

УДК 612.314.1

<https://doi.org/10.23888/HMJ2024123488-496>

Змеиные яды: химический состав и терапевтический потенциал

А. А. Скрыбина[✉], А. Саикумар

Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Скрыбина Анна Александровна, anna.skryabina.85@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Целебные свойства змеиного яда были известны с древности, что сделало змею символом фармации и медицины. Змеиные яды представляют собой сложные смеси, содержащие белки, пептиды, ферменты и низкомолекулярные соединения. Изучение этих компонентов открыло новые перспективы в разработке лекарственных препаратов для лечения ряда заболеваний: например, артериальной гипертензии и тромбозов. Данный обзор посвящен химическому составу змеиного яда и возможностям его использования в медицинских целях при разработке лекарств.

В статье представлен обзор литературы баз данных PubMed, Medline, Springer, eLibrary, а также найденных с помощью Google Scholar актуальных научных статей. Рассмотрена смесь токсинов, составляющих змеиный яд, с акцентом на молекулярную структуру, химическую реактивность и распознавание мишеней наиболее биоактивных токсинов, на основе которых могут быть разработаны биологически активные препараты. Показан механизм действия препаратов, полученных из змеиного яда.

Заключение. Исследования основных токсинов, входящих в состав ядов, помогают лучше понять, как токсины действуют на свои мишени и как можно спроектировать действие токсина для достижения терапевтических целей. Уже одобренные и разрабатываемые лекарственные средства, полученные из змеиного яда, демонстрируют, что токсическая биоактивность может быть преобразована в средство терапии. Большие молекулы токсинов могут быть перепроектированы и сокращены до их распознающих мотивов, сохраняя при этом сродство и специфичность.

Ключевые слова: яд змей; токсины; лекарственные средства

Для цитирования:

Скрыбина А. А., Саикумар А. Змеиные яды: химический состав и терапевтический потенциал // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2024. Т. 12, № 3. С. 488–496. <https://doi.org/10.23888/HMJ2024123488-496>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2024123488-496>

Snake Venoms: Chemical Composition and Therapeutic Potential

Anna A. Skryabina✉, Ashvin Saikumar

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Anna A. Skryabina, anna.skryabina.85@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: The healing properties of snake venom have been known since antiquity, making the snake a symbol of pharmacy and medicine. Snake venoms are complex mixtures containing proteins, peptides, enzymes and low molecular weight compounds. The study of these components has opened new perspectives in the development of drugs for the treatment of several diseases: for example, arterial hypertension and thrombosis. This review focuses on the chemical composition of snake venom and its potential medical uses in drug development.

The article presents a literature review of relevant scientific articles found in databases such as PubMed, Medline, Springer, eLibrary, and Google Scholar. The mixture of toxins that make up snake venom is reviewed, with emphasis on the molecular structure, chemical reactivity and target recognition of the most bioactive toxins from which bioactive drugs can be developed. The mechanism of action of drugs derived from snake venom is shown.

CONCLUSION: Studies of the major toxins found in venoms provide insight into how toxins act on their targets and how toxin action can be engineered to achieve therapeutic goals. Already approved and in development, snake venom-derived drugs demonstrate that toxic bioactivity can be converted into therapeutics. Large toxin molecules can be redesigned and reduced to their recognition motifs while maintaining affinity and specificity.

Keywords: *snake venom; toxins; drugs*

For citation:

Skryabina A. A., Saikumar A. Snake Venoms: Chemical Composition and Therapeutic Potential. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2024;12(3):488–496. <https://doi.org/10.23888/HMJ2024123488-496>.

Актуальность

В мире насчитывается более 220 тыс. видов ядовитых животных, что составляет примерно 15% от всего разнообразия животных на Земле [1]. Яды животных используются в качестве средств защиты, а также для обездвиживания и переваривания добычи. Они состоят не из отдельных токсинов, а из множества биологически активных компонентов, включая белки, ферменты и некоторые небелковые соединения, такие как углеводы, липиды, ионы металлов и другие, пока еще не идентифицированные вещества [2]. Однако токсичность яда обычно связана с небольшим количеством токсинов, входящих в его состав [3]. Укусы или ужаления некоторых ядовитых животных могут привести к острому отравлению, приводящему к смерти [4].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), укусы ядовитых животных являются одной из важных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Возглавляют этот список ядовитые змеи: согласно недавно опубликованному исследованию, в 2019 г. от укусов змей умерло 63 400 человек, в основном — из-за отсутствия надлежащих противоядий в сельской местности. Подавляющее большинство смертей произошло в Индии (51 100 случаев) [5]. Исследователи прогнозируют, что к 2050 г. число смертей от змеиных укусов возрастет до 68 800, что свидетельствует о том, что цель ВОЗ по сокращению смертности от змеиных укусов вдвое к 2030 г., вероятнее всего, не будет достигнута.

