто опосередковує результат взаємодії між двома або більше організмами [5; 9–10].

Загалом отрута гадюки *Vipera berus* чинить протеолітичну, гемолітичну і цитотоксичну дію, що зумовлено її складом [4]. Цей вид гадюк має важливе медичне значення, тож проводиться багато досліджень щодо вивчення токсичності, протеомного складу та активності ферментів його отрути [16–17]. Компонентний склад отрути гадюки *Vipera berus* включає такі речовини: фосфоліпазу А2, серинові протеїнази, металопротеїнази, L-оксидазу амінокислот, геморагічні фактори та інгібітори згортання крові, вазоактивні пептиди, багатий цистеїном секреторний білок [4; 16–17].

Укуси гадюк виду *Vipera berus* викликають переважно місцеві ефекти, такі як біль, набряк, геморагії, можливий місцевий некроз. Однак у більшості важких випадків, особливо у дітей, місцеві ефекти можуть бути дуже серйозними, а також можуть виникнути системні симптоми, такі як проблеми з шлунково-кишковим каналом, артеріальна гіпотензія, абдомінальні коліки, тахікардія, ангіоневротичний набряк обличчя, губ, ясен, язика, горла і надгортаника, кропив'янка і бронхоспазм. Системна кровотеча та коагулопатія після укусу гадюк виду *Vipera berus* трапляються дуже рідко [14; 16].

Серед різноманіття отруйних тварин найбільшу увагу науковців вже впродовж декількох століть привертають саме змії. Така цікавість ними зумовлена, зокрема,

особливостями складу їх отрути, біохімічними властивостями останньої й можливістю використання в фармакології і медицині. Однак, не зважаючи на щорічні масштабні дослідження щодо складу токсинів змій, особливостей їх впливу на тварин та людину, відсутні остаточні дані про повний перелік структурних компонентів і механізми їх патологічної дії. Основною причиною цього факту, як пояснюють науковці, є надзвичайно висока вартість експериментальних досліджень, пов'язаних з отриманням отруту, проведення транскриптомного і протеомного аналізів.

Оскільки окремі біоактивні компоненти отрути гадюк не є повністю вивченими, відкритим є питання їх впливу на особливості структури та функціонування різних органів і систем ураженого організму [3; 7; 10].

Тож залишаються актуальними дослідження механізмів дії отрути гадюк *Vipera b. berus* та *Vipera b. nikolskii*, а також розробка і впровадження комплексу заходів щодо зменшення негативного впливу їх отрути на організм ссавців.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Використовували загальнонаукові і спеціальні методи дослідження: гістологічні (визначення на світлооптичному рівні патоморфологічних змін стінки тонкої кишки); електронно-мікроскопічні (визначення на ультраструктурному рівні патоморфологічних змін стінки тонкої кишки); лабораторні (визначення фізико-хімічних, хімічних, біохімічних методів кількісних і якісних характеристик об'єктів дослідження); математичні (обробки отриманих даних); статистичні (встановлення на основі регресійного, дисперсійного, кореляційного методів достовірності отриманих результатів, функціональних залежностей між різними чинниками і процесами).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Впродовж всього періоду еволюції ссавців, в т. ч. і людина, тісно співіснували з

отруйними тваринами. Такий природний і невід’ємний взаємозв’язок визначався походженням, біологічною значимістю і біохімічними властивостями токсинів. Хоча на цьому етапі розвитку людина не є ні здобиччю, ні хижаком для отруйних тварин, щороку у всьому світі рееструються чисельні випадки укусів, що спричиняють високу захворюваність, смертність та є глобальною проблемою охорони здоров’я [10].

Отрута — речовина, що потрапляє в організм із зовнішнього середовища, діючи та створюючи на нього хімічний чи фізико-хімічний вплив і здатна за певних умов навіть у малих концентраціях призвести до значного порушення функціонування чи смерті. Серед великої кількості біологічно активних речовин природного походження одне з основних місць належить тваринним отрутам. Останні належать до групи сполук унікальних за хімічною природою і фізіологічною дією. Наразі завдяки зоотоксинам наявні значні досягнення в галузі молекулярної біології і нейрофізіології. Однак їх висока токсичність є причиною підвищеної уваги до них науковців з усього світу та України зокрема [5; 7; 18].

