

ЕКОЛОГО-БІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДІЇ ОТРУТИ ГАДЮК НА ГОМЕОСТАЗ ССАВЦІВ

О.В. Мудрак¹, О.Є. Маєвський², А.І. Парфенюк³, Є.Д. Ткач³, О.В. Тертична³

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

² Київський національний університет імені Тараса Шевченка (м. Київ, Україна)
e-mail: maevskyaalex8@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9128-1033

³ Інститут агроекології і природокористування НААН (м. Київ, Україна)
e-mail: vereskipar@ukr.net; ORCID: 0000-0003-0169-4262
e-mail: bio_eco@ukr.net; ORCID: 0000-0002-0666-1956
e-mail: olyater@ukr.net; ORCID: 0000-0002-9514-2858

У статті розглянуто еколого-біологічне значення дії отруту тварин як еволюційного пристосування, що максимізує адаптацію понад 250 000 видів до умов середовища їх існування. З'ясовано, що отрути тварин мають значний вплив на утворення і перебіг різних форм зв'язків у екосистемах, виконують декілька екологічних функцій та є важливими біотичними чинниками середовища. Встановлено, що найкраще вивченими отруйними тваринами є змії, де з понад 3800 різних видів дуже отруйними є лише незначна кількість. Родина Гадюкові (*Viperidae*) нараховує 101 вид отруйних змій. В Європі *Vipera ammodytes*, *Vipera aspis*, *Vipera berus*, *Vipera latastei*, *Vipera seoanei* та *Vipera ursinii* є найнебезпечнішими видами, їх укуси викликають важкі отруєння. В Україні рід *Vipera* представлений гадюкою степовою (*Vipera renardi* (Cristoph, 1861)) та двома підвидами гадюки звичайної (*Vipera berus* (Linnaeus, 1758)) – *Vipera berus berus* і гадюкою Нікольського (*Vipera berus nikolskii*, Vedmederja Grubant et Rudaeva, 1986). Наведено чинники, які впливають на різноманітність складу зміїної отрути. Зазначено, що отрути змій є складними сумішами білків, пептидів і низькомолекулярних речовин, серед яких виділяють ферменти і не ферментативні складники. Біологічні властивості зміїної отрути істотно залежать від властивостей її компонентів, які мають широкий спектр впливу на загальний стан гомеостазу живого організму. Здійснено узагальнення наукових даних щодо дослідження хімічного складу отрути *Vipera renardi*, *Vipera berus nikolskii* та *Vipera berus berus* і наслідків впливу цих отрут на функціонування організму ссавців. З'ясовано, що отрута *Vipera berus nikolskii* є найбільш, а *Vipera renardi* – найменш токсичною для ссавців (мишей). Оцінено вплив отрути *Vipera berus nikolskii* і *Vipera berus berus* на протеолітичний баланс окремих органів щурів. Наголошено, що токсини отрути гадюк мають великий, ще не повністю розкритий потенціал у багатьох наукових сферах, тому заслуговують подальшого практичного дослідження.

Ключові слова: біотичні взаємозв'язки, токсини, *Vipera berus berus*, *Vipera berus nikolskii*, *Vipera renardi*, хімічний склад, ссавці, гомеостаз, протеолітичний баланс.

ВСТУП

Отрути та системи організму, що їх продукують, являють собою ключові інновації, які незалежно еволюціонували в широкому філогенетичному діапазоні ліній тварин у всіх основних типах тваринного світу. Еволюційний успіх отрути підкреслюється тим фактом, що отруйні тварини з'явилися в кожній екосистемі нашої планети, де

організми змагаються за ресурси. Понад 250 000 видів тварини наразі використовують отруту для знерухомилення, захоплення і перетравлення здобичі (хижацтва), стримування конкурентів та в якості ефективної стратегії захисту. Отрута викликає болісні відчуття, чим допомагає стримувати хижаків, і є багато прикладів мімікрії Бейтса, за допомогою якої неотруйний вид захищає себе від хижаків, імітуючи справжній попереджувальний апосематичний

сигнал отруйного виду. Склад отрути лише незначної частки цих тварин уже частково досліджено науковцями [1–3].