Токсины пептидной структуры, выделенные из ядов животных, с высокой избирательностью и сродством воздействуют преимущественно на ионные каналы, мембранные рецепторы и компоненты системы гемостаза [6]. Например, змеиные яды содержат разнообразные биологически активные вещества, состоящие в основном из белков, которые активно изучаются с целью выявления элементов, способных найти применение в биомедицине. В частности, были получены значимые результаты, которые могут быть использованы для изучения аутоиммунных и ревматологических забо-

леваний и создания новых лекарств. Изучение дизинтегринов (белков, блокирующих действие интегринов) позволило разработать антитромбоцитарные средства и заложило основу для создания новых иммунодепрессантов и антинеопластических лекарственных средств [7].

Наиболее хорошо изучены яды конусов (хищных брюхоногих моллюсков), пауков, скорпионов и змей. Яды этих животных содержат короткие (3–9 кДа) дисульфид-содержащие пептиды, а также более тяжелые белки, в том числе ферменты. При этом в подавляющем большинстве случаев в пептидах используется лишь одна эволюционно устоявшаяся пространственная укладка, называемая структурным мотивом ингибиторного цистинового узла (англ.: *Inhibitor Cystine Knot*, ИСК) [8]. Яд паука или конуса может содержать тысячи различных пептидов, а яд скорпиона — несколько сотен. Большое количество видов пауков (возможно, более 100 тыс.) еще больше увеличивает разнообразие ядов [9].

Единственным эффективным средством лечения змеиного укуса является введение специфического противоядия, но варибельность состава яда ограничивает доступность и масштабирование производства антитоксинов [10]. Тем не менее, это разнообразие состава предоставляет ученым богатый набор высокоспецифичных и биологически активных соединений, которые открывают множество путей к разработке новых терапевтических препаратов [11].

Химический состав змеиного яда

С середины XX века исследователи наблюдали за многообразием составляющих змеиного яда и начали выделять и анализировать структуру его токсинов, поскольку многие из них потенциально могут быть превращены в лекарства. Змеиные яды обычно состоят из смеси от 20 до 100 компонентов, более 90% из которых представляют собой пептиды и белки, с высокой биологической активностью и высокой избирательностью действия [12]. Яды змей могут быть классифицированы как нейротоксические, гемотоксические и ци-

токсические, в зависимости от вида. При этом состав яда в значительной степени варьирует между видами. Кроме того, показано, что на состав яда могут оказывать влияние и другие факторы, такие как условия окружающей среды, возраст, пол или тип доступной добычи [13].

Большинство токсинов змеиного яда принадлежат к одному из 30 семейств [14]. В змеиных ядах известного состава некоторые семейства белков содержат сотни изоформ [15]. Например, в базе данных UniProt [16] содержатся записи о почти 3000 изоформ змеиных токсинов. Несмотря на то, что между изоформами одного и того же белка обычно существует обширная функциональная избыточность, бывают случаи, когда разные изоформы обладают разной биологической активностью, что делает их изучение актуальным [17].

Достижения транскриптомики и протеомики, ставшие возможными благодаря развитию масс-спектрометрии, обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии и секвенирования [15, 18], позволили ученым определить состав яда сотен видов змей, что дало начало области знаний, названной «веномика» [19]. Некоторые токсины действуют синергически, причем их сочетания и соотношение концентраций определяют патофизиологию укуса змеи. Например, разный химический состав яда аспидов и гадюк обуславливает различия в клинических проявлениях: попадание в организм человека яда аспидов вызывает преимущественно нейротоксические, цитотоксические и кардиотоксические проявления, в то время как попадание яда гадюк обычно вызывает миотоксичность и гемотоксичность [10].

Яды аспидов в основном состоят из пептидов семи семейств, при этом, секретруемые фосфолипазы A2 (PLA2) [20] и α -нейротоксины, которые называют «трехпальцевыми» токсинами (англ.: *Three-Finger Toxins*, 3FTxs) [21], поскольку их пространственная структура напоминает три петли или три пальца [22], часто являются основными компонентами и играют доминирующую роль в действии яда, хотя существуют множество исключений и от-

мечается значительное межвидовое разнообразие. Например, яд змей из рода *Dendroaspis* (мамбы) и многих австралийских змей демонстрирует заметные отличия в составе и действии токсинов: у первых отсутствуют PLA2, а у вторых очень низкое содержание (< 6%) 3FTx. На другие токсины — металлопротеиназы змеиного яда (SVMP), сериновые протеазы змеиного яда (SVSP) и оксидазы L-аминокислот (LAAO) — приходится в среднем 6% состава яда аспидов [9]. Пептиды Кунитц-типа — семейство ингибиторов сериновых протеаз, которые составляют в среднем около 5% яда аспидов и являются мощными селективными блокаторами K⁺-каналов. Такие пептиды особенно распространены у мамб [22]. Остальные семейства белков, которые были идентифицированы, встречаются в меньших количествах.

Яды гадюк включают преимущественно токсины из девяти семейств белков. У большинства видов доминируют токсины PLA2 [20], SVMP [23] и SVSP [24], составляющие около 70% от всего протеома яда. Большинство токсинов PLA2 гадюк миотоксичны, несмотря на значительную идентичность последовательностей с PLA2 аспидов, многие из которых являются нейротоксичными. Другие токсины, присутствующие в меньших количествах (4-7%) — это LAAO [25], лектины С-типа и лектиноподобные белки С-типа [26], а также натрийуретические пептиды [27].

