

УДК 615.919; 577.112

Сердечно-сосудистые эффекты токсинов змеиного яда: кардиотоксичность и кардиопротекция

А. С. Аверин¹, Ю. Н. Уткин²¹Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФИЦ ПНЦБИ РАН, Пущино Московской обл., 142290 Россия²Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997 Россия

*E-mail: averinas82@gmail.com

Поступила в редакцию 09.03.2021

Принята к печати 13.04.2021

DOI: 10.32607/actanaturae.11375

РЕФЕРАТ Яды змей, представляющие собой сложные смеси пептидов и белков, действуют на различные жизненно важные системы организма. Одной из основных мишеней токсических компонентов ядов змей является сердечно-сосудистая система. Присутствующие в ядах белки и пептиды могут действовать разнонаправленно, проявляя как кардиотоксические, так и кардиопротекторные эффекты. Основные классы таких соединений – кардиотоксины кобр, фосфолипазы А2, натрийуретические и брадикинин-потенцирующие пептиды. Имеется еще группа белков, которые могут усиливать ангиогенез и включают, например, эндотелиальные факторы роста сосудов, обладающие гипотензивным и кардиопротекторным эффектом. Белки и пептиды ядов, проявляющие кардиотропные и вазоактивные эффекты, рассматривают в качестве перспективной основы для создания новых лекарственных препаратов, способных предотвращать или замедлять развитие патологических процессов при сердечно-сосудистых заболеваниях, являющихся в настоящее время основной причиной смерти во всем мире. В частности, брадикинин-потенцирующий пептид из яда змеи *Bothrops jararaca* был первым соединением змеиного яда, на основе которого созданы гипотензивные препараты каптоприл и эналаприл, широко применяемые в настоящее время. В представленном обзоре рассмотрено современное состояние исследования компонентов змеиных ядов, воздействующих на сердечно-сосудистую систему, проанализированы механизмы физиологического действия этих токсинов и перспективы их медицинского применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА брадикинин-потенцирующие пептиды, змеиный яд, кардиопротекторы, кардиотоксины, натрийуретические пептиды, сердечно-сосудистая система.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АР – адренорецептор; БПП – брадикинин-потенцирующий пептид; КТ – кардиотоксин; НП – натрийуретический пептид; РНП – рецептор НП; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССС – сердечно-сосудистая система; ТПТ – трехпетельный токсин; ФЛА2 – фосфолипаза А2; ЭФРС – эндотелиальный фактор роста сосудов; ANP – предсердный НП; BNP – мозговой НП; CNP – НП С-типа; SRTX – сарафотоксин; VEGFR – рецептор фактора роста эндотелия сосудов.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – обширная группа заболеваний сердца и сосудов различной этиологии, приводящих к нарушению нормальных функций различных органов, а в тяжелых случаях к летальным исходам, являются огромным бременем для здравоохранения и экономики во всем мире. По оценкам ВОЗ, ежегодно от болезней сердца умирают более 17 млн человек. Считается, что к 2030 году это число превысит 23 млн. Главными причинами смерти являются инсульт и ишемическая болезнь

сердца, которые составляют 31% от всех смертельных случаев. В России этот процент достигает 57%. В настоящее время существует большое количество препаратов самого разнообразного механизма действия, применяемых при ССЗ. Однако все они обладают определенными побочными эффектами. Так, например, антиагреганты и антикоагулянты могут вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и внутричерепные кровотечения. Среди побочных эффектов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента наиболее часто встречаются

артериальная гипотония, приступообразный непродуктивный сухой кашель, ангионевротический отек верхних дыхательных путей, а также холестаза, гиперкалиемия, протеинурия, нарушение функции почек. Применение β -адреноблокаторов может сопровождаться развитием целого ряда побочных эффектов как кардиальных (ухудшение насосной функции сердца, брадикардия и т.д.), так и экстракардиальных (сонливость, депрессия, бронхоспазм и др.). Кроме того, значительную проблему представляет недостаточная эффективность лекарственной терапии целого ряда ССЗ, особенно сильно проявляющаяся в случае нескольких патологий у одного пациента. Например, серьезным вызовом для современной медицины является хроническая сердечная недостаточность, которая встречается все чаще и при этом во многих случаях плохо поддается коррекции. Все это диктует необходимость поиска более эффективных лекарственных соединений с принципиально новым механизмом действия, лишенных недостатков, присущих имеющимся препаратам.

ЯДЫ ЗМЕЙ – СОСТАВ И СВОЙСТВА

Яды змей представляют собой сложные смеси соединений с высокой биологической активностью и, как правило, с высокой избирательностью действия. Эти соединения способны оказывать воздействие на различные системы организма, однако основными мишенями являются нервная и сердечно-сосудистая системы (ССС). В зависимости от того, какая система поражается сильнее, яды змей делят на нейротоксические и гемотоксические. Нейротоксические яды характерны для змей семейства Elapidae, включающего кобр, крайтов, мамб, коралловых и некоторых других змей, и содержат в основном токсины неферментативной природы, блокирующие проведение нервных импульсов. Гемотоксическими ядами обладают в основном змеи семейства Viperidae, включающего гадюк, щитомордников, гремух и некоторых других змей. В состав гемотоксических ядов входят в основном ферменты, вызывающие коагулопатию. И те и другие яды могут содержать токсины, воздействующие на ССС, при этом в состав яда одной особи могут входить до нескольких сотен различных пептидно-белковых компонентов. Белки и пептиды, содержащиеся в ядах змей и воздействующие на ССС, могут действовать разнонаправленно, вызывая как кардиотоксические, так и кардиопротекторные эффекты. Эти соединения относятся к разным семействам токсинов и взаимодействуют в организме с различными биологическими мишенями. Отравление ядами змей связано с рядом сердечно-сосудистых эффектов, включая гипотензию, инфаркт миокарда, остановку сердца, гипертензию,

бради- или тахикардию и фибрилляцию предсердий [1]. Учитывая множественность эффектов, можно полагать, что змеиный яд является богатым источником веществ, влияющих на ССС. Такие соединения, обладающие различными видами биологической активности, могут иметь значительную фармакологическую ценность и представлять перспективную основу для разработки новых лекарственных средств.

Следует отметить, что змеиные яды содержат большое число пептидов и белков, воздействующих на ферментные системы и форменные элементы крови. Однако в данном обзоре мы рассматриваем только токсины, непосредственно воздействующие на ССС.

Змеиные токсины, действующие на ССС

Как уже отмечалось, яды змей содержат целый ряд соединений, воздействующих на ССС. По химической природе это могут быть низкомолекулярные органические соединения (например, аденозин), пептиды и белки. Такие компоненты змеиного яда включают, в частности, брадикинин-потенцирующие пептиды (БПП), натрийуретические пептиды (НП), сарафотоксины, трехпетельные токсины (ТПТ), включая кардиотоксины кобр (КТ), фосфолипазы А₂ (ФЛА₂) и факторы роста эндотелия сосудов (ФРЭС) [2] (таблица). Эти токсины действуют на сердечную мышцу, гладкие мышцы сосудов и сосудистое русло капилляров.

Пептидные токсины

Брадикинин-потенцирующие пептиды (БПП). БПП состоят из 5–14 а.о. и содержат богатый остатками пролина участок [2, 22] (рис. 1А). В организме БПП ингибируют ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который расщепляет ангиотензин I, превращая его в ангиотензин II, являющийся сильнодействующим сосудосуживающим и гипертензивным средством. Блокируя образование ангиотензина II, БПП снижают кровяное давление. Более того, АПФ также способен расщеплять брадикинин, обладающий гипотензивной активностью, а ингибирование фермента усиливает действие брадикинина и приводит к вазодилатации и снижению сердечного выброса [3]. Первый в своем классе гипотензивный лекарственный препарат – ингибитор АПФ каптоприл (рис. 1Б) разработан на основе БПП тепротиды из яда обыкновенной жарараки *Bothrops jararaca*.

Следует отметить, что АПФ – двухдоменный фермент. Генерация сильнодействующего вазоконстриктора ангиотензина II происходит в основном за счет действия С-домена АПФ. Оба гомологичных домена гидролизуют брадикинин, при этом С-домен несколько более эффективен [23]. В клинике обычно используют ингибиторы АПФ, включая каптоприл,

Токсины змеиных ядов, воздействующие на ССС

Токсин	Молекулярная масса, кДа	Основная биологическая мишень	Влияние на ССС
Брадикинин-потенцирующие пептиды	1.5–2.0	Ангиотензин-превращающий фермент	Снижение артериального давления за счет уменьшения концентрации ангиотензина II и увеличения концентрации брадикинина [3]
Натрийуретические пептиды	2.5–5.5	Рецепторы натрийуретических пептидов А-, В- и С-типа	Снижение артериального давления вследствие понижения сосудистого сопротивления (за счет уменьшения поступления ионов кальция в мышечные клетки) и снижения объема циркулирующей крови (за счет повышения объема выделяемой мочи) [4–6]
Сарафотоксины	2.3–2.7	Рецепторы эндотелина типа А (ЕТ _А) и В (ЕТ _В)	Увеличение вазоконстрикции с последующим сужением бронхов и повышением сопротивления дыхательных путей, а также повышение гидростатического давления микрососудов в легких, приводящее к их отеку. Дисфункция различных отделов сердца, преимущественно левого желудочка [7, 8]
Трехпетельные токсины	6.2–8.0	Мембрана клеток, адренорецепторы, холинорецепторы	Подавление сократимости и необратимая контрактура миокарда; снижение кровяного давления; кардиопротекция [9–11]
Белки, богатые остатками цистеина (CRISP)	23–25	Потенциалзависимые ионные каналы	Ингибирование или активация сокращения гладкой мускулатуры аорты [12, 13].
Альтернагин-С	21.7	Интегрин $\alpha 2\beta 1$ и рецептор VEGFR-2	Усиление сердечной деятельности; защита кардиомиоцитов от отрицательного инотропизма, вызванного гипоксией/реоксигенацией [14, 15]
Эндотелиальные факторы роста сосудов	24–26	Рецепторные тирозинкиназы VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3	Кардиопротекторное действие; уменьшение реперфузионного повреждения сердца и размера инфаркта [16, 17]
Фосфолипазы А2	13–14	Клеточная мембрана, белковые рецепторы секретируемых ФЛА2	Кардиотоксичность; контрактура миокарда, релаксация сосудов [18–21]

BPP-9a, Тепротид [*Bothrops jararaca*] **ZWPRQIPP**
BPP-12b [*Bothrops jararaca*] **ZWGRPPGPPIPP**
BPP-10c [*Bothrops jararaca*] **ZNWRHPQIPP**
R-BPP [*Azemiops feae*] **ZRPPGVYYP**
Y-BPP [*Azemiops feae*] **ZYLPPHPHYPP**
BPPB [*Agkistrodon blomhofii*] **ZGLPPRPKIPP**
BPPC [*Agkistrodon blomhofii*] **ZGLPPGPPIPP**
BPP-XIe [*Bothrops jajaracussu*] **ZARPPHPPIPP**

А

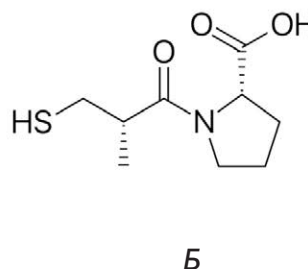


Рис. 1. Аминокислотные последовательности БПП (А) и структура каптоприла (Б). Z – остаток пироглутаминовой кислоты

неселективные по отношению к доменам. Однако они могут вызывать такой побочный эффект, как опасный для жизни ангионевротический отек, связанный с системным накоплением брадикинина из-за ингибирования обоих доменов АПФ. Следовательно, разработка домен-специфичного ингибитора является крайне необходимой. Избирательность действия на определенный домен обнаружена у некоторых БПП. Так, декапептид Vj-BPP-10c (рис. 1) в 400 раз более селективен для активного сайта в С-домене ($K_i = 0.5$ нМ), чем для N-домена ($K_i = 200$ нМ) [24]. Противоположный результат по-

лучен для Vj-BPP-12b (рис. 1), более селективного для N-домена ($K_i = 5$ нМ) и в 30 раз менее эффективного в С-домене [25]. Обнаруженные нами в яде гадюки *Azemiops feae* БПП R-BPP и Y-BPP (рис. 1) [26] больше похожи на пептиды, проявляющие специфичность к С-домену АПФ, и могут рассматриваться как основа для разработки препаратов, селективных к С-домену, которые могут структурно отличаться от каптоприла.

Помимо ингибирования АПФ, некоторые БПП кинетически модулируют активность аргининосукцината синтазы *in vitro* и *in vivo*, что в итоге вызыва-

ет выработку оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках и снижение артериального давления [27]. Модуляция аргининосукцинатсинтазы приводит не только к стимуляции выработки оксида азота, но и усиливает синтез протекторных молекул, таких, как полиамины (спермин, спермидин и путресцин) и агматин, который, как показано в одной из наших работ, может приводить к положительному инотропному эффекту даже в условиях пониженной активности Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулама [28], что характерно для сердечной недостаточности [29]. Недавно показано, что один из БПП защищает клетки нейробластомы SH-SY5Y от окислительного стресса, вызванного пероксидом водорода [30]. Следует отметить, что реперфузия после инфаркта вызывает развитие окислительного стресса, что приводит к тяжелой сердечной дисфункции. Следовательно, биологически активные соединения, уменьшающие окислительный стресс, можно рассматривать как многообещающую терапевтическую стратегию при сердечных заболеваниях. Вполне возможно, что БПП могут выступать в роли таких соединений. Кроме того, БПП обладают прямым действием на компоненты сердечно-сосудистой системы. Так, показано, что в некоторых случаях отсутствует корреляция между величиной угнетения АПФ и гипотензивным эффектом [31], а БПП яда кобры *Naja haje haje* дозозависимо снижает сократимость предсердий крысы [32]. Обнаружено также, что БПП Vj-PRO-5a может вызывать вазодилатацию, взаимодействуя с мускариновыми холинорецепторами M1 и рецепторами брадикинина VK_{B_2} и запуская синтез NO эндотелием [33]. Имеются данные о том, что БПП могут усиливать эффект брадикинина, увеличивая чувствительность его рецепторов, однако механизм такого действия не выяснен [34]. Таким образом, за общим гипотензивным действием БПП стоит множество физиологических механизмов как центральных, так и реализуемых на периферии.

Натрийуретические пептиды. Ряд пептидов змеиного яда имитирует эффекты эндогенных пептидов. К таким соединениям относятся, в частности, натрийуретические пептиды (НП). НП содержат примерно от 20 до 50 а.о. и имеют в своей основе консервативную аминокислотную последовательность из 17 а.о., ограниченную дисульфидной связью (рис. 2). Существуют три изоформы НП млекопитающих, а именно предсердные НП – ANP, мозговые НП – BNP, НП С-типа – CNP. К НП также относится уродилатин, который представляет собой удлиненный ANP, полученный из предшественника с использованием альтернативной системы процессинга. Кроме того, иногда различают НП D-типа (DNP)

и желудочковые (ventricular) НП (VNP). DNP – это уникальный НП, выделенный только из яда узкоголовой мамбы *Dendroaspis angusticeps*. В настоящее время экспрессия VNP подтверждена лишь в сердце примитивных костистых рыб [35]. Предсердные НП являются ключевыми гормонами в регуляции гомеостаза давление–объем. Эти пептиды взаимодействуют с мембранно-связанными рецепторами НП (РНП) в сердце, сосудистой сети и почках, снижая кровяное давление и объем циркуляции. Эффекты НП могут быть достаточно многообразными: так у мышей эндогенные BNP и CNP увеличивают частоту сердечных сокращений [36], в то время как в миокарде крысы CNP вызывает снижение сократимости [37]. Общее свойство НП – способность вызывать увеличение продукции NO и активировать протеинкиназу G, в значительной части случаев этим и опосредуется их вазорелаксанта́ный эффект [4, 38], хотя некоторые НП могут вызывать расслабление и на препаратах аорты, лишенных эндотелия [38, 39]. Таким образом, НП вызывают целый спектр физиологических эффектов, которые потенциально можно использовать для коррекции ССЗ. Например, внутривенная инфузия НП улучшает гемодинамический статус у пациентов с сердечной недостаточностью, но иногда сопровождается тяжелой гипотонией, что требует создания аналогов НП, не обладающих этим побочным действием.

НП обнаружены в ядах змей различных видов, включая узкоголовую мамбу *D. angusticeps* [40], гремучих змей *C. atrox*, *C. oreganus abyssus* [4] и др. [41, 42] (рис. 2). Их действие приводит к расслаблению сосудов и снижению сократимости миокарда [4, 6]. НП ядов представляют интерес в качестве основы для создания НП с более длительным периодом полураспада и улучшенной избирательностью в отношении сосудов и почек [43]. В этой связи НП змеиного яда рассматривают в качестве хорошей основы для конструирования НП с терапевтическим потенциалом. К настоящему времени на основе НП ядов разработано несколько аналогов с перспективой клинического использования, из них наиболее удачным оказался цендеритид [5]. Цендеритид представляет собой химерный пептид, состоящий из НП С-типа человека, соединенного с С-концевым фрагментом НП из яда узкоголовой мамбы *D. angusticeps* (рис. 2). Цендеритид был разработан для совместной активации двух рецепторов НП, в частности гуанилилциклаз рGC-A и рGC-B, с целью улучшения функции почек, но без клинически значимой гипотензии. Показано, что цендеритид хорошо переносился здоровыми добровольцами без побочных эффектов и активировал сGMP, что соответствовало активации рецептора НП. Выявлено минимальное сниже-

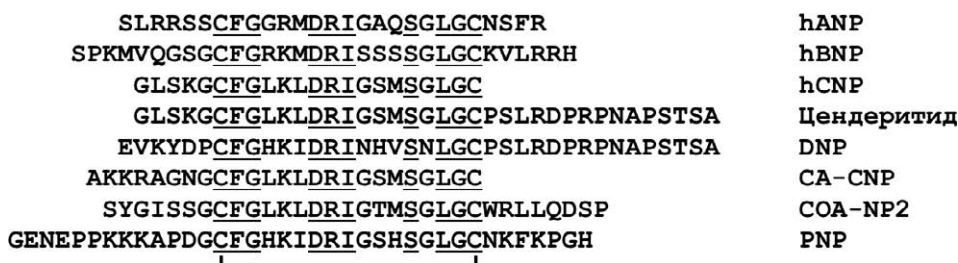


Рис. 2. Аминокислотные последовательности НП. Идентичные аминокислотные остатки подчеркнуты. Дисульфидная связь показана линией, соединяющей остатки цистеина. hANP и hBNP – атриальный и мозговой НП человека соответственно. hCNP – НП С-типа человека. DNP – НП из яда мамбы *Dendroaspis angusticeps* (UniProtKB – P28374), CA-CNP – НП С-типа из яда *Crotalus atrox* (P0CV87), COA-NP2 – из яда *C. oreganus abyssus* (B3EWY2), PNP – НП из яда змеи *Pseudocerastes persicus* (P82972)

ние артериального давления наряду с натрийурезом и диурезом. Предварительные эксперименты на пациентах с сердечной недостаточностью показали хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов. Цендеритид имеет определенные перспективы для широкого применения в клинике при сердечной недостаточности.

Сарафотоксины. Сарафотоксины (SRTX) – короткие пептидные токсины, обнаруженные в ядах змей рода *Atractaspis*, проявляющие сильные сосудосуживающие свойства. Эти пептиды, имеющие высокую степень идентичности с эндотелинами, распознают рецепторы эндотелина и связываются с ними. Сарафотоксины из яда *Atractaspis engaddensis* содержат 21 а.о. с двумя дисульфидными связями (рис. 3), токсины других видов змей имеют удлиненный С-концевой фрагмент. Они стимулируют рецепторы эндотелина и увеличивают вазоконстрикцию, за которой следует дисфункция левого желудочка, бронхоспазм и увеличение сопротивления дыхательных путей. SRTX-B связывается с рецепторами эндотелина с высоким сродством, он вызывает остановку сердца и смерть мышей в течение нескольких минут после внутривенного введения.

В формировании сократительного ответа сосудов на сарафотоксины преобладающую роль играет вход внеклеточного кальция через кальциевые каналы L-типа, относительно небольшую роль играют внутриклеточные запасы, высвобождающиеся через риаодиновые и IP-3-каналы [8].

Эффект SRTX-C может быть разнонаправленным, так на интактных папиллярных мышцах правого желудочка кролика регистрируется небольшой отрицательный инотропный эффект, в то время, как при удалении эндотелия, ингибировании сигнальных каскадов оксида азота или простагландинов наблюдается мощный рост сократимости [44]. В миокарде человека SRTX-C вызывал рост сокра-

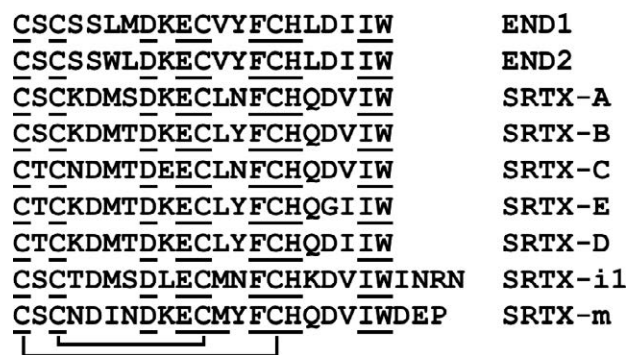


Рис. 3. Аминокислотные последовательности эндотелинов и сарафотоксинов. Дисульфидные связи показаны в виде линий, соединяющих остатки цистеина. END1 (UniProtKB – P05305) и END2 (P20800) – эндотелины 1 и 2 человека, соответственно. SRTX-A (UniProtKB – P13208), SRTX-B (P13208), SRTX-C (P13208), SRTX-E (P13208) и SRTX-D (P13211) – сарафотоксины А, В, С, Е и D из яда *A. engaddensis*, соответственно. SRTX-i1 (P0DJK0) – сарафотоксин i1 из яда *A. irregularis*; SRTX-m (Q6RY98) – сарафотоксин m из яда *A. microlepidota microlepidota*

тимости, сопряженный с проявлением аритмии, наиболее выраженный в правом предсердии по сравнению с другими типами миокардиальной ткани [45]. Интракоронарное введение SRTX-C приводило к снижению сердечного выброса и замедлению временных параметров сокращения сердца у свиней [46]. При этом, если классические короткие сарафотоксины *A. engaddensis* вызывают нарушения в работе левого желудочка, то SRTX-m из яда *A. microlepidota microlepidota* [47] приводит к нарушению функции правого желудочка [7].

В научных исследованиях сарафотоксины используются для мечения рецепторов эндотелина и создания моделей вазоспазма [48].

Белковые токсины, не обладающие ферментативной активностью

Трехпетельные токсины. Трехпетельные токсины (ТПТ) образуют одно из наиболее обширных семейств токсинов змеиных ядов. ТПТ состоят из 57–82 а.о.; структурно молекулы ТПТ представлены тремя β -структурными петлями, отходящими от компактного гидрофобного ядра, которое стабилизировано четырьмя консервативными дисульфидными связями. Биологические свойства ТПТ весьма разнообразны, в том числе целый ряд ТПТ оказывает воздействие на ССС [11].

Цитотоксины, называемые также кардиотоксинами (КТ), представляют собой ТПТ, состоящие примерно из 60 а.о. и содержащие четыре дисульфидные связи (рис. 4). Общим свойством цитотоксинов является их прямое взаимодействие с мембраной, в результате которого образуется ионная пора, что вызывает деполяризацию клетки и ее гибель. Наиболее ярко это проявляется в сердце и именно с этим связано альтернативное название данной группы – кардиотоксины. Несмотря на то что КТ очень сходны по аминокислотной последовательности [49], их биологическая активность может значительно отличаться [50, 51]. В большинстве исследований показано, что КТ начинают действовать в концентрации менее 1 мкМ, вызывая первоначально рост сокращения, сменяющийся угнетением с одновременным повышением напряжения покоя [9, 52, 53]. Сравнение различных типов ткани миокарда показало, что воздействие КТ на ткань желудочка более выражено, чем на предсердия [54, 55]. Как правило, развившаяся в результате этого воздействия контрактура необратима и приводит к клеточной смерти [10, 53, 56–58]. Первоначальная деполяризация клетки вызывает увеличение внутриклеточной концентрации кальция

за счет внутри- и внеклеточных источников [53]. Роль отдельных кальцийтранспортирующих механизмов в реализации эффектов КТ может меняться в зависимости от особенностей миокарда. Так, в неонатальных кардиомиоцитах крысы L-ток является ведущим механизмом увеличения уровня внутриклеточного кальция [57], в то время как во взрослых кардиомиоцитах [53] и в миокарде морской свинки [10] блокирование данного механизма не предотвращало развитие контрактуры. Следует отметить, что эффект КТ зависит от концентрации внеклеточного кальция, высокие концентрации которого (около 10 мМ) блокируют эффекты КТ [10, 53, 57]. В результате воздействия КТ происходит длительное увеличение внутриклеточной концентрации кальция, при этом внутри клетки активируются пептидазы и кардиомиоцит теряет свою структуру [53, 57], что вызывает цепь патологических процессов, ведущих к гибели клетки [53] по механизму некроза [58].

В кровеносных сосудах, как и в других типах мышечной ткани, КТ вызывают контрактуру, причем на кольцах аорты, предсокращенных фенилэфрином, можно наблюдать транзистентный релаксационный эффект, вызванный активацией клеток эндотелия [59]. В сократительном ответе принимают участие как вход внеклеточного кальция [59], так и выброс из внутриклеточных депо [60]. Эффекты КТ как на гладкомышечных, так и на эндотелиальных клетках предотвращаются высокими концентрациями кальция [61, 62].

Несмотря на то что КТ являются высокотоксичными соединениями и от них сложно ожидать положительного влияния на сердце и сосуды, тем не менее, описаны КТ (фракция 1 *N. naja siamensis*), дающие положительный инотропный ответ и в дозе до 100 мкг/мл не вызывающие контрактуры [10], что может

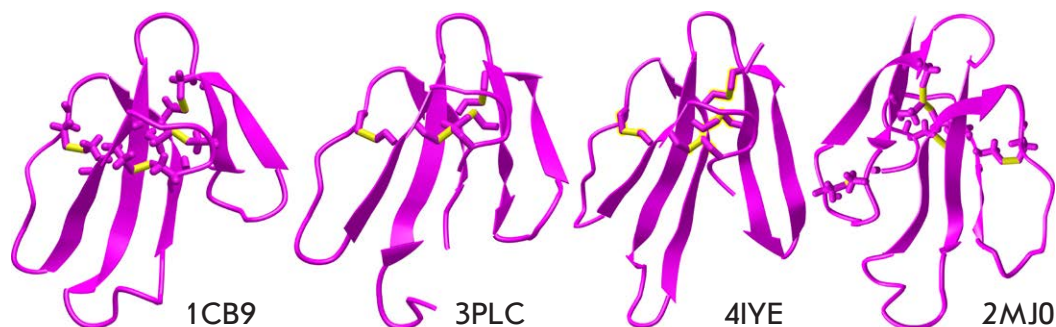


Рис. 4. Пространственные структуры некоторых трехпетельных токсинов. Кардиотоксин II *N. oxiana* (код PDB – 1CB9), β -кардиотоксин *Ophiophagus hannah* (3PLC), адренотоксин ρ -Da1a *D. angusticeps* (4IYE), слабый токсин WTX *N. kaouthia* (2MJ0). Структуры кардиотоксина II и токсина WTX установлены методом ЯМР, структуры β -кардиотоксина и адренотоксина – с помощью рентгеноструктурного анализа. Дисульфидные связи выделены желтым

быть полезным при патологии миокарда, сопровождающейся снижением насосной функции сердца. В настоящее время в качестве лекарственных препаратов, обладающих положительным инотропным эффектом, применяют только сердечные гликозиды, которые по данным исследования DIG дают особенно хороший эффект у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка [63]. Таким образом, исследование новых соединений, обладающих кардиотоническим эффектом, остается актуальной задачей. Однако данные об исследованиях КТ с таким профилем действия на моделях патологического миокарда, например на крысах SHR, у которых снижена сократимость сердца, отсутствуют. Также КТ могут быть полезными при исследовании механизмов дистрофической кальцификации сосудов [64]. В этом случае КТ используется в качестве методического подхода для запуска каскада патологических событий, на фоне которых можно изучать вазопротекторные механизмы.

К группе ТПТ относятся также кардиотоксин-подобные белки ядов змей [65], взаимодействующие с различными типами адренорецепторов (АР), широко представленными в сердечно-сосудистой системе. Так, из яда узкоголовой мамбы *D. angusticeps* выделен ряд токсинов, специфически взаимодействующих с разными подтипами адренорецепторов: ρ -Da1a (рис. 4) блокирует избирательно АР подтипа $\alpha 1A$ [66, 67], а ρ -Da1b блокирует все три подтипа $\alpha 2$ АР [68, 69]. Так называемые мускариновые токсины МТ1 и МТ2 обратимо связываются с $\alpha 1$ АР [70]. Из яда черной мамбы *D. polylepis* выделены токсины МТ β и СМ-3, сходные с ρ -Da1a, которые, однако, с большим сродством взаимодействуют с β - и δ -подтипами $\alpha 1$ АР [71].

Из яда королевской кобры *Ophiophagus hannah* выделен β -кардиотоксин (рис. 4), способный блокировать $\beta 1$ и $\beta 2$ АР [72]. Это приводит к снижению частоты сердечных сокращений *in vivo* и *in vitro* без заметной цитотоксичности, что может быть связано с неспособностью β -кардиотоксина к прямому взаимодействию с мембраной в силу определенных особенностей строения [73]. Позднее было показано наличие цитотоксического эффекта на культуре гладкомышечных клеток и его отсутствие на скелетных клетках и сердечных миоцитах [74]. Интересно, что в последнем исследовании обнаружили прямой отрицательный инотропный и лизитропный эффекты, при этом внутриклеточная концентрация кальция в систоле практически не менялась. Эти данные могут свидетельствовать о наличии прямых, не связанных с активацией АР, механизмов действия β -кардиотоксина, а также о способности АР менять

чувствительность миофиламентов к ионам кальция. Присутствие в группе ТПТ соединений, с высокой специфичностью взаимодействующих с отдельными подтипами АР, может иметь большое значение в фармакологических исследованиях, поскольку каждый из трех подтипов играет свою роль в патологиях ССС и их коррекции. Так, блокирование β АР является одним из основных направлений терапии при различных формах гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности [75, 76]; активацию АР $\alpha 1$ можно рассматривать как компенсаторный путь при десенсибилизации пути АР β [77–79]; а активацию $\alpha 2$ – как кардиопротекторный путь, предотвращающий адренергическую перегрузку сердца [80, 81] и, как показано в работах с нашим участием, блокирующий возникновение аритмий и Са-перегрузок в кардиомиоцитах [82, 83].

Одну из групп ТПТ составляют так называемые необычные (non-conventional) токсины, содержащие дополнительную дисульфидную связь в N-концевом фрагменте и, как правило, характеризующиеся низкой токсичностью. Интересно, что один из представителей этой группы – токсин WTX – при внутривенном введении снижал артериальное давление у крыс [84], воздействуя на холинергическую передачу.

Еще группа ТПТ представлена токсинами, влияющими на функционирование различных ионных каналов и рецепторов, которые присутствуют в ССС. Однако, поскольку данные о действии этих токсинов на ССС отсутствуют, в нашем обзоре они не обсуждаются.

Токсины других типов. Известен еще ряд токсинов, воздействующих на ССС и не обладающих ферментативной активностью, к которым, в частности, относятся токсины семейства CRISP (Cysteine-Rich Secretory Proteins), представляющие собой белки с молекулярной массой 23–25 кДа и содержащие восемь дисульфидных связей. Так, абломин из яда *A. blomhoffi* и некоторые подобные токсины блокировали сокращение гладкой мускулатуры артерий крысы, вызванное высокой концентрацией ионов калия. Предполагается, что абломин ингибирует потенциалзависимый вход внеклеточного кальция, вызывающий сокращение сосудов [13]. Натрин яда *N. atra* вызывает сократительную реакцию в лишенной эндотелия грудной аорте мышей [85]. Дальнейшие эксперименты показали, что натрин может блокировать активируемые кальцием калиевые каналы с высокой проводимостью $ВК_{Ca}$, которые играют значительную роль в регуляции тонуса сосудов. Помимо этого, натрин может блокировать скелетную изоформу риадинового рецептора [86] и потенциал-управляемые калиевые каналы $K_v 1.3$ [87].

Весьма интересное действие на ССС оказывает белок альтернагин-С, выделенный из яда ботропса *Rhinocerocephalus alternatus* [88]. Этот белок способен индуцировать экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, усиливать ангиогенез и увеличивать жизнеспособность миоцитов. Следовательно, этот пептид может играть решающую роль в механизмах регенерации тканей. Исследование влияния альтернагина-С на сердечную функцию *in vitro* пресноводных рыб показало, что белок усиливает сердечную деятельность, способствуя значительному увеличению силы сокращения, скорости сокращения и расслабления с одновременным уменьшением значений времени до пикового напряжения и улучшению насосной способности [14]. Альтернагин-С улучшает сердечную функцию, увеличивая эффективность транспорта ионов кальция, что приводит к положительному инотропизму и хронотропизму [14]. Следовательно, этот белок может улучшить регуляцию сердечного выброса, что указывает на возможность его применения в терапии сердечной сократительной дисфункции. Изучено также влияние альтернагина-С на гипоксию/реоксигенацию в изолированных полосках желудочка сердца рыбы, а также на морфологические изменения и плотность кровеносных сосудов [15]. Обработка альтернагином-С обеспечивала защиту кардиомиоцитов от отрицательного инотропизма, вызванного гипоксией/реоксигенацией. Этот белок также стимулировал ангиогенез и улучшал связь между возбуждением и сокращением в условиях гипоксии. Эти результаты указывают на новую терапевтическую стратегию лечения заболеваний, связанных с ишемией.

Ряд белков змеиного яда имитируют эффекты эндогенных факторов, регулирующих физиологические функции организма. Что касается ССС, интерес представляет группа белков, которые могут усиливать ангиогенез и увеличивают проницаемость сосудов; таких, как, например, эндотелиальные факторы роста сосудов (ЭФРС), обладающие гипотензивным [17] и кардиопротекторным эффектом [16]. В качестве рецепторов ЭФРС выступают три рецепторные тирозинкиназы, известные как VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. VEGFR-1 и VEGFR-2 находятся в основном на эндотелиальных клетках сосудов и опосредуют несколько основных ангиогенных активностей, таких, как пролиферация эндотелиальных клеток. Реперфузионное повреждение сердца включает в числе различных механизмов коронарную эндотелиальную дисфункцию. ЭФРС активирует эндотелиальные клетки и оказывает кардиопротекторное действие. В ядах змей присутствуют белки, вызывающие в эндотелиальных клетках ЭФРС-подобные

эффекты. Выделен и охарактеризован ряд таких белков [16], взаимодействующих с рецепторами ЭФРС. При этом некоторые белки змей избирательно взаимодействовали с VEGFR-2, например вавмин из *V. ammodytes*, другие проявляли избирательность к VEGFR-1, как ЭФРС из *T. flavoviridis* [89]. Обнаружено, что белок из *V. lebetina*, подобно ЭФРС, при реперфузии в значительной степени уменьшал реперфузионное повреждение и размер инфаркта за счет стимуляции рецепторов VEGFR-2 [16]. Однако его активность была несколько меньше, чем у ЭФРС. Вполне возможно, что в ядах змей имеются белки с такой же, как у ЭФРС, кардиопротекторной активностью, но лишенные присущих им побочных эффектов.

Белковые токсины – ферменты

Из множества ферментов, присутствующих в змеиных ядах, к настоящему времени только для фосфолипаз А₂ (ФЛА₂) показано прямое воздействие на ССС. ФЛА₂ яда змей относится к классу секретруемых липолитических ферментов, гидролизующих эфирную связь глицерофосфолипидов в положении Sn₂ с образованием лизофосфолипидов и свободных жирных кислот [90], которые служат источником для синтеза вторичных посредников, участвующих в физиологических процессах клеток. Однако действие продуктов липолиза не является определяющим для кардиотоксичности [91], скорее, ведущую роль играют повреждения клеточной мембраны [92]. Помимо этого, часть физиологических эффектов опосредуется через взаимодействие с белками-рецепторами секретруемых ФЛА₂ [93]. ФЛА₂ змеиного яда способны снижать кровяное давление за счет выработки арахидоновой кислоты, предшественника метаболитов циклооксигеназы (простагландинов или простаглицлинов). Следует отметить, что при системном введении высоких доз ФЛА₂ могут наблюдаться нарушения в структуре ткани миокарда [21, 94] и ее функционировании, такие, как брадикардия и атриовентрикулярная (предсердно-желудочковая) блокада [95, 96]. Интересно, что часть кардиотоксических эффектов, наблюдаемых в исследованиях на животных *in vivo*, обусловлена нарушением состава внутренней среды организма [97, 98]. ФЛА₂, полученные из яда разных змей, могут существенно отличаться по своей кардиотоксичности: так ФЛА₂ *O. hannah* и *N. nigricollis* вызывают нарушение внутриклеточных структур и контрактуру [94, 96, 99], в отличие от ФЛА₂ из яда *N. naja atra*, не обладающей кардиотоксичностью [99]. Инотропный эффект может быть разнонаправленным, как правило, после короткого роста сократимость снижается, сопровождаясь увеличением напряжения по-

коя, которое может перейти в контрактуру [20, 21, 99]. Воздействуя на сосуды, ФЛА2 обычно оказывают вазорелаксационный эффект, который не зависит от эндотелия и частично опосредуется повышением cGMP в гладкомышечных клетках [18, 19]. Эффекты ФЛА2 можно в значительной степени ослабить сураминолом [100] и блокатором фосфолипазной активности *n*-бромфенацилбромидом [21, 97]. Как в случае КТ, эффекты ФЛА2 можно блокировать высокой концентрацией ионов кальция, в то время как блокаторы кальциевых каналов малоэффективны [19, 96]. В миокарде ФЛА2 и КТ вызывают контрактуру, тогда как в сосудах ФЛА2 вызывает релаксацию.

ПЕРСПЕКТИВЫ ЗМЕИНЫХ ТОКСИНОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ВОЗМОЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Токсины змеиных ядов с высокой эффективностью и избирательностью воздействуют на различные системы живых организмов, включая ССС, что делает их весьма привлекательными в качестве основы для конструирования лекарственных препаратов. Основные недостатки токсинов – высокая токсичность и необратимость действия, т.е. невозможность возвращения системы, на которую они подействовали, к исходному состоянию. Из представленных выше данных следует, что существует множество кардиотропных или вазоактивных змеиных токсинов, обладающих высокой активностью по отношению к ССС, которые в перспективе могут быть использованы в качестве основы для создания новых лекарственных препаратов. Некоторые из этих белков и пептидов уже показали себя высокоселективными инструментами при изучении физиологических процессов. Другие использовались в качестве зондов потенциальных терапевтических мишеней или в качестве основы при разработке терапевтических агентов.

Нами уже рассмотрен гипотензивный препарат каптоприл (рис. 1), созданный на основе структуры брадикинин-потенцирующего пептида южноамериканской жарараки. Еще один препарат на основе этого пептида – эналаприл ((S)-1-[N-[1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]-L-аланил]-L-пролин), широко применяемый в настоящее время при гипертонии.

В качестве примера препарата с перспективой применения в медицине можно привести цендеритид, полученный присоединением 15 а.о. С-концевой части натрийуретического пептида, выделенного из яда *D. angusticeps*, к полноразмерному натрийуретическому пептиду С-типа человека. Его можно будет применять при сердечной недостаточности. Цендеритид уже прошел первую и вторую стадии клинических исследований, правда на небольшом количестве участников, и показал свою перспективность для поддержания функции левого желудочка при инфаркте миокарда.

Хорошие перспективы имеются у альтернагина-С и его аналогов, а также у аналогов эндотелиальных факторов роста сосудов из ядов змей для создания препаратов, предотвращающих реперфузионные повреждения. Однако предстоит установить активность *in vivo* этих белков и выяснить их устойчивость в организме. К настоящему времени отсутствуют какие-либо данные о клинических исследованиях этих белков.

В заключение следует отметить, что, несмотря на имеющиеся недостатки, ряд пептидов и белков змеиных ядов, воздействующих на ССС, имеет хорошие перспективы в качестве основы для создания новых лекарственных препаратов. ●

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-14-50134.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kakumanu R., Kemp-Harper B.K., Silva A., Kuruppu S., Isbister G.K., Hodgson W.C. // *Sci. Repts.* 2019. V. 9. № 1. P. 20231.
- Péterfi O., Boda F., Szabó Z., Ferencz E., Bába L. // *Molecules.* 2019. V. 24. № 15. P. 2778.
- Morais K.L.P., Ianzer D., Miranda J.R.R., Melo R.L., Guerreiro J.R., Santos R.A.S., Ulrich H., Lameu C. // *Peptides.* 2013. V. 48. P. 124–133.
- Da Silva S.L., Dias-Junior C.A., Baldasso P.A., Damico D.C.S., Carvalho B.M.A., Garanto A., Acosta G., Oliveira E., Albericio F., Soares A.M., et al. // *Peptides.* 2012. V. 36. № 2. P. 206–212.
- Ichiki T., Dzhojashvili N., Burnett J.C. // *Internat. J. Cardiol.* 2019. V. 281. P. 166–171.
- Park S.-A., Kim T.-G., Han M.-K., Ha K.-C., Kim S.-Z., Kwak Y.-G. // *Exp. Mol. Med.* 2012. V. 44. № 6. P. 363–368.
- Mahjoub Y., Malaquin S., Mourier G., Lorne E., Abou Arab O., Massy Z.A., Dupont H., Ducancel F. // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 7. P. e0132864.
- Watanabe C., Hirano K., Kanaide H. // *British J. Pharmacol.* 1993. V. 108. № 1. P. 30–37.
- Averin A.S., Astashev M.E., Andreeva T.V., Tsetlin V.I., Utkin Y.N. // *Doklady. Biochem. Biophys.* 2019. V. 487. № 1. P. 282–286.
- Harvey A.L., Marshall R.J., Karlsson E. // *Toxicol. Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 1982. V. 20. № 2. P. 379–396.
- Kini R.M., Koh C.Y. // *Biochem. Pharmacol.* 2020. V. 181. P. 114105.
- Wang C.-H., Wu W.-G. // *FEBS Lett.* 2005. V. 579. № 14. P. 3169–3174.
- Yamazaki Y., Koike H., Sugiyama Y., Motoyoshi K., Wada T., Hishinuma S., Mita M., Morita T. // *Eur. J. Biochem.* 2002.

- V. 269. № 11. P. 2708–2715.
14. Monteiro D.A., Kalinin A.L., Selistre-de-Araujo H.S., Vasconcelos E.S., Rantin F.T. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 2016. V. 110. P. 1–11.
 15. Monteiro D.A., Kalinin A.L., Selistre-de-Araújo H.S., Nogueira L.A.N., Beletti M.E., Fernandes M.N., Rantin F.T. // *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol.: CBP.* 2019. V. 215. P. 67–75.
 16. Messadi E., Aloui Z., Belaidi E., Vincent M.-P., Couture-Lepetit E., Waeckel L., Decorps J., Bouby N., Gasmí A., Karoui H., et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014. V. 63. № 3. P. 274–281.
 17. Takahashi H., Hattori S., Iwamatsu A., Takizawa H., Shibuya M. // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 44. P. 46304–46314.
 18. Bing R.J., Saeed M. // *Mol. Cell. Biochem.* 1987. V. 78. № 1. P. 81–88.
 19. Huang H.-C., Lee C.Y. // *Eur. J. Pharmacol.* 1985. V. 118. № 1–2. P. 139–146.
 20. Karabuva S., Lukšić B., Brizić I., Latinović Z., Leonardi A., Križaj I. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 2017. V. 139. P. 94–100.
 21. Rodrigues M.A.P., Dias L., Rennó A.L., Sousa N.C., Smaal A., da Silva D.A., Hyslop S. // *Toxicology.* 2014. V. 323. P. 109–124.
 22. Sciani J.M., Pimenta D.C. // *J. Venom. Anim. Toxins Including Trop. Dis.* 2017. V. 23. P. 45.
 23. Sturrock E.D., Lubbe L., Cozier G.E., Schwager S.L.U., Arowolo A.T., Arendse L.B., Belcher E., Acharya K.R. // *Biochem. J.* 2019. V. 476. № 10. P. 1553–1570.
 24. Cotton J., Hayashi M.A.F., Cuniasso P., Vazeux G., Ianzer D., de Camargo A.C.M., Dive V. // *Biochemistry.* 2002. V. 41. № 19. P. 6065–6071.
 25. Hayashi M.A.F., Murbach A.F., Ianzer D., Portaro F.C.V., Prezoto B.C., Fernandes B.L., Silveira P.F., Silva C.A., Pires R.S., Britto L.R.G., et al. // *J. Neurochem.* 2003. V. 85. № 4. P. 969–977.
 26. Babenko V.V., Ziganshin R.H., Weise C., Dyachenko I., Shaykhutdinova E., Murashev AN., Zhmak M., Starkov V., Hoang A.N., Tsetlin V., et al. // *Biomedicines.* 2020. V. 8. № 8. P. 249.
 27. Camargo A.C.M., Ianzer D., Guerreiro J.R., Serrano S.M.T. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 2012. V. 59. № 4. P. 516–523.
 28. Nakipova O.V., Averin A.S., Tarlachkov S.V., Kokoz Y.M. // *Doklady Biol. Sci.* 2013. V. 451. P. 203–208.
 29. Zhihao L., Jingyu N., Lan L., Michael S., Rui G., Xiyun B., Xiaozhi L., Guanwei F. // *Heart Failure Rev.* 2020. V. 25. № 3. P. 523–535.
 30. Querobino S.M., Ribeiro C.A.J., Alberto-Silva C. // *Peptides.* 2018. V. 103. P. 90–97.
 31. Ianzer D., Santos R.A.S., Etelvino G.M., Xavier C.H., de Almeida Santos J., Mendes E.P., Machado L.T., Prezoto B.C., Dive V., de Camargo A.C.M. // *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics.* 2007. V. 322. № 2. P. 795–805.
 32. El-Saadani M.A.M., El-Sayed M.F. // *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol.: CBP.* 2003. V. 136. № 4. P. 387–395.
 33. Morais K.L.P., Hayashi M.A.F., Bruni F.M., Lopes-Ferreira M., Camargo A.C.M., Ulrich H., Lameu C. // *Biochem. Pharmacol.* 2011. V. 81. № 6. P. 736–742.
 34. Mueller S., Paegelow I., Reissmann S. // *Signal Transduction.* 2006. V. 6. № 1. P. 5–18.
 35. Meems L.M.G., Burnett J.C. // *JACC. Basic Translat. Sci.* 2016. V. 1. № 7. P. 557–567.
 36. Springer J., Azer J., Hua R., Robbins C., Adamczyk A., McBoyle S., Bissell M.B., Rose R.A. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012. V. 52. № 5. P. 1122–1134.
 37. Brusq J.M., Mayoux E., Guigui L., Kirilovsky J. // *Brit. J. Pharmacol.* 1999. V. 128. № 1. P. 206–212.
 38. Fry B.G., Wickramaratana J.C., Lemme S., Beuve A., Garbers D., Hodgson W.C., Alewood P. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. V. 327. № 4. P. 1011–1015.
 39. Chen B.-Y., Chen J.-K., Zhu M.-Z., Zhang D.-L., Sun J.-S., Pei J.-M., Feng H.-S., Zhu X.-X., Jin J., Yu J. // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 5. P. e20477.
 40. Schweitz H., Vigne P., Moinier D., Frelin C., Lazdunski M. // *J. Biol. Chem.* 1992. V. 267. № 20. P. 13928–13932.
 41. Soares M.R., Oliveira-Carvalho A.L., Wermelinger L.S., Zingali R.B., Ho P.L., Junqueira-de-Azevedo I.L.M., Diniz M.R.V. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 2005. V. 46. № 1. P. 31–38.
 42. Amininasab M., Elmi M.M., Endlich N., Endlich K., Parekh N., Naderi-Manesh H., Schaller J., Mostafavi H., Sattler M., Sarbolouki M.N., et al. // *FEBS Lett.* 2004. V. 557. V. 1–3. P. 104–108.
 43. Sridharan S., Kini R.M., Richards A.M. // *Pharmacol. Res.* 2020. V. 155. P. 104687.
 44. Leite-Moreira A.F., Brás-Silva C. // *Am. J. Physiol. Heart Circulatory Physiol.* 2004. V. 287. № 3. P. H1194–H1199.
 45. Burrell K.M., Molenaar P., Dawson P.J., Kaumann A.J. // *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics.* 2000. V. 292. № 1. P. 449–459.
 46. Konrad D., Oldner A., Wanecek M., Rudehill A., Weitzberg E., Biber B., Johansson G., Häggmark S., Haney M. // *Am. J. Physiol. Heart Circulatory Physiol.* 2005. V. 289. № 4. H1702–H1709.
 47. Hayashi M.A.F., Ligny-Lemaire C., Wollberg Z., Wery M., Galat A., Ogawa T., Muller B.H., Lamthanh H., Doljansky Y., Bdolah A., et al. // *Peptides.* 2004. V. 25. № 8. P. 1243–1251.
 48. Skovsted G.F., Kruse L.S., Berchtold L.A., Grell A.-S., Warfvinge K., Edvinsson L. // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 3. P. e0174119.
 49. Dufton M.J., Hider R.C. // *Pharmacol. Therapeutics.* 1988. V. 36. № 1. P. 1–40.
 50. Jang J.Y., Krishnaswamy T., Kumar S., Jayaraman G., Yang P.W., Yu C. // *Biochemistry.* 1997. V. 36. № 48. P. 14635–14641.
 51. Jayaraman G., Kumar T.K., Tsai C.C., Srisailam S., Chou S.H., Ho C.L., Yu C. // *Protein Sci.: Publ. Protein Soc.* 2000. V. 9. № 4. P. 637–646.
 52. Huang S.J., Wu C.K., Sun J.J. // *Zhongguo Yao Li Xue Bao = Acta Pharmacologica Sinica.* 1991. V. 12. № 2. P. 125–131.
 53. Wang H.X., Lau S.Y., Huang S.J., Kwan C.Y., Wong T.M. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997. V. 29. № 10. P. 2759–2770.
 54. Loots J.M., Meij H.S., Meyer B.J. // *British J. Pharmacol.* 1973. V. 47. № 3. P. 576–585.
 55. Sun J.J., Walker M.J. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 1986. V. 24. № 3. P. 233–245.
 56. Debnath A., Saha A., Gomes A., Biswas S., Chakrabarti P., Giri B., Biswas A.K., Gupta S.D., Gomes A. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 2010. V. 56. № 4. P. 569–579.
 57. Tzeng W.F., Chen Y.H. // *Biochem. J.* 1988. V. 256. № 1. P. 89–95.
 58. Wang C.-H., Monette R., Lee S.-C., Morley P., Wu W.-G. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 2005. V. 46. № 4. P. 430–440.
 59. Ho K.H., Kwan C.Y., Huang S.J., Bourreau J.P. // *Zhongguo Yao Li Xue Bao = Acta Pharmacologica Sinica.* 1998. V. 19. № 3. P. 197–202.
 60. Chen K.M., Guan Y.Y., Sun J.J. // *Zhongguo Yao Li Xue Bao = Acta Pharmacologica Sinica.* 1993. V. 14. № 6. P. 500–504.
 61. Kwan C.Y., Kwan T.K., Huang S.J. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002. V. 29. № 9. P. 823–828.
 62. Ou Y.J., Leung Y.M., Huang S.J., Kwan C.Y. // *Biochim.*

- Biophys. Acta. 1997. V. 1330. № 1. P. 29–38.
63. Perry G., Brown E., Thornton R., Shiva T., Hubbard J., Reddy K.R., Doherty J.E., Cardello F.P., Fast A., Radford M.J. // *N. Engl. J. Med.* 1997. V. 336. № 8. P. 525–533.
64. Zhao Y., Urganus A.L., Spevak L., Shrestha S., Doty S.B., Boskey A.L., Pachman L.M. // *Calcified Tissue Internat.* 2009. V. 85. № 3. P. 267–275.
65. Blanchet G., Collet G., Mourier G., Gilles N., Fruchart-Gaillard C., Marcon E., Servent D. // *Biochimie.* 2014. V. 103. P. 109–117.
66. Palea S., Maiga A., Guilloteau V., Rekek M., Guérard M., Rouget C., Rischmann P., Botto H., Camparo P., Lluel P., et al. // *British J. Pharmacol.* 2013. V. 168. № 3. P. 618–631.
67. Quinton L., Girard E., Maiga A., Rekek M., Lluel P., Masuyer G., Larregola M., Marquer C., Ciolek J., Magnin T., et al. // *British J. Pharmacol.* 2010. V. 159. № 2. P. 316–325.
68. Maïga A., Mourier G., Quinton L., Rouget C., Gales C., Denis C., Lluel P., Sénard J.-M., Palea S., Servent D., et al. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 2012. V. 59. № 4. P. 487–496.
69. Rouget C., Quinton L., Maïga A., Gales C., Masuyer G., Malosse C., Chamot-Rooke J., Thai R., Mourier G., de Pauw E., et al. // *British J. Pharmacol.* 2010. V. 161. № 6. P. 1361–1374.
70. Harvey A.L., Kornisiuk E., Bradley K.N., Cerveñansky C., Durán R., Adrover M., Sánchez G., Jerusalinsky D. // *Neurochem. Res.* 2002. V. 27. № 11. P. 1543–1554.
71. Blanchet G., Upert G., Mourier G., Gilquin B., Gilles N., Servent D. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 2013. V. 75. P. 160–167.
72. Rajagopalan N., Pung Y.F., Zhu Y.Z., Wong P.T.H., Kumar P.P., Kini R.M. // *FASEB J.: Official Publ. Fed. Am. Sci. Exp. Biol.* 2007. V. 21. № 13. P. 3685–3695.
73. Roy A., Qingxiang S., Alex C., Rajagopalan N., Jobichen C., Sivaraman J., Kini R.M. // *Protein Sci.: Publ. Protein Soc.* 2019. V. 28. № 5. P. 952–963.
74. Lertwanakarn T., Suntravat M., Sanchez E.E., Boonhoh W., Solaro R.J., Wolska B.M., Martin J.L., de Tombe P.P., Tachampa K. // *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* 2020. V. 26. P. e20200005.
75. Perros F., de Man F.S., Bogaard H.J., Antigny F., Simonneau G., Bonnet S., Provencher S., Galiè N., Humbert M. // *Circulation. Heart Failure.* 2017. V. 10. № 4. P. e003703.
76. Wiysonge C.S., Bradley H.A., Volmink J., Mayosi B.M., Opie L.H. // *Cochrane Database Systematic Rev.* 2017. V. 1. № 1. P. CD002003.
77. Nozdrachyov A.D., Tsirkin V.I., Korotaeva Y.V. // *Ros. Fiziol. Zh. im. I.M. Sechenova.* 2016. V. 102. № 2. P. 130–145.
78. Nozdrachyov A.D., Tsirkin V.I., Korotaeva Y.V. // *Ros. Fiziol. Zh. im. I.M. Sechenova.* 2016. V. 102. № 3. P. 262–275.
79. O'Connell T.D., Jensen B.C., Baker A.J., Simpson P.C. // *Pharmacol. Rev.* 2014. V. 66. № 1. P. 308–333.
80. Alekseev A.E., Park S., Pimenov O.Y., Reyes S., Terzic A. // *Pharmacol. Therapeutics.* 2019. V. 197. P. 179–190.
81. Bao N., Tang B. // *Mediators Inflamm.* 2020. P. 6136105.
82. Averin A.S., Nakipova O.V., Kosarsky L.S., Pimenov O.Y., Galimova M.H., Nenov M.N., Berejnov A.V., Alekseev A.E. // *Biophysics.* 2019. V. 64. № 5. P. 793–798.
83. Kokoz Y.M., Evdokimovskii E.V., Maltsev A.V., Nenov M.N., Nakipova O.V., Averin A.S., Pimenov O.Y., Teplov I.Y., Berezhnov A.V., Reyes S., et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016. V. 100. P. 9–20.
84. Ogay A.Y., Rzhovsky D.I., Murashev A.N., Tsetlin V.I., Utkin Y.N. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 2005. V. 45. № 1. P. 93–99.
85. Wang J., Shen B., Guo M., Lou X., Duan Y., Cheng X. P., Teng M., Niu L., Liu Q., Huang Q., et al. // *Biochemistry.* 2005. V. 44. № 30. P. 10145–10152.
86. Zhou Q., Wang Q.-L., Meng X., Shu Y., Jiang T., Wagenknecht T., Yin C.-C., Sui S.-F., Liu Z. // *Biophys. J.* 2008. V. 95. № 9. P. 4289–4299.
87. Wang F., Li H., Liu M.-N., Song H., Han H.-M., Wang Q.-L., Yin C.-C., Zhou Y.-C., Qi Z., Shu Y.-Y., et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. V. 351. № 2. P. 443–448.
88. Souza D.H., Iemma M.R., Ferreira L.L., Faria J.P., Oliva M.L., Zingali R.B., Niewiarowski S., Selistre-de-Araujo H.S. // *Arch. Biochem. Biophys.* 2000. V. 384. № 2. P. 341–350.
89. Yamazaki Y., Matsunaga Y., Tokunaga Y., Obayashi S., Saito M., Morita T. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 15. P. 9885–9891.
90. Arni R.K., Ward R.J. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 1996. V. 34. № 8. P. 827–841.
91. Barrington P.L., Yang C.C., Rosenberg P. // *Life Sci.* 1984. V. 35. № 9. P. 987–995.
92. Gutiérrez J.M., Ownby C.L. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 2003. V. 42. № 8. P. 915–931.
93. Gasanov S.E., Dagda R.K., Rael E.D. // *J. Clin. Toxicol.* 2014. V. 4. № 1. P. 1000181.
94. Huang M.Z., Gopalakrishnakone P. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 1996. V. 34. № 2. P. 201–211.
95. Evangelista I.L., Martins A.M.C., Nascimento N.R.F., Havt A., Evangelista J.S.A.M., de Norões T.B.S., Toyama M.H., Diz-Filho E.B., de Oliveira Toyama D., Fonteles M.C., et al. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 2010. V. 55. № 6. P. 1061–1070.
96. Huang M.Z., Wang Q.C., Liu G.F. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 1993. V. 31. № 5. P. 627–635.
97. Dias L., Rodrigues M.A.P., Rennó A.L., Stroka A., Inoue B.R., Panunto P.C., Melgarejo A.R., Hyslop S. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 2016. V. 123. P. 1–14.
98. Lee C.Y., Lin W.W., Chen Y.M., Lee S.Y. // *Acta Physiol. Pharmacol. Latinoamericana: Organo de la Asociacion Latinoamericana de Ciencias Fisiologicas y de la Asociacion Latinoamericana de Farmacologia.* 1989. V. 39. № 4. P. 383–391.
99. Fletcher J.E., Yang C.C., Rosenberg P. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1982. V. 66. № 1. P. 39–54.
100. Sifuentes D.N., El-Kik C.Z., Ricardo H.D., Tomaz M.A., Strauch M.A., Calil-Elias S., Arruda E.Z., Schwartz E.F., Melo P.A. // *Toxicon: Official J. Internat. Soc. Toxinol.* 2008. V. 51. № 1. P. 28–36.