Тваринні отрути являють собою складні суміші фармакологічно активних компонентів, у т. ч. білків, пептидів і ферментів із високою біологічною активністю, а також деякі небілкові сполуки, такі як вуглеводи, ліпіди, іони металів та інші, поки що недосліджені речовини. Більшість цих сполук (переважно пептиди і білки) є токсинами — речовинами, які чинять специфічну патофізіологічну дію на живий організм, тим самим знижуючи його життєздатність. Оскільки виробництво отрути потребує значних метаболічних витрат, в ході еволюції перевагу отримали лише найсильніші токсини [2; 3].

Також токсини набули здатності до вибіркового зв'язування з різними біологічними мішенями в організмах жертви і високої спорідненості до них. Пептидні токсини отрути тварин переважно діють на іонні канали, мембранні рецептори і компоненти системи гемостазу, вражаючи життєво важливі системи здобичі (нервову, кістково-м'язову, серцево-судинну), що може зумовити до важких наслідків або смерті [2–4].

Завдяки своєму хімічному складу тваринні отрути традиційно викликали інтерес переважно у біохіміків і фармакологів. Однак останнім часом усвідомлюється еволюційна і екологічна важливість отрути, оскільки ця ознака має прямий і сильний вплив на біотичну взаємодію між видами в екосистемі. Крім того, на склад отрути впливають чинники навколишнього середовища [5].

Отрута — це функціональна властивість, яка використовується одним організмом для підкорення або стримування іншого. Без цього зв'язку між отруйною твариною і отруєним організмом немає сенсу говорити про «отруту» — організм може виробляти безліч потенційно токсичних сполук, але якщо вони не призначені для підкорення або стримування інших організмів, вони не є отрутою. Отже, отрута є внутрішньою екологічною рисою антагоністичних від-

носин, які виникають між організмами в результаті природного відбору [1; 6].

Серед отруйних тварин найвивченішими є змії. Сотні білків зміїної отрути було виділено і досліджено впродовж кількох десятиліть, що поліпшило розуміння механізмів токсичної дії їх отрути. Однак, зрозуміло, що незважаючи на десятиліття досліджень, ще багато чого потрібно дізнатися про різноманітні функції отрути та патофізіологічну дію її компонентів [7–9].

Тому **метою роботи** є аналіз та узагальнення літературних наукових даних щодо встановлення екологічних функцій отрути різних отруйних тварин, і гадюк зокрема, та з'ясування взаємозв'язку між хімічним складом отрути гадюк, поширених на території України, та механізмами їх впливу на функціонування (гомеостаз) організму ссавців.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Останнім часом найбільше уваги науковців зосереджено на дослідженні складу і механізмів дії отрути змії, які мають важливе медичне значення (здатні завдати шкоди людині шляхом отруєння). Їх виділяють три родини: Земляні гадюки (*Atractaspidae*, 69 видів), Аспідові (*Elapidae*, 360 видів) і Гадюкові (*Viperidae*, 374 види). Остання родина, своєю чергою, поділяється на три підродини: Гадюки Феа (*Azemiopinae*, 2 види), Гадюкові (*Viperinae*, 101 вид) і Ямкоголові (*Crotalinae*, 271 вид) [10–12].

Єдині отруйні змії в Європі, і в Україні зокрема, належать до родини Гадюкових (*Viperidae*). В Європі присутні чотирнадцять видів підродини Гадюкові (*Viperinae*), одинадцять з яких належать до роду *Vipera*. *Vipera ammodytes*, *Vipera aspis*, *Vipera berus*, *Vipera latastei*, *Vipera seoanei* та *Vipera ursinii* є найнебезпечнішими видами, їх укуси викликають важкі отруєння. В Україні цей рід представлений гадюкою степовою (*Vipera renardi* (Cristoph, 1861)) та двома підвидами гадюки звичайної (*Vipera berus* (Linnaeus, 1758)) — *Vipera berus berus* і га-

дюкою Нікольського (*Vipera berus nikolskii*, Vedmederja Grubant et Rudaeva, 1986) [7; 13].

Зміїні отрути являють собою складні суміші біологічно активних сполук, що переважно містять білки і пептиди (становлять близько 90–95% сухої маси отрути), які виділяються спеціалізованими отруйними залозами та направляються в ікла через сполучні протоки. Потрапляючи у кров під час укусу, отрута миттєво поширюється по тілу жертви з кровотоком, а її токсини здатні вибірково розпізнавати різні біологічні мішені та порушувати фізіологічні процеси в організмі [2; 14; 15].

Патологічні наслідки укусів змії різноманітні і можуть включати: нервово-м'язовий параліч (нейротоксична дія), крововилив і коагулопатію (гемотоксична дія) та місцевий набряк, утворення пухирів і некроз тканин навколо місця укусу (цитотоксична дія), впливаючи на серцево-судинну, нервово-м'язову та гемостатичні системи живого організму [12; 14; 16]. Ці клінічні прояви є прямим наслідком значного різноманіття компонентів токсинів, які містяться в отруті. Токсини зміїних отрут належать до декількох родин білків, кожна з яких експресує кілька ізоформ, що присутні в отрутах в різних співвідношеннях. Концентрація кожної ізоформи в отруті дуже мінлива і модулює функцію отрути та зумовлює відмінності в її токсичності для широкого кола здобичі [17].

Щодо пояснення походження та диверсифікації токсинів і еволюції мінливості отрути змії загально, вчені розглядають численні механізми: дуплікацію генів, втрату домену, еволюційну зміну рівнів експресії, альтернативний і транс-сплайсинги, а також швидку еволюцію в умовах позитивного природного відбору [12]. Зміїні отрути зазвичай містять від десятків до сотень біологічно активних речовин, які здатні порушувати гомеостаз живих організмів і характеризуються високою цільовою специфічністю, ефективністю, термостабільністю та стійкістю до протеолізу [15; 16; 18]. Різноманітність складу зміїної отрути може варіювати в широкому діапазоні на

різних таксономічних рівнях, особливо у повсюдно поширених видах, що зумовлено впливом низки чинників: географічним поширенням, екологічними умовами, віком, статтю, біологією харчування, тривалим перебуванням у неволі, та по'язаним із цим стресом [11; 14; 16; 17].

Наприклад, з отрути змії родини Аспідові (*Elapidae*) і Гадюкові (*Viperidae*) були виділені певні токсини, які є головними компонентами отрути однієї родини, але не іншої. Як наслідок, отрута змії родини Гадюкові (*Viperidae*) чинить гемотоксичну дію, тоді як отрута родини Аспідові (*Elapidae*) відома своїми нейротоксичними властивостями [10; 12; 15]. Раціон змії часто змінюється залежно від сезону і віку. У багатьох випадках молоді змії споживають іншу здобич, ніж дорослі особини того самого виду (молодняк часто споживає безхребетних, тоді як дорослі особини більшості видів надають перевагу хребетним тваринам), а також можуть демонструвати різні стратегії пошуку їжі та поведіння зі здобиччю, різноманітність і доступність якої визначається екологічними умовами середовища існування [12; 16; 19]. Недавні дослідження показали, що вміст ферментів металопротеїназ у певних отрутах може бути пов'язаний з особливостями клімату, який, своєю чергою, впливає на стратегії пошуку їжі зміями. Змії, які живуть у середовищі з більш м'якою зимою і меншою сезонною зміною температури, продукують гемотоксичну отруту, яка містить значну кількість металопротеїназ. Впливаючи таким чином на біологію харчування змії, із врахуванням адаптивних властивостей і швидких темпів еволюції зміїної отрути, перелічені чинники визначають відмінності в її складі, ареал поширення [16; 20].

Останнім часом прогрес у біоаналітиці, транскриптомних і протеомних методах дослідження сприяв поглибленому вивченню молекулярного складу зміїних отрут. Встановлено, що в цих складних сумішах білків, пептидів і низькомолекулярних речовин наявні як ферменти, так і неферментативні компоненти. Найпоширенішими ферментативними токсинами зміїної

отрути є: фосфоліпаза А2, металопротеїнази, серинова протеаза, гіалуронідаза, ацетилхолінестераза, нуклеази (РНКаза, ДНКаза і фосфодіестераза) та оксидаза L-амінокислот. Неферментативні компоненти включають дезінтегрини, токсини трьох пальців, інгібітори протеаз (інгібітор Кунітца), багаті цистеїном секреторні білки, лектини С-типу [2; 10; 11; 14; 15].

Металопротеїнази і серинові протеази сильно впливають на систему гомеостазу. Металопротеїнази здатні викликати геморагії, протеоліз фібриногену та фібрину, а також індукувати апоптоз і пригнічення агрегації тромбоцитів [18; 20]. Оксидаза L-амінокислот і лектини С-типу переважно порушують процеси згортання крові. Фосфоліпаза А2 може викликати різні патологічні ефекти, включаючи мікотоксичність, нейротоксичність і гемотоксичність. Токсини трьох пальців загалом проявляють цитотоксичний і нейротоксичний ефекти, останній обумовлений взаємодією з ацетилхоліновими рецепторами, викликаючи м'язовий параліч і дихальну недостатність. Інгібітори протеаз (інгібітор Кунітца) також виявляють нейротоксичну дію, хоча деякі є антикоагулянтами. Багаті цистеїном секреторні білки блокують скорочення гладенької мускулатури [15].

Отже, біологічні властивості зміїної отрути тісно пов'язані з властивостями її компонентів, які можуть взаємодіяти з широким колом білків ссавців, проявляючи свою нейротоксичну, міотоксичну, цитотоксичну, гемотоксичну дію та антимікробну активність, впливаючи у такий спосіб на загальний стан гомеостазу організму [2; 12].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Застосовано метод аналізу літературних джерел щодо з'ясування екологічної ролі отрут різних отруйних тварин, і гадюк зокрема, та їх впливу на характер біотичних взаємозв'язків між організмами у екосистемах. Розглянуто наукові дані стосовно хімічного складу отрут і чинників, що впливають на їх токсичність. Узагальнено

результати досліджень вітчизняних та іноземних науковців стосовно механізмів впливу отрути гадюк, поширених на території України, зокрема на організм ссавців.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У природі існує постійна конкуренція за ресурси між різними живими організмами і завжди виживає найприспособаніший. Адаптація отруйних тварин до екосистем потребує еволюційних змін як анатомо-морфологічних, так і молекулярних, які максимізують пристосованість організму до середовища їх існування [1; 2]. Отже, отруйні тварини можуть містити у складі отрути різні компоненти, які еволюціонували, щоб виконувати різноманітні екологічні функції. У той час, як більшість отруйних організмів використовують свою отруту переважно для полегшення захоплення здобичі і годування, токсини отрути можуть використовуватися для вирішення значно ширшого кола завдань. Наприклад, болісні токсини — для захисту, паралізуючі — для хижацтва, нейротоксини здатні впливати на поведінку, стимулюючи токсини використовуються під час копуляції, а певні отрути мають ще й антимікробні властивості [8].

Відомо, що деякі отруйні тварини здатні дозувати кількість отрути залежно від ситуації, що вимагає її застосування. Встановлено зв'язок між функцією та еволюцією токсинів: так отрути, що використовуються для хижацтва, розвивалися, щоб стати більш складнішими, ніж захисні отрути. Отрути, що використовуються для захисту часто викликають сильний локальний біль, наприклад, бджолина отрута викликає больові відчуття майже виключно за допомогою мелітину (на який припадає близько 80% її складу) і, навпаки, види, які використовують свою отруту для хижацтва, демонструють широкий діапазон токсичності, а їх отрути можуть нараховувати від сотень до тисяч унікальних компонентів [8].

З іншого боку, останнім часом підвищився інтерес до еволюційного розвитку

резистентності до отрути як у здобичі, так і у хижих отруйних організмів. Тому наразі дуже часто досліджуються численні молекулярні інновації, які забезпечують цей опір. Отже, отрути тварин є важливими екологічними чинниками, які мають значний вплив на утворення і перебіг біотичних зв'язків у екосистемах та виконують одну або відразу декілька екологічних функцій [6; 8].

Отрута є однією з головних ознак, що асоціюється із зміями, однак лише невелика кількість із понад 3800 різних видів є дуже отруйними. Приблизно 10% усіх змій належать до родини Гадюкові (*Viperidae*). Кожна із 101 виду гадюк є отруйними. Отрута гадюк являє собою складну суміш різноманітних білків, пептидів і низькомолекулярних компонентів, серед яких є частка ферментів, а також неферментативні молекули, основними функціями яких є знерухомлення жертви, її умертвіння, і у випадку гадюк, початок процесу травлення. Ці властивості отрути використовуються і для захисту від хижаків, коли гадюка сама може бути здобиччю. Люди також стають частиною цієї біотичної взаємодії, у випадку укусу і отруєння, оскільки внаслідок широкого ареалу поширення гадюк, збільшується кількість їх зустрічей з людьми, особливо в теплих регіонах [11; 21].

Щороку фіксують близько 5,4 млн випадків укусів змій. Не всі укуси отруйних змій викликають отруєння, майже у 50% випадків відбувається так званий «сухий укус», коли отрута не вводиться. У випадку отруєння, клінічні ефекти залежать від кількох чинників: складу токсинів в отруті, об'єму введеної отрути, виду змії, індивідуальних особливостей потерпілого (вік, маса тіла, чутливість до отрути, вражена частина тіла і час, що минув після укусу) [11]. Смертельні випадки внаслідок укусу гадюк трапляються рідко. Згідно з даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, на території нашої держави за останні п'ять років (2018–2022 рр.) зареєстровано один смертельний випадок від ураження зміїною отрутою [9; 13; 22].

Vipera berus berus є найпоширенішою серед гадюк Європи, тому компонентний склад її отрути добре вивчений, а також досліджуються механізми впливу її отрути на перебіг фізіологічних процесів у організмі ссавців, і людини зокрема. Отрута *Vipera berus berus* містить білки і пептиди, що належать до 10–15 родин токсинів: металопротеїнази, серинові протеази, аспарагінову протеазу, фосфоліпазу A2, оксидазу L-амінокислот, гіалуронідазу, 5'-нуклеотидазу, глутамініл-пептид цикло-трансферазу, дезінтегрини, інгібітори протеаз (інгібітор Кунітца), багаті цистеїном секреторні білки, лектини C-типу, натрій-уретичні пептиди, фактор росту ендотелію судин. Отрута гадюки *Vipera berus nikolskii* відрізняється вищим вмістом фосфоліпази A2 і серинових протеаз та меншою кількістю лектинів C-типу, металопротеїназ і фактора росту ендотелію судин. Такий хімічний склад зумовлює протеолітичні, гемо- та цитотоксичні властивості отрути цих гадюк [9; 21].

За допомогою протеомного аналізу було встановлено, що найпоширенішими токсинами в отруті степової гадюки (*Vipera renardi*) є фосфоліпаза A2, яка представлена великою кількістю ізоформ, дезінтегрини і металопротеїнази. Повідомлялося, що отрута цього виду викликає геморагічний ефект у мишей, але не є міотоксичною. Геморагічна дія пов'язана із впливом металопротеїназ і може посилюватися за рахунок серинових протеаз, які хоча й наявні у меншій кількості в отруті цього виду, однак впливають на систему гемостазу і викликають коагулопатію. Встановлено, що отрута *Vipera berus nikolskii* є більш токсичною для мишей, ніж отрута *Vipera berus berus* при внутрішньоочеревному введенні, своєю чергою, отрута *Vipera berus berus* є більш токсичною для мишей, ніж отрута *Vipera renardi*. Через низьку токсичність отрути степова гадюка (*Vipera renardi*) вважається менш небезпечною для людини, ніж гадюка звичайна (*Vipera berus berus*) [7; 23].

Протеолітична дія отрут *Vipera berus berus* і *Vipera berus nikolskii* може викликати порушення метаболічних шляхів як в окре-

мих органах, так і в організмі загалом. Тому дослідження протеолітичного балансу організму, ураженого отрутою гадюки є важливим для розуміння механізмів впливу токсинів отрути на органи-мішені і патологічних змін, що виникають внаслідок їх дії. Наприклад, дослідження впливу отрут *Vipera berus berus* і *Vipera berus nikolskii* на білковий баланс надниркових залоз і яєчок щурів засвідчили зниження кількості загального білка, зміни білкового складу, ферментативний перерозподіл та підвищення рівня низькомолекулярних молекул в цих органах, що підтверджує активацію протеолізу та настання стану токсичності і є доказом початку патологічного процесу [21].

ВИСНОВКИ

Численні варіації та відмінності в хімічному складі отрути є адаптаціями, які виникли внаслідок впливу еволюційних та екологічних чинників на всіх таксономічних рівнях отруйних тварин. Окрім хижацтва і захисту, отрута використовується для виконання значно ширшого кола екологічних функцій і є внутрішньо екологічною рисою біотичних взаємовідносин між отруйною твариною та іншими організмами в екосистемах. Виділення, дослідження і характеристика компонентів зміної отру-

ти відбувається на міждисциплінарному рівні. Вивчення молекулярного складу та біологічної активності складових токсинів тварин, і гадюк зокрема, дає можливість зрозуміти молекулярні механізми їх впливу на різні системи життєдіяльності живих організмів, зокрема ссавців. Згідно з проаналізованими інформаційними джерелами серед гадюк, які поширені на території України, компоненти, що входять до складу отрут *Vipera berus berus* і *Vipera berus nikolskii* обумовлюють їх пряму гемолітичну, протеолітичну і цитотоксичну дію, що викликає інтоксикацію враженого організму. Отрута степової гадюки (*Vipera renardi*) має геморагічні властивості, але не є міотоксичною. Токсини отрути гадюк мають великий, ще не повністю розкритий потенціал для використання, не лише як молекулярні інструменти для дослідження фізіологічних процесів, а і для розробки нових ліків, діагностичних засобів, протиотрут, а також для глибшого розуміння впливу інгредієнтів навколишнього середовища на компонентний склад отрути та її роль у формуванні і розвитку біотичних взаємозв'язків між організмами. Усі ці сфери застосування отрути гадюк заслуговують подальшого ретельного практичного дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

- Calvete J.J. Snake venomics at the crossroads between ecological and clinical toxinology. *Biochem (Lond)*. 2019. Vol. 41. № 6. P. 28–33. DOI: <https://doi.org/10.1042/BIO04106028>
- Mohamed A.E.-A.T., Garcia Soares 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>
- Herzig V., Cristofori-Armstrong B., Israel M.R. et al. Animal toxins — Nature's evolutionary-refined toolkit for basic research and drug discovery. *Biochem Pharmacol*. 2020. Vol. 181. P. 114096. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114096>
- 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>
- Sunagar K., Morgenstern D., Reitzel A.M. and Moran Y. Ecological venomics: how genomics, transcriptomics and proteomics can shed new light on the ecology and evolution of venom. *J. Proteomics*. 2016. Vol. 135. P. 62–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2015.09.015>
- Jackson T.N.W., Jouanne H. and Vidal N. Snake Venom in Context: Neglected Clades and Concepts. *Front. Ecol. Evol*. 2019. Vol. 7. P. 332. DOI: <https://doi.org/10.3389/fevo.2019.00332>
- 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>
- 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>