Змеиный яд обладает выраженным внутривидовым и межвидовым разнообразием. Содержание токсинов PLA2 и 3FTx в яде аспидов разных видов в значительной степени отличается, варьируя от почти 0 до 100%. Интересно, что у большинства видов низкое содержание PLA2 компенсируется более высокой концентрацией 3FTx и наоборот. Таким образом, вместе они составляют в среднем более 80% от общего протеома яда у большинства видов аспидов. Пептиды Кунитц-типа обычно составляют менее 10%, с более равномерным распределением по видам [9].

Исключением является черная мамба (*Dendroaspis polylepis*) — наиболее грозная змея африканского континента. Яд черной

мамбы состоит в основном из пептидов Кунитц-типа и 3FTx (61% и 31%, соответственно) и не содержит PLA2 [28]. Таким образом, состав ее яда весьма нетипичен и не похож практически ни на одну другую змею, за исключением яда близкородственной узкоголовой мамбы (*Dendroaspis angusticeps*), который также лишен PLA2 и богат пептидами Кунитц-типа и 3FTx, но в противоположных соотношениях (16% и 69%, соответственно). Эти две мамбы, возможно, представляют собой наиболее яркие примеры химического разнообразия ядов аспидов.

Лекарственные средства на основе змеиного яда

Яды змей, как правило, цитотоксичны, нейротоксичны и гемотоксичны. Ранее в исследованиях установлен противораковый потенциал цитотоксинов [29], а нейротоксины представляют интерес для лечения неврологических заболеваний. Однако ни один лекарственный препарат, полученный на основе нейротоксина змеиного яда, пока не поступил на рынок. FDA и EMA одобрили зиконотид, пептид ω-конотоксина улитки *Conus magus*, в качестве анальгетика для лечения сильной хронической боли [30]. Основным ограничением этого препарата является интратекальный путь введения. В отличие от нейротоксинов, гемотоксины послужили основой для создания многочисленных препаратов, одобренных FDA и EMA. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире, разработка препаратов на основе змеиного яда, воздействующих на сердечно-сосудистую систему, представляется перспективной.

Каптоприл. Антигипертензивный препарат каптоприл стал первым лекарством на основе биологически активного компонента из змеиного яда, который был одобрен в США в 1981 г., а в европейских странах — с 1984 г. Эмпирические наблюдения, позволившие установить, что укус южноамериканской змеи обыкновенная жарарака (*Bothrops jararaca*) вызывает заметную гипотонию, привели к обнаружению в ее яде сосудорасширяющего пептида брадикинина [31]. Последующие ис-

следования привели к открытию в яде жарараки девяти пептидов, которые потенцировали действие брадикинина и были названы брадикинин-потенцирующими факторами [32]. Эти пептиды ингибируют ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), который способен расщеплять брадикинин, обладающий гипотензивной активностью. Данный установленный терапевтический потенциал привел к разработке гипотензивного лекарственного средства с использованием брадикинин-потенцирующих пептидов (в частности, BPP5a и BPP9a). В результате был создан каптоприл — первый в своем классе гипотензивный лекарственный препарат — ингибитор АПФ. Его разработка стала важной во многих отношениях вехой: это был первый препарат, созданный на основе яда животных; он был разработан путем преобразования токсического действия в терапевтическое; и, наконец, это был один из первых примеров открытия лекарств на основе лигандов.

Тирофибан. Это антитромбоцитарный препарат, одобренный FDA в 1998 г. и EMA в 1999 г. для лечения острого коронарного синдрома [33]. В основе его структуры лежит токсин эхистатин — 49-членный полипептид-дезинтегрин, выделенный из яда эфы *Echis carinatus*. Эхистатин конкурирует с фибриногеном за связывание с интегрином αIIbβ3, усиливая геморрагическую активность SVMР. Тирофибан был смоделирован таким образом, чтобы повторить мотив Arg-Gly-Asp (RGD) эхистатина в синтетической молекуле [29]. Сродство тирофибана к αIIbβ3 увеличено за счет последовательности (S)-NHSO₂nC₄H₉, взаимодействующей с экзосайтом αIIbβ3, с которым эхистатин не взаимодействует [34]. Таким образом, аффинность и специфичность тирофибана превосходят таковые эхистатина.

Энтифибамид. Еще один антитромбоцитарный препарат, одобренный FDA в 1998 г. и EMA в 1999 г., который был разработан на основе дезинтегрин (барбурина), обнаруженного в яде карликовой гремучей змеи *Sistrurus miliarius barbouri* [35]. Барбурин связывает интегрины αIIbβ3 через мотив Lys-Gly-Asp (KGD), а не через более распространенный, но ме-

нее специфичный мотив RGD. Мотив KGD обеспечивает более высокую специфичность в отношении интегринов α 1B β 3 по сравнению с другими интегринными.

Остатки, примыкающие к мотиву KGD, в значительной степени влияют на сродство к барбурину, поэтому эти соседние области также были изучены при разработке эптифибатида [36]. Конечная форма препарата представляет собой циклический гептапептид, обладающий повышенной устойчивостью к протеолизу [37].

Батроксобин (Дефибраз). Это тромбиноподобная сериновая протеаза, выделенная из яда бразильского ботропса (*Bothrops moojeni*), которая вызывает дефибриногенизацию [38]. Этот токсин продается в Китае и Японии для лечения острого церебрального инфаркта, ишемии, вызванной окклюзионными заболеваниями сосудов, а также нарушений микроциркуляции.

Гемокоагулаза. Это ферментная система, выделенная из яда кайсаки (*Bothrops atrox*) [39]. Ферментная система включает батроксобин и SVMР, который активирует фактор X, что приводит к антигеморрагической активности. Гемокоагулаза разрешена к применению в Японии, Индии и Южной Корее для лечения внутренних и наружных кровотечений.

α -кобротоксин. Очищенный из яда китайской кобры (*Naja atra*) является ЗФТх

α -нейротоксином, который связывает никотиновые ацетилхолиновые рецепторы в нервно-мышечных соединениях [40]. α -кобротоксин разрешен к применению в Китае в качестве анальгетика при умеренной и сильной боли. Однако его высокая биоактивность может привести к побочным эффектам, таким как остановка дыхания.

Заключение

Яды змей представляют собой одни из самых интересных животных ядов с точки зрения их сложности, эволюции и потенциального применения в терапевтических целях. Выполненный обзор литературы показывает разнообразие химического состава змеиного яда, который все чаще изучается для потенциальной разработки лекарств. Исследования основных токсинов, входящих в состав ядов, помогают лучше понять, как токсины действуют на свои мишени и как можно спроектировать действие токсина для достижения терапевтических целей. Уже одобренные и разрабатываемые лекарственные средства, полученные из змеиного яда, демонстрируют, что токсическая биоактивность может быть преобразована в средство терапии. Большие молекулы токсинов могут быть перепроектированы и сокращены до их распознающих мотивов, сохраняя при этом сродство и специфичность.

Список источников

1. Holford M., Daly M., King G.F., et al. Venoms to the rescue // *Science*. 2018. Vol. 361, No. 6405. P. 842–844. doi: [10.1126/science.aau7761](https://doi.org/10.1126/science.aau7761)
2. Minutti-Zanella C., Gil-Leyva E.J., Vergara I. Immunomodulatory properties of molecules from animal venoms // *Toxicon*. 2021. Vol. 191. P. 54–68. doi: [10.1016/j.toxicon.2020.12.018](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.12.018)
3. Ferraz C.R., Arrahman A., Xie C., et al. Multifunctional Toxins in Snake Venoms and Therapeutic Implications: From Pain to Hemorrhage and Necrosis // *Front. Ecol. Evol.* 2019. Vol. 7. P. 218. doi: [10.3389/fevo.2019.00218](https://doi.org/10.3389/fevo.2019.00218)
4. Mohamed Abd El-Aziz T., Soares A.G., Stockand J.D. Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tools for Life Saving // *Toxins (Basel)*. 2019. Vol. 11, No. 10. P. 564. doi: [10.3390/toxins11100564](https://doi.org/10.3390/toxins11100564)
5. GBD 2019 Snakebite Envenomation Collaborators. Global mortality of snakebite envenoming between 1990 and 2019 // *Nat. Commun.* 2022. Vol. 13, No. 1. P. 6160. doi: [10.1038/s41467-022-33627-9](https://doi.org/10.1038/s41467-022-33627-9)
6. Beraud E., Chandy K.G. Therapeutic potential of peptide toxins that target ion channels // *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2011. Vol. 10, No. 5. P. 322–342. doi: [10.2174/187152811797200696](https://doi.org/10.2174/187152811797200696)
7. Cañas C.A., Castaño-Valencia S., Castro-Herrera F., et al. Biomedical applications of snake venom: from basic science to autoimmunity and rheumatology // *J. Transl. Autoimmun.* 2020. Vol. 4. P. 100076. doi: [10.1016/j.jtauto.2020.100076](https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100076)
8. Миков А.Н., Козлов С.А. Структурные особенности цистеин-богатых полипептидов из ядов морских анемон // *Биоорганическая химия*. 2015. Т. 41, № 5. С. 511–523. doi: [10.1134/S1068162015050088](https://doi.org/10.1134/S1068162015050088)
9. Oliveira A.L., Viegas M.F., da Silva S.L., et al. The chemistry of snake venom and its medicinal potential // *Nat. Rev. Chem.* 2022. Vol. 6, No. 7. P. 451–469. doi: [10.1038/s41570-022-00393-7](https://doi.org/10.1038/s41570-022-00393-7)

10. Gutiérrez J.M., Calvete J.J., Habib A.G., et al. Snakebite envenoming // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017. Vol. 3. P. 17063. doi: [10.1038/nrdp.2017.63](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.63)
11. Bordon K.C.F., Cologna C.T., Fornari–Baldo E.C., et al. From Animal Poisons and Venoms to Medicines: Achievements, Challenges and Perspectives in Drug Discovery // *Front. Pharmacol.* 2020. Vol. 11. P. 1132. doi: [10.3389/fphar.2020.01132](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01132)
12. Аверин А.С., Уткин Ю.Н. Сердечно-сосудистые эффекты токсинов змеиногo яда: кардиотоксичность и кардиопротекция // *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2021. Т. 13, № 3 (50). С. 4–14. doi: [10.32607/actanaturae.11375](https://doi.org/10.32607/actanaturae.11375)
13. Casewell N.R., Jackson T.N.W., Laustsen A.H., et al. Causes and Consequences of Snake Venom Variation // *Trends Pharmacol. Sci.* 2020. Vol. 41, No. 8. P. 570–581. doi: [10.1016/j.tips.2020.05.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.05.006)
14. Ojeda P.G., Ramírez D., Alzate–Morales J., et al. Computational Studies of Snake Venom Toxins // *Toxins* (Basel). 2017. Vol. 10, No. 1. P. 8. doi: [10.3390/toxins10010008](https://doi.org/10.3390/toxins10010008)
15. Modahl C.M., Brahma R.K., Koh C.Y., et al. Omics Technologies for Profiling Toxin Diversity and Evolution in Snake Venom: Impacts on the Discovery of Therapeutic and Diagnostic Agents // *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2020. Vol. 8. P. 91–116. doi: [10.1146/annurev-animal-021419-083626](https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021419-083626)
16. The Uniprot Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021 // *Nucleic Acids Res.* 2021. Vol. 49, No. D1. P. D480–D489. doi: [10.1093/nar/gkaa1100](https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1100)
17. Simoes–Silva R., Alfonso J., Gomez A., et al. Snake Venom, A Natural Library of New Potential Therapeutic Molecules: Challenges and Current Perspectives // *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018. Vol. 19, No. 4. P. 308–335. doi: [10.2174/1389201019666180620111025](https://doi.org/10.2174/1389201019666180620111025)
18. Brahma R.K., McCleary R.J.R., Kini R.M., et al. Venom gland transcriptomics for identifying, cataloging, and characterizing venom proteins in snakes // *Toxicon*. 2015. Vol. 93. P. 1–10. doi: [10.1016/j.toxicon.2014.10.022](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.10.022)
19. Calvete J.J., Sanz L., Angulo Y., et al. Venoms, venomomics, antivenomics // *FEBS Lett.* 2009. Vol. 583, No. 11. P. 1736–1743. doi: [10.1016/j.febslet.2009.03.029](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.03.029)
20. Gutiérrez J.M., Lomonte B. Phospholipases A2: unveiling the secrets of a functionally versatile group of snake venom toxins // *Toxicon*. 2013. Vol. 62. P. 27–39. doi: [10.1016/j.toxicon.2012.09.006](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.09.006)
21. Kini R.M., Koh C.Y. Snake venom three-finger toxins and their potential in drug development targeting cardiovascular diseases // *Biochem. Pharmacol.* 2020. Vol. 181. P. 114105. doi: [10.1016/j.bcp.2020.114105](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114105)
22. Гелашвили Д.Б., Романова Е.Б. Токсины яда африканских мамб (*Dendroaspis sp.*) как аллелохимические агенты // *Биосфера*. 2023. Т. 15, № 3. С. 229–245. doi: [10.24855/biosfera.v15i3.824](https://doi.org/10.24855/biosfera.v15i3.824)
23. Olaoba O.T., Karina Dos Santos P., Selistre-de-Araujo H.S., et al. Snake Venom Metalloproteinases (SVMPs): A structure–function update // *Toxicol. X*. 2020. Vol. 7. P. 100052. doi: [10.1016/j.toxcx.2020.100052](https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2020.100052)
24. Ullah A., Masood R., Ali I., et al. Thrombin-like enzymes from snake venom: Structural characterization and mechanism of action // *Int. J. Biol. Macromol.* 2018. Vol. 114. P. 788–811. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2018.03.164](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.164)
25. Ullah A. Structure–Function Studies and Mechanism of Action of Snake Venom L–Amino Acid Oxidases // *Front. Pharmacol.* 2020. Vol. 11. P. 110. doi: [10.3389/fphar.2020.00110](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00110)
26. Arlinghaus F.T., Eble J.A. C-type lectin-like proteins from snake venoms // *Toxicon*. 2012. Vol. 60, No. 4. P. 512–519. doi: [10.1016/j.toxicon.2012.03.001](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.03.001)
27. Sridharan S., Kini R.M., Richards A.M. Venom natriuretic peptides guide the design of heart failure therapeutics // *Pharmacol. Res.* 2020. Vol. 155. P. 104687. doi: [10.1016/j.phrs.2020.104687](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104687)
28. Laustsen A.H., Lomonte B., Lohse B., et al. Unveiling the nature of black mamba (*Dendroaspis polylepis*) venom through venomomics and antivenom immunoprofiling: identification of key toxin targets for antivenom development // *J. Proteomics*. 2015. Vol. 119. P. 126–142. doi: [10.1016/j.jprot.2015.02.002](https://doi.org/10.1016/j.jprot.2015.02.002)
29. Estevão–Costa M.–I., Sanz–Soler R., Johanningermeier B., et al. Snake venom components in medicine: From the symbolic rod of Asclepius to tangible medical research and application // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2018. Vol. 104. P. 94–113. doi: [10.1016/j.biocel.2018.09.011](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.09.011)
30. Schmidtko A., Lötsch J., Freynhagen R., et al. Ziconotide for treatment of severe chronic pain // *Lancet*. 2010. Vol. 375, No. 9725. P. 1569–1577. doi: [10.1016/s0140-6736\(10\)60354-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60354-6)
31. Rocha E Silva M., Beraldo W.T., Rosenfeld G. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin // *Am. J. Physiol.* 1949. Vol. 156, No. 2. P. 261–273. doi: [10.1152/ajplegacy.1949.156.2.261](https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1949.156.2.261)
32. McCleary R.J.R., Kini R.M. Non-enzymatic proteins from snake venoms: a gold mine of pharmacological tools and drug leads // *Toxicon*. 2013. Vol. 62. P. 56–74. doi: [10.1016/j.toxicon.2012.09.008](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.09.008)
33. Lazarovici P., Marcinkiewicz C., Lelkes P.I. From Snake Venom’s Disintegrins and C-Type Lectins to Anti-Platelet Drugs // *Toxins* (Basel). 2019. Vol. 11, No. 5. P. 303. doi: [10.3390/toxins11050303](https://doi.org/10.3390/toxins11050303)
34. Hartman G.D., Egbertson M.S., Halczenko W., et al. Non-peptide fibrinogen receptor antagonists. 1. Discovery and design of exosite inhibitors // *J. Med. Chem.* 1992. Vol. 35, No. 24. P. 4640–4642. doi: [10.1021/jm00102a020](https://doi.org/10.1021/jm00102a020)
35. Scarborough R.M., Naughton M.A., Teng W., et al. Design of potent and specific integrin antagonists. Peptide antagonists with high specificity for glycoprotein IIb–IIIa // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268, No. 2. P. 1066–1073.
36. Scarborough R.M. Development of eptifibatid // *Am. Heart J.* 1999. Vol. 138, No. 6, Pt. 1. P. 1093–1104. doi: [10.1016/s0002-8703\(99\)70075-x](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70075-x)

37. O'Shea J.C., Tcheng J.E. Eptifibatide: a potent inhibitor of the platelet receptor integrin glycoprotein IIb/IIIa // *Expert Opin. Pharmacother.* 2002. Vol. 3, No. 8. P. 1199–1210. doi: [10.1517/14656566.3.8.1199](https://doi.org/10.1517/14656566.3.8.1199)
38. Vu T.T., Stafford A.R., Leslie B.A., et al. Batroxobin binds fibrin with higher affinity and promotes clot expansion to a greater extent than thrombin // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288, No. 23. P. 16862–16871. doi: [10.1074/jbc.m113.464750](https://doi.org/10.1074/jbc.m113.464750)
39. Waheed H., Moin S.F., Choudhary M.I. Snake Venom: From Deadly Toxins to Life-saving Therapeutics // *Curr. Med. Chem.* 2017. Vol. 24, No. 17. P. 1874–1891. doi: [10.2174/0929867324666170605091546](https://doi.org/10.2174/0929867324666170605091546)
40. Lin F., Reid P.F., Qin Z.–H. Cobrotoxin could be an effective therapeutic for COVID-19 // *Acta Pharmacol. Sin.* 2020. Vol. 41, No. 9. P. 1258–1260. doi: [10.1038/s41401-020-00501-7](https://doi.org/10.1038/s41401-020-00501-7)

References

1. Holford M, Daly M, King GF, et al. Venoms to the rescue. *Science.* 2018;361(6405):842–4. doi: [10.1126/science.aau7761](https://doi.org/10.1126/science.aau7761)
2. Minutti–Zanella C, Gil–Leyva EJ, Vergara I. Immunomodulatory properties of molecules from animal venoms. *Toxicon.* 2021;191:54–68. doi: [10.1016/j.toxicon.2020.12.018](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.12.018)
3. Ferraz CR, Arrahman A, Xie C, et al. Multifunctional Toxins in Snake Venoms and Therapeutic Implications: From Pain to Hemorrhage and Necrosis. *Front Ecol Evol.* 2019;7:218. doi: [10.3389/fevo.2019.00218](https://doi.org/10.3389/fevo.2019.00218)
4. Mohamed Abd El-Aziz T, Soares AG, Stockand JD. Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tools for Life Saving. *Toxins (Basel).* 2019;11(10):564. doi: [10.3390/toxins11100564](https://doi.org/10.3390/toxins11100564)
5. GBD 2019 Snakebite Envenomation Collaborators. Global mortality of snakebite envenoming between 1990 and 2019. *Nat Commun.* 2022;13(1):6160. doi: [10.1038/s41467-022-33627-9](https://doi.org/10.1038/s41467-022-33627-9)
6. Beraud E, Chandy KG. Therapeutic potential of peptide toxins that target ion channels. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011;10(5):322–42. doi: [10.2174/187152811797200696](https://doi.org/10.2174/187152811797200696)
7. Cañas CA, Castaño–Valencia S, Castro–Herrera F, et al. Biomedical applications of snake venom: from basic science to autoimmunity and rheumatology. *J Transl Autoimmun.* 2020;4:100076. doi: [10.1016/j.jtauto.2020.100076](https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100076)
8. Mikov AN, Kozlov SA. Structural Features of Cysteine Stabilized Polypeptides from Sea Anemones Venoms. *Bioorganicheskaya Khimiya.* 2015;41(5): 511–23. (In Russ). doi: [10.1134/S1068162015050088](https://doi.org/10.1134/S1068162015050088)
9. Oliveira AL, Viegas MF, da Silva SL, et al. The chemistry of snake venom and its medicinal potential. *Nat Rev Chem.* 2022;6(7):451–69. doi: [10.1038/s41570-022-00393-7](https://doi.org/10.1038/s41570-022-00393-7)
10. Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, et al. Snakebite envenoming. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3: 17063. doi: [10.1038/nrdp.2017.63](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.63)
11. Bordon KCF, Cologna CT, Fornari–Baldo EC, et al. From Animal Poisons and Venoms to Medicines: Achievements, Challenges and Perspectives in Drug Discovery. *Front Pharmacol.* 2020;11:1132. doi: [10.3389/fphar.2020.01132](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01132)
12. Averin AS, Utkin YN. Cardiovascular Effects of Snake Toxins: Cardiotoxicity and Cardioprotection. *Acta Naturae.* 2021;13(3):4–14. (In Russ). doi: [10.32607/actanaturae.11375](https://doi.org/10.32607/actanaturae.11375)
13. Casewell NR, Jackson TNW, Laustsen AH, et al. Causes and Consequences of Snake Venom Variation. *Trends Pharmacol Sci.* 2020;41(8):570–81. doi: [10.1016/j.tips.2020.05.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.05.006)
14. Ojeda PG, Ramírez D, Alzate–Morales J, et al. Computational Studies of Snake Venom Toxins. *Toxins (Basel).* 2017;10(1):8. doi: [10.3390/toxins10010008](https://doi.org/10.3390/toxins10010008)
15. Modahl CM, Brahma RK, Koh CY, et al. Omics Technologies for Profiling Toxin Diversity and Evolution in Snake Venom: Impacts on the Discovery of Therapeutic and Diagnostic Agents. *Annu Rev Anim Biosci.* 2020;8:91–116. doi: [10.1146/annurev-animal-021419-083626](https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021419-083626)
16. The Uniprot Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D480–9. doi: [10.1093/nar/gkaa1100](https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1100)
17. Simoes–Silva R, Alfonso J, Gomez A, et al. Snake Venom, A Natural Library of New Potential Therapeutic Molecules: Challenges and Current Perspectives. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(4):308–35. doi: [10.2174/1389201019666180620111025](https://doi.org/10.2174/1389201019666180620111025)
18. Brahma RK, McCleary RJR, Kini RM, et al. Venom gland transcriptomics for identifying, cataloging, and characterizing venom proteins in snakes. *Toxicon.* 2015;93:1–10. doi: [10.1016/j.toxicon.2014.10.022](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.10.022)
19. Calvete JJ, Sanz L, Angulo Y, et al. Venoms, venomomics, antivenomics. *FEBS Lett.* 2009;583(11): 1736–43. doi: [10.1016/j.febslet.2009.03.029](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.03.029)
20. Gutiérrez JM, Lomonte B. Phospholipases A2: unveiling the secrets of a functionally versatile group of snake venom toxins. *Toxicon.* 2013;62:27–39. doi: [10.1016/j.toxicon.2012.09.006](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.09.006)
21. Kini RM, Koh CY. Snake venom three-finger toxins and their potential in drug development targeting cardiovascular diseases. *Biochem Pharmacol.* 2020;181:114105. doi: [10.1016/j.bcp.2020.114105](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114105)
22. Gelashvili DB, Romanova EB. Toxins from the venoms of African mambas (*Dendroaspis sp.*) as allelochemical agents. *Biosfera.* 2023;15(3):229–45. (In Russ). doi: [10.24855/biosfera.v15i3.824](https://doi.org/10.24855/biosfera.v15i3.824)
23. Olaoba OT, Karina Dos Santos P, Selistre-de-Araujo HS, et al. Snake Venom Metalloproteinases (SVMPs): A structure–function update. *Toxicon X.* 2020;7:100052. doi: [10.1016/j.toxcx.2020.100052](https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2020.100052)
24. Ullah A, Masood R, Ali I, et al. Thrombin-like enzymes from snake venom: Structural characterization and mechanism of action. *Int J Biol Macromol.* 2018;114:788–811. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2018.03.164](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.164)