Дослідження засвідчили, що на компонентний склад отрути змій можуть впливати вік, стать, географія (ареал) поширення, вид/раціон здобичі і пора року, склад отрути також може відрізнитися у представників одного виду. Від 90 до 95% сухої маси отрути змій становлять білки, які їй відповідають за її біологічні ефекти. Деякі з цих білків проявляють ферментативну активність [3; 10].

Отрута змій містить ферменти (гіалуронідазу, фосфоліпазу А₂, нуклеотидазу, фосфодіестеразу, дезоксирибонуклеазу, рибонуклеазу, аденозинтрифосфатазу, оксидазу L-амінокислот), поліпептиди (нейротоксин, гемотоксин), білки зі спеціальними властивостями (фактор росту нервових клітин, антикомплементарний фактор). За характером дії вони можуть бути нейротоксичні і гемотоксичні [4; 6]. Нейротоксичні впливають на периферичну нервову систему та передачу збудження на скелетні м’язи.

Вивчення дії токсинів змій на проведення нервового імпульсу має велике значення, оскільки порушення цього процесу зумовлює параліч не лише скелетних, але і дихальних м’язів. Своєю чергою, гемовазотоксичні отрути стають причиною вазоконстрикції, підвищення проникності судин і як наслідок — набряку тканин й внутрішніх органів. Крововиливи та набряк таких органів, як печінка, нирки призводять до смерті [16].

Відомо, що серед основної маси компонентів отрути гадюки Нікольського *Vipera b. nikolskii* найбільша частка належить різноманітним ферментам. З усіх ензимів на фосфоліпазу А₂ припадає близько 65% сухої маси, на серинові протеази — 19%. Встановлено, що отрута гадюки Нікольського (*Vipera b. nikolskii*) відрізняється тим, що містить дві гетеродимерні фосфоліпази А₂. Вони відрізняються кінетикою каталітичного гідролізу. Механізм токсичної дії цих гетеродимерів досі не з’ясований.

Експерименти на ссавцях (мишах) демонструють, що при укусі гадюки Нікольського (*Vipera b. nikolskii*) спостерігаються як місцеві ознаки — набряк, біль, лімфангіт, так і системні — гіпотонія, легкий нейротоксичний ефект. Крім того, є дані з приводу ураження черепно-мозкових нервів і прогресуючого паралічу кінцівок [15].

Восіан А. та співавтори (2016) встановили, що компоненти отрути гадюки *Vipera berus berus* мають переважно гемотоксичну дію, що зумовлена великою різноманітністю ферментів із родини металопротеїназ, серинових протеаз, оксидаз L-амінокислот і лектиноподібних білків С-типу, призводячи до посиленого згортання крові. Відомо також, що оксидази L-амінокислот блокують нервово-м’язову передачу імпульсів і спричиняють руйнування клітинних мембран.

В отруті цієї гадюки наявні також декілька білків, що чинять нейротоксичну дію. Серед них є CRP (cysteine-rich proteins) — блокують передачу нервових імпульсів та фосфоліпаза А₂, що володіє нейро-, міо-, цито- і гемотоксичною діями. Гемотоксини в цьому випадку класифіку-

ють на чинники, що активують згортання крові, антикоагулянти, інгібітори, і активатори тромбоцитів, агенти, що викликають фібриноліз. Білки першої групи впливають на фактори згортання крові. Антикоагулянтні гемотоксини включають серинові протеази, фосфоліпазу А2, активатори протеїну С. Білки, що активують тромбоцити мають переважно лектиноподібну природу. Дезактиватори тромбоцитів представлені дезінтегринами і металопротеїназами [4; 17].

Існує також група так званих гемограїнів — цитолізину, що пошкоджують стінку судин і зумовлюють крововиливи. Важливою знахідкою науковців було те, що серед великої різноманітності білків саме лектиноподібні протеїни типу С були виявлені. В отруті цієї гадюки наявні 8 гомологів цих білків. Серед науковців вони носять назву snake proteins. Останні є гомодимерами і спричиняють аглютинацію еритроцитів.

Фосфоліпази отрути гадюки *Vipera berus berus* залежно від амінокислотного складу поділяють на кислі, основні і нейтральні. Перший і другий типи, як відомо, проявляють нейро — та мітоксичні властивості [19].

Негативні ефекти оксидази L-амінокислот зумовлено окисним стресом, що розвивається внаслідок надмірної продукції H_2O_2 при окисному дезамінуванні L-амінокислот [20].

Таким чином, компоненти отрути різних видів живих істот спричиняють надзвичай-

но широкий діапазон ефектів та симптомів в організмі жертви. При цьому ступінь вираженості патологічних змін зумовлений переважно видом отруйної тварини, загальною кількістю токсину, способом його введення і характерними особливостями реципієнта.

ВИСНОВКИ

Всебічний і різносторонній аналіз даних експериментальних досліджень дає змогу стверджувати, що склад токсинів різних видів тварин, в т. ч. гадюк, є надзвичайно різноманітним.

Науковці світу і України встановили основні ланки патогенезу впливу її компонентів на організм живих істот і людини. З великої кількості опрацьованих робіт можна зробити висновок про гемовазотоксичну і нейротоксичну дію цих отрут. Наявні також дані щодо ураження серцево-судинної, сечовидільної, дихальної, травної систем.

Зумовлюючи морфологічні зміни клітинних і тканинних структур зазначених систем організму, токсини порушують перебіг у них нормальних фізіологічних функцій і гомеостаз загалом. Тому подальші дослідження, спрямовані на виявлення нових компонентів токсинів гадюк, їх спектр ефектів на ті, чи інші структури ураженого організму та використання отриманих результатів для виготовлення протитотрут, а, отже, усунення асоційованих з укусами економічних втрат, є надзвичайно актуальними.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мудрак О.В. Екологія: навч. посіб. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня», 2011. 520 с.
2. Herzig V. Animal Venoms—Curse or Cure? *Biomedicines*. 2021. Vol. 9 (4). P. 413. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040413>
3. Mohamed E.-A.T., Garcia S.A. and Stockand J.D. Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tools for Life Saving. *Toxins (Basel)*. 2019. Vol. 11 (10). P. 564. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins11100564>
4. Bocian A., Urbanik M., Hus K. et al. Proteome and Peptidome of *Vipera berus berus* Venom. *Molecules*. 2016. Vol. 21 (10). P. 1398. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21101398>
5. Schendel V., Rash L.D., Jenner R.A. and Undheim E.A.B. The Diversity of Venom: The Importance of Behavior and Venom System Morphology in Understanding Its Ecology and Evolution. *Toxins (Basel)*. 2019. Vol. 11 (11). P. 666. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins11110666>
6. Oliveira A.L., Viegas M.F., da Silva S.L. et al. The chemistry of snake venom and its medicinal potential. *Nature Reviews Chemistry*. 2022. Vol. 6 (7). P. 451–469. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41570-022-00393-7>
7. Utkin Y. Animal Venoms and Their Components: Molecular Mechanisms of Action. *Toxins (Basel)*. 2021. Vol. 13 (6). P. 415. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins13060415>

8. Мудрак О.В., Маєвський О.Є., Слєпцова І.В. Вміст молекул середньої маси в тканині кишечника щурів за дії отрути гадюк. *Збалансоване природокористування: традиції, перспективи та інновації*: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Київ, 20–21 жовт. 2021 р.). Київ, 2021. С. 89–91.
9. Мудрак О.В., Маєвський О.Є., Слєпцова І.В. Вплив отрути гадюк *Vipera b. berus* та *Vipera b. nikolskii* на процеси гомеостазу організму щурів. *Екологічна безпека та збалансоване природокористування в агропромисловому виробництві*: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. Ч. 1 (м. Київ, 7–8 липн. 2022 р.). Київ, 2022. С. 269–271.
10. Zhang Y. Why do we study animal toxins? *Dong-wuxue Yanjiu*. 2015. Vol. 36 (4). P. 183–222. DOI: <https://doi.org/10.13918/j.issn.2095-8137.2015.4.183>
11. Pucca M.B., Knudsen C.S., Oliveira I. et al. Current Knowledge on Snake Dry Bites. *Toxins (Basel)*. 2020. Vol. 12 (11). P. 668. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins12110668>
12. Landová E., Pelěšková Š., Sedláčková K. et al. Venomous snakes elicit stronger fear than nonvenomous ones: Psychophysiological response to snake images. *PLoS One*. 2020. Vol. 15 (8). P. 236999. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236999>
13. Needleman R.K., Neylan I.P. and Erickson T.B. Environmental and Ecological Effects of Climate Change on Venomous Marine and Amphibious Species in the Wilderness. *Wilderness and Environmental Medicine*. 2018. Vol. 29 (3). P. 343–356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wem.2018.04.003>
14. Paolino G., Nicola M.R.D., Pontara A. et al. Vipera snakebite in Europe: a systematic review of a neglected disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020. Vol. 34 (10). P. 2247–2260.
15. Zinenko O., Tovstukha I. and Korniyenko Y. PLA2 Inhibitor Varespladib as an Alternative to the Antivenom Treatment for Bites from Nikolsky's Viper *Vipera berus nikolskii*. *Toxins (Basel)*. 2020. Vol. 12 (6). P. 356. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins12060356>
16. Al-Shekhadat R.I., Lopushanskaya K.S., Segura A. et al. *Vipera berus berus* Venom from Russia: Venomics, Bioactivities and Preclinical Assessment of Microgen Antivenom. *Toxins (Basel)*. 2019. Vol. 11 (2). P. 90. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins11020090>
17. Di Nicola M.R., Pontara A., Kass G.E.N. et al. Vipers of Major clinical relevance in Europe: Taxonomy, venom composition, toxicology and clinical management of human bites. *Toxicology*. 2021. Vol. 15 (453). P. 152724. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152724>
18. Ullah A., Masood R., Ali I. et al. Thrombin-like enzymes from snake venom: structural characterization and mechanism of action. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018. Vol. 114. P. 788–811. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.164>
19. Spolaore B., Ferandez J., Lomonte B. et al. Enzymatic labelling of snake venom phospholipase A2 toxins. *Toxicon*. 2019. Vol. 170. P. 99–107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.09.019>
20. Hiu J.J. and Yap M.K.K. Cytotoxicity of snake venom enzymatic toxins: phospholipase A2 and l-amino acid oxidase. *Biochemical Society Transactions*. 2020. Vol. 48 (2). P. 719–731. DOI: <https://doi.org/10.1042/bst20200110>

REFERENCES

1. Mudrak, O.V. (2011). *Ekolohiia [Ecology]*. Vinnytsia [in Ukrainian].
2. Herzig, V. (2021). Animal Venoms-Curse or Cure? *Biomedicines*, 9 (4), 413. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040413> [in English].
3. Mohamed, E.-A.T., Garcia, S.A. & Stockand, J.D. (2019). Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tools for Life Saving. *Toxins (Basel)*, 11 (10), 564. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins11100564> [in English].
4. Bocian, A., Urbanik, M., Hus, K. et al. (2016). Proteome and Peptidome of *Vipera berus berus* Venom. *Molecules*, 21 (10), 1398. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21101398> [in English].
5. Schendel, V., Rash, L.D., Jenner, R.A. & Undheim, E.A.B. (2019). The Diversity of Venom: The Importance of Behavior and Venom System Morphology in Understanding Its Ecology and Evolution. *Toxins (Basel)*, 11 (11), 666. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins11110666> [in English].
6. Oliveira, A.L., Viegas, M.F., da Silva, S.L. et al. (2022). The chemistry of snake venom and its medicinal potential. *Nature Reviews Chemistry*, 6 (7), 451–469. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41570-022-00393-7> [in English].
7. Utkin, Y. (2021). Animal Venoms and Their Components: Molecular Mechanisms of Action. *Toxins (Basel)*, 13 (6), 415. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins13060415> [in English].
8. Mudrak, O.V., Maievskiy, O.Ie. & Sliptsova, I.V. (2021). Vmíst molekul sereďnoi masy v tkanyňi kyshechnyka shchuriv za dii otruty hadiuk [The content of medium-mass molecules in the intestinal tissue of rats under the effect of viper venom]. *Zbalansovane pryrodokorystuvannia: tradytsii, perspektyvy ta innovatsii: materialy Mizhnarodnoi naukovy-praktychnoi konferentsii [Balanced environmental management: traditions, prospects and innovations: materials of the International Scientific and Practical Conference]*. (pp. 89–91). Kyiv: DIA [in Ukrainian].
9. Mudrak, O.V., Maievskiy, O.Ie. & Sliptsova, I.V. (2022). Vplyv otruty hadiuk *Vipera b. berus* ta *Vipera b. nikolskii* na protsesy homeostazu orhanizmu shchuriv [The effect of *Vipera b. berus* and *Vipera b. nikolskii* venom on the homeostasis processes in the

- rats organism]. *Ekologichna bezpeka ta zbalansovane pryrodokorystuvannia v ahropromyslovomu vyrobnytstvi: materialy Mizhnarodnoi nauko-praktychnoi konferentsii. Chastyna 1* [Environmental safety and balanced nature — use in agroindustrial production: materials of the International Scientific and Practical Conference. Part. 1]. (pp. 269–271). Kyiv: DIA [in Ukrainian].
10. Zhang, Y. (2015). Why do we study animal toxins? *Dongwuxue Yanjiu*, 36 (4), 183–222. DOI: <https://doi.org/10.13918/j.issn.2095-8137.2015.4.183> [in English].
 11. Pucca, M.B., Knudsen, C.S., Oliveira, I. et al. (2020). Current Knowledge on Snake Dry Bites. *Toxins (Basel)*, 12 (11), 668. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins12110668> [in English].
 12. Landová, E., Peléšková, Š., Sedláčková, K. et al. (2020). Venomous snakes elicit stronger fear than nonvenomous ones: Psychophysiological response to snake images. *PLoS One*, 15 (8), 236999. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236999> [in English].
 13. Needleman, R.K., Neylan, I.P. & Erickson, T.B. (2018). Environmental and Ecological Effects of Climate Change on Venomous Marine and Amphibious Species in the Wilderness. *Wilderness and Environmental Medicine*, 29 (3), 343–356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wem.2018.04.003> [in English].
 14. Paolino, G., Nicola, M.R.D., Pontara, A. et al. (2020). Vipera snakebite in Europe: a systematic review of a neglected disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34 (10), 2247–2260. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16722> [in English].
 15. Zinenko, O., Tovstukha, I. & Korniyenko, Y. (2020). PLA2 Inhibitor Varespladib as an Alternative to the Antivenom Treatment for Bites from Nikolsky's Viper *Vipera berus nikolskii*. *Toxins (Basel)*, 12 (6), 356. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins12060356> [in English].
 16. Al-Shekhadat, R.I., Lopushanskaya, K.S., Segura, A. et al. (2019). *Vipera berus berus* Venom from Russia: Venomics, Bioactivities and Preclinical Assessment of Microgen Antivenom. *Toxins (Basel)*, 11 (2), 90. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins11020090> [in English].
 17. Di Nicola, M.R., Pontara, A., Kass, G.E.N. et al. (2021). Vipers of Major clinical relevance in Europe: Taxonomy, venom composition, toxicology and clinical management of human bites. *Toxicology*, 15 (453), 152724. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152724> [in English].
 18. Ullah, A., Masood, R., Ali, I. et al. (2018). Thrombin-like enzymes from snake venom: structural characterization and mechanism of action. *International Journal of Biological Macromolecules*, 114, 788–811. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.164> [in English].
 19. Spolaore, B., Fernandez, J., Lomonte, B. et al. (2019). Enzymatic labelling of snake venom phospholipase A2 toxins. *Toxicon*, 170, 99–107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.09.019> [in English].
 20. Hiu, J.J. & Yap, M.K.K. (2020). Cytotoxicity of snake venom enzymatic toxins: phospholipase A2 and l-amino acid oxidase. *Biochemical Society Transactions*, 48 (2), 719–731. DOI: <https://doi.org/10.1042/bst20200110> [in English].

Стаття надійшла до редакції журналу 13.08.2022