

С.В. Амирян

Сравнительная оценка влияния змеиных ядов на систему гемокоагуляции животных

*Исследовано изменение некоторых биохимических показателей гемокоагуляции животных, интоксцированных малыми дозами ядов трех видов змей: армянской гадюки (*Vipera raddei*), закавказской гюрзы (*V. lebetina*) и красной кобры (*Naja pallida*). Результаты исследований показали, что яды закавказской гюрзы и красной кобры являются коагулирующими. Воздействие яда армянской гадюки выражается в общем замедлении процесса, однако происходит усиление фибринолитической активности, что позволяет нам предположить развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Принимая во внимание результаты, полученные нами при исследовании влияния яда армянской гадюки на систему гемокоагуляции, а также литературные данные, мы не исключаем возможности наличия в нем дезинтегринов, которые могли бы представить потенциальный терапевтический интерес, что позволяет нам предположить необходимость дальнейших исследований этого яда с привлечением новейших биохимических и биофизических методов, а также тестирования как цельного яда, так и его отдельных фракций.*

ВВЕДЕНИЕ

Система гемокоагуляции, которая при отравлениях змеиными ядами повреждается в первую очередь, составляет одно из важнейших звеньев защитных механизмов организма, обеспечивающих гемостаз. В связи с этим проблема воздействия змеиных ядов на процесс свертывания крови является актуальной.

Известно, что змеиные яды могут воздействовать на систему гемокоагуляции двояко [3]. В одном случае они активируют фибриноген в отсутствие ионов кальция или клеточных экстрактов и протромбина, после чего он трансформируется в фибрин под воздействием протеолитических ферментов яда. В другом случае яды не способны свертывать кровь, однако воздействуют на протромбин, который активируется в тромбин. Протеолитические ферменты ядов повреждают миоциты, нарушают их кровоснабжение и, по мнению авторов, спо-

собствуют высвобождению гистамина. По данным этих же авторов, при инъекции ядов большинства гадюк, а также гремучих змей, в системе гемокоагуляции могут наблюдаться двухфазные изменения. Вначале яды приводят к внутрисосудистому свертыванию крови, а затем кровь может надолго потерять способность свертываться.

Способность фибринолитических ферментов ядов змей разрушать фибриновые сгустки и отсутствие чувствительности к ингибиторам сериновых протеаз определяют потенциальный интерес в терапевтическом их применении для лечения больных с закупоркой артерий или вен. На это впервые указывали еще Didisheim и Lewis [9], изучавшие фибринолитическую активность некоторых змеиных ядов и утверждавшие, что если будет возможным отделить фибринолитические ферменты от остальных компонентов, они с успехом могут использоваться в клинике.

© С.В. Амирян

Того же мнения придерживаются и другие авторы [4, 8, 10, 14, 19, 25], выявившие особенность фибринолитических ферментов ядов змей действовать по механизму тромболитического, совершенно отличному от действия активаторов плазминогена, применяемых в настоящее время в клинике. Как отмечают авторы, фибролазы из змеиных ядов имеют значительные преимущества перед последними: во-первых, они не угнетаются ингибиторами сериновых протеиназ крови, во-вторых – не активируют плазмин, то есть отсутствуют такие вторичные эффекты, как активация тромбоцитов, связанная с формированием плазмина. Важно добавить, что фосфолипазы змеиных ядов способны ингибировать образование протромбинового комплекса, состоящего из факторов Va, Ха, фосфолипида и ионов кальция, разрушая фосфолипиды, входящие в состав комплекса.

Мы исследовали изменение некоторых биохимических показателей гемокоагуляции животных, интоксцированных малыми дозами ядов трех видов змей: армянской гадюки (*Vipera raddei*), закавказской гюрзы (*V. lebetina*) и красной кобры (*Naja pallidia*).

МЕТОДИКА

Исследование влияния змеиных ядов на систему гемокоагуляции осуществлено на кроликах в условиях хронического эксперимента. Использовали 0,35 мг/кг яда армянской гадюки, 0,6 мг/кг – закавказской гюрзы, 0,2 мг/кг – красной кобры.