25. Ullah A. Structure-Function Studies and Mechanism of Action of Snake Venom L-Amino Acid Oxidases. *Front Pharmacol.* 2020;11:110. doi: [10.3389/fphar.2020.00110](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00110)
26. Arlinghaus FT, Eble JA. C-type lectin-like proteins from snake venoms. *Toxicon.* 2012;60(4):512–9. doi: [10.1016/j.toxicon.2012.03.001](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.03.001)
27. Sridharan S, Kini RM, Richards AM. Venom natriuretic peptides guide the design of heart failure therapeutics. *Pharmacol Res.* 2020;155:104687. doi: [10.1016/j.phrs.2020.104687](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104687)
28. Laustsen AH, Lomonte B, Lohse B, et al. Unveiling the nature of black mamba (*Dendroaspis polylepis*) venom through venomomics and antivenom immunoprofiling: identification of key toxin targets for antivenom development. *J Proteomics.* 2015;119:126–42. doi: [10.1016/j.jprot.2015.02.002](https://doi.org/10.1016/j.jprot.2015.02.002)
29. Estevão-Costa M-I, Sanz-Soler R, Johanningmeier B, et al. Snake venom components in medicine: From the symbolic rod of Asclepius to tangible medical research and application. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018;104:94–113. doi: [10.1016/j.biocel.2018.09.011](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.09.011)
30. Schmidtko A, Lötsch J, Freynhagen R, et al. Ziconotide for treatment of severe chronic pain. *Lancet.* 2010;375(9725):1569–77. doi: [10.1016/s0140-6736\(10\)60354-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60354-6)
31. Rocha E Silva M, Beraldo WT, Rosenfeld G. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am J Physiol.* 1949;156(2):261–73. doi: [10.1152/ajplegacy.1949.156.2.261](https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1949.156.2.261)
32. McCleary RJR, Kini RM. Non-enzymatic proteins from snake venoms: a gold mine of pharmacological tools and drug leads. *Toxicon.* 2013;62:56–74. doi: [10.1016/j.toxicon.2012.09.008](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.09.008)
33. Lazarovici P, Marcinkiewicz C, Lelkes PI. From Snake Venom's Disintegrins and C-Type Lectins to Anti-Platelet Drugs. *Toxins (Basel).* 2019;11(5):303. doi: [10.3390/toxins11050303](https://doi.org/10.3390/toxins11050303)
34. Hartman GD, Egbertson MS, Halczenko W, et al. Non-peptide fibrinogen receptor antagonists. 1. Discovery and design of exosite inhibitors. *J Med Chem.* 1992;35(24):4640–2. doi: [10.1021/jm00102a020](https://doi.org/10.1021/jm00102a020)
35. Scarborough RM, Naughton MA, Teng W, et al. Design of potent and specific integrin antagonists. Peptide antagonists with high specificity for glycoprotein IIb-IIIa. *J Biol Chem.* 1993;268(2):1066–73.
36. Scarborough RM. Development of eptifibatide. *Am Heart J.* 1999;138(6 Pt 1):1093–104. doi: [10.1016/s0002-8703\(99\)70075-x](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70075-x)
37. O'Shea JC, Tchong JE. Eptifibatide: a potent inhibitor of the platelet receptor integrin glycoprotein IIb/IIIa. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3(8):1199–210. doi: [10.1517/14656566.3.8.1199](https://doi.org/10.1517/14656566.3.8.1199)
38. Vu TT, Stafford AR, Leslie BA, et al. Batroxobin binds fibrin with higher affinity and promotes clot expansion to a greater extent than thrombin. *J Biol Chem.* 2013;288(23):16862–71. doi: [10.1074/jbc.m113.464750](https://doi.org/10.1074/jbc.m113.464750)
39. Waheed H, Moin SF, Choudhary MI. Snake Venom: From Deadly Toxins to Life-saving Therapeutics. *Curr Med Chem.* 2017;24(17):1874–91. doi: [10.2174/0929867324666170605091546](https://doi.org/10.2174/0929867324666170605091546)
40. Lin F, Reid PF, Qin ZH. Cobrotoxin could be an effective therapeutic for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41(9):1258–60. doi: [10.1038/s41401-020-00501-7](https://doi.org/10.1038/s41401-020-00501-7)

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Информация об авторах:

✉ *Скрябина Анна Александровна* — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, SPIN: 3692-6818, <https://orcid.org/0000-0002-2098-222X>, e-mail: anna.skryabina.85@mail.ru

Сакумар Ашвин — студент лечебного факультета, <https://orcid.org/0000-0003-3292-231X>, e-mail: ashwin.skmr010@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Information about the authors:

✉ *Anna A. Skryabina* — Assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Faculty of Medicine, SPIN: 3692-6818, <https://orcid.org/0000-0002-2098-222X>, e-mail: anna.skryabina.85@mail.ru

Ashvin Saikumar — Student of the Faculty of Medicine, <https://orcid.org/0000-0003-3292-231X>, e-mail: ashwin.skmr010@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.