9. Siigur J. and Siigur E. Biochemistry and toxicology of proteins and peptides purified from the venom of *Vipera berus berus*. *Toxicon: X*. 2022. Vol. 15. P. 100131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2022.100131>
10. Tasoulis T. and Isbister G.K. A Review and Database of Snake Venom Proteomes. *Toxins (Basel)*. 2017. Vol. 9. № 9. P. 290. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins9090290>
11. Damm M., Hempel B.-F. and Süßmuth R.D. Old World Vipers — A Review about Snake Venom Proteomics of Viperinae and Their Variations. *Toxins*. 2021. Vol. 13. P. 427. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins13060427>
12. Casewell N.R., Jackson T.N.W., Laustsen A.H. and Sunagar K. Causes and Consequences of Snake Venom Variation. *Trends Pharmacol Sci*. 2020. Vol. 41. № 8. P. 570–581. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.05.006>(4)
13. Центр громадського здоров'я МОЗ України. За 2022 рік в Україні зареєстровано 268 випадків ураження зміною отрутою. URL: <https://phc.org.ua/news/za-2022-rik-v-ukraini-zareestrovano-268-vipadkiv-urazhennya-zmiinouyu-otrutoyu>
14. Kato E.E., Viala V.L. and Sampaio S.C. Snake Venom and 3D Microenvironment Cell Culture: From Production to Drug Development. *Future Pharmacol*. 2022. Vol. 2. № 2. P. 117–125. DOI: <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol2020009>
15. Post Y., Puschhof J., Beumer J. et al. Snake Venom Gland Organoids. *Cell*. 2020. Vol. 180. P. 233–247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.038>
16. Avella I., Calvete J.J., Sanz L. et al. Interpopulational variation and ontogenetic shift in the venom composition of Lataste's viper (*Vipera latastei*, Boscá 1878) from northern Portugal. *J. Proteomics*. 2022. Vol. 263. P. 104613. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2022.104613>
17. Sousa L.F., Holding M.L., Del-Rei T.H.M. et al. Individual Variability in *Bothrops atrox* Snakes Collected from Different Habitats in the Brazilian Amazon: New Findings on Venom Composition and Functionality. *Toxins*. 2021. Vol. 13. P. 814. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins13110814>
18. Latinovic Z., Leonardi A., Koh C.Y. et al. The Procoagulant Snake Venom Serine Protease Potentially Having a Dual, Blood Coagulation Factor V and X-Activating Activity. *Toxins (Basel)*. 2020. Vol. 12. № 6. P. 358. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins12060358>
19. Mizsei E., Boros Z., Lovas-Kiss Á. et al. A trait-based framework for understanding predator–prey relationships: Trait matching between a specialist snake and its insect prey. *Funct Ecol*. 2019. Vol. 33. P. 2354–2368. DOI: <https://doi.org/10.1111/1365-2435.13446>
20. Olaoba O.T., dos Santos P.K., Selistre-de-Araujo H.S. and Ferreira de Souza D.H. Snake Venom Metalloproteinases (SVMPs): A structure-function update. *Toxicon: X*. 2020. Vol. 7. P. 100052. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2020.100052>
21. Palamarchuk M., Niyazmetov T., Halenova T. et al. Effect of *Vipera berus berus* and *Vipera berus nikolskii* venom on proteolytic balance in the tissue of the adrenal glands and testicles of rats. *Biomed Biotechnol Res J*. 2022. Vol. 6. № 4. P. 543–549. DOI: https://doi.org/10.4103/bbrj.bbrj_287_22
22. Центр громадського здоров'я МОЗ України. У 2021 році в Україні від укусів змій постраждали 333 людини. URL: <https://www.phc.org.ua/news/u-2021-roci-v-ukraini-vid-ukusiv-zmiy-postrazhdali-333-lyudini>
23. Kovalchuk S.I., Ziganshin R.H., Starkov V.G., Tsetlin V.I. and Utkin, Y.N. Quantitative Proteomic Analysis of Venoms from Russian Vipers of Pelias Group: Phospholipases A₂ are the Main Venom Components. *Toxins (Basel)*. 2016. Vol. 8. № 4. P. 105. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins8040105>

REFERENCES

1. Calvete, J. J. (2019). Snake venomomics at the crossroads between ecological and clinical toxinology. *Biochem (Lond)*, 41 (6), 28–33. DOI: <https://doi.org/10.1042/BIO04106028> [in English].
2. Mohamed, A.E.-A.T., Garcia Soares, 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].
3. Herzig, V., Cristofori-Armstrong, B., Israel, M.R. et al. (2020). Animal toxins — Nature's evolutionary-refined toolkit for basic research and drug discovery. *Biochem Pharmacol.*, 181, 114096. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114096> [in English].
4. 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].
5. Sunagar, K., Morgenstern, D., Reitzel, A.M. & Moran, Y. (2016). Ecological venomomics: how genomics, transcriptomics and proteomics can shed new light on the ecology and evolution of venom. *J. Proteomics*, 135, 62–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2015.09.015> [in English].
6. Jackson, T.N.W., Jovanne, H. & Vidal, N. (2019). Snake Venom in Context: Neglected Clades and Concepts. *Front. Ecol. Evol.*, 7, 332. DOI: <https://doi.org/10.3389/fevo.2019.00332> [in English].
7. 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].
8. 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].
9. Siigur, J. & Siigur, E. (2022). Biochemistry and toxicology of proteins and peptides purified from the

- venom of *Vipera berus berus*. *Toxicon*: *X*, 15, 100131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.100131> [in English].
10. Tasoulis, T. & Isbister, G.K. (2017). A Review and Database of Snake Venom Proteomes. *Toxins (Basel)*, 9 (9), 290. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins9090290>
 11. Damm, M., Hempel, B.-F. & Süßmuth, R.D. (2021). Old World Vipers — A Review about Snake Venom Proteomics of Viperinae and Their Variations. *Toxins*, 13, 427. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins13060427> [in English].
 12. Casewell, N.R., Jackson, T. N.W., Laustsen, A.H. & Sunagar, K. (2020). Causes and Consequences of Snake Venom Variation. *Trends Pharmacol Sci.*, 41 (8), 570–581. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.05.006> (4) [in English].
 13. Tsentr hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy. Za 2022 rik v Ukraini zareestrovano 268 vypadkiv urazhennia zmiinoiu otrutoiu [Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. In 2022, 268 cases of snakebite envenoming were registered in Ukraine]. (2023). URL: <https://phc.org.ua/news/za-2022-rik-v-ukraini-zareestrovano-268-vipadkiv-urazhennya-zmiinoiu-otrutoyu> [in Ukrainian].
 14. Kato, E.E., Viala, V.L. & Sampaio, S.C. (2022). Snake Venom and 3D Microenvironment Cell Culture: From Production to Drug Development. *Future Pharmacol.*, 2 (2), 117–125. DOI: <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol2020009> [in English].
 15. Post, Y., Puschhof, J., Beumer, J. et al. (2020). Snake Venom Gland Organoids. *Cell*, 180, 233–247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.038> [in English].
 16. Avella, I., Calvete, J.J., Sanz, L. et al. (2022). Interpopulational variation and ontogenetic shift in the venom composition of Lataste's viper (*Vipera latastei*, Boscá 1878) from northern Portugal. *J. Proteomics*, 263, 104613. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2022.104613> [in English].
 17. Sousa, L.F., Holding, M.L., Del-Rei, T.H.M. et al. (2021). Individual Variability in *Bothrops atrox* Snakes Collected from Different Habitats in the Brazilian Amazon: New Findings on Venom Composition and Functionality. *Toxins*, 13, 814. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins13110814> [in English].
 18. Latinovic, Z., Leonardi, A., Koh, C.Y. et al. (2020). The Procoagulant Snake Venom Serine Protease Potentially Having a Dual, Blood Coagulation Factor V and X-Activating Activity. *Toxins (Basel)*, 12 (6), 358. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins12060358> [in English].
 19. Mizsei, E., Boros, Z., Lovas-Kiss, Á. et al. (2019). A trait-based framework for understanding predator–prey relationships: Trait matching between a specialist snake and its insect prey. *Funct Ecol.*, 33, 2354 – 2368. DOI: <https://doi.org/10.1111/1365-2435.13446> [in English].
 20. Olaoba, O.T., dos Santos, P.K., Selistre-de-Araujo, H.S. & Ferreira de Souza, D.H. (2020). Snake Venom Metalloproteinases (SVMPs): A structure-function update. *Toxicon*: *X*, 7, 100052. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.100052> [in English].
 21. Palamarchuk, M., Niyazmetov, T., Halenova, T. et al. (2022). Effect of *Vipera berus berus* and *Vipera berus nikolskii* venom on proteolytic balance in the tissue of the adrenal glands and testicles of rats. *Biomed Biotechnol Res J.*, 6 (4), 543–549. DOI: https://doi.org/10.4103/bbrj.bbrj_287_22 [in English].
 22. Tsentr hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy. U 2021 rotsi v Ukraini vid ukusiv zmii postrazhdaly 333 liudyny [Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. In 2021, 333 people were injured by snake bites in Ukraine]. (2022). URL: <https://www.phc.org.ua/news/u-2021-roci-v-ukraini-vid-ukusiv-zmiy-postrazhdali-333-lyudini> [in Ukrainian].
 23. Kovalchuk, S.I., Ziganshin, R.H., Starkov, V.G., Tsetlin, V.I. & Utkin, Y.N. (2016). Quantitative Proteomic Analysis of Venoms from Russian Vipers of Pelias Group: Phospholipases A₂ are the Main Venom Components. *Toxins (Basel)*, 8 (4), 105. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins8040105> [in English].

Стаття надійшла до редакції журналу 24.12.2022