Для исследования системы гемокоагуляции кровь брали из левого желудочка сердца жестко фиксированного неанестезированного кролика, смешивали с 1,34%-м раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, затем центрифугировали при 3000 мин⁻¹ в течение трех минут. В отделенной плазме крови по методикам, разработанным и апробированным в лабораториях Маркосяна и Кудряшова, определяли сле-

дующие биохимические показатели гемокоагуляции: время рекальцификации, отражающее общую скорость свертывания крови; относительная концентрация протромбина, характеризующая время его активации; относительная концентрация антигемофильного фактора А (фактор VIII), характеризующая начальный этап активации протромбина; относительная концентрация антикоагулянта свободного гепарина, а также концентрация фибриногена и фибринолитическая активность, отражающие завершающий этап гемокоагуляции.

Для определения времени рекальцификации смесь, состоящая из 0,2 мл 6,25 · 10⁻³ моль/л раствора CaCl₂ и 0,1 мл 0,85%-го раствора NaCl инкубировали в водяной бане (37°C) в течение 1 мин, затем смешивали с 0,1 мл плазмы и фиксировали время образования сгустка. Протромбиновое время определяли по методу Квика. Смесь состоящая из 0,05 мл плазмы, 0,05 мл 0,85%-го раствора NaCl и 0,05 мл тромбопластина инкубировали в водяной бане (37°C) в течение 1 мин, затем смешивали с 0,05 мл 6,25 · 10⁻³ моль/л раствора CaCl₂ и фиксировали время образования сгустка. Для определения времени активации антигемофильного фактора А смесь из 0,1 мл (тканевого активатора тромбопластина, получаемого из мозга крыс), 0,1 мл плазмы и 0,1 мл сыворотки крови кроликов инкубировали в водяной бане (37°C) в течение 20 с, затем смешивали с 0,1 мл 6,25 · 10⁻³ моль/л раствора CaCl₂, и фиксировали время образования сгустка. Относительная концентрация свободного гепарина определялась как разница между общим и связанным толуидиновой синью количествами гепарина.

1) *Общий гепарин.* Смесь 0,05 мл плазмы и 0,05 мл 0,85%-го раствора NaCl инкубировали в водяной бане (37°C) в течение 30 с, затем смешивали с 0,05 мл раствора тромбина (20 мг тромбина в 4 мл 0,85%-го раствора NaCl) и фиксировали время образования сгустка.

2) *Связанный гепарин*. Смесь 0,05 мл плазмы и 0,05 мл 1,0%-го раствора толуидиновой сини инкубировали в водяной бане (37°C) в течение 30 с, затем смешивали с 0,05 мл раствора тромбина и фиксировали время образования сгустка.

Методы определения концентрации фибриногена и фибринолитической активности основаны на определении сухой массы фибринового сгустка. Для этого готовили две пробы, содержащие по 0,5 мл плазмы, 1 мл 0,85%-го раствора NaCl и 0,05 мл 5%-го раствора CaCl₂. Первую пробу инкубировали в термостате (37°C) в течение 1 ч, вторую – в течение 24 ч. После инкубации фибриновые сгустки высушивали на фильтровальной бумаге и взвешивали.

Расчет:

1) $a \cdot 2 \cdot 22,4$ – концентрация фибриногена (мг%),

2) $\frac{(a \cdot 2 - b / 2) / 100\%}{b / 2}$

фибринолитическая активность (%), где

a – масса первого сгустка, b – масса второго сгустка.

Кроме этого, определяли относительные концентрации протромбина, антигемофильного фактора А и свободного гепарина (относительно исходной концентрации, которая принималась за 100 %).

Совокупность использованных методов позволяет составить представление как о ходе процесса в целом, так и о состоянии отдельных факторов гемокоагуляции.

Время рекальцификации характеризует активность прокагулянтов плазмы крови. Время активации протромбина зависит от активности факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) и обуславливает нормальное течение II этапа свертывания крови – активации тромбина с участием тромбопластина. Время активации антигемофильного фактора VIII характеризует I этап свертывания крови, конечным результатом которого является активация тром-

бопластина. Гепариновое время определяет состояние противосвертывающего звена системы гемокоагуляции. Концентрация фибриногена и фибринолитическая активность характеризуют завершающий этап гемокоагуляции, образование фибринового тромба и его лизис.

Все полученные в экспериментах результаты статистически обрабатывали с помощью специальной компьютерной программы расчета с использованием критерия t Стьюдента для определения достоверности наблюдающихся изменений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При исследовании влияния различных доз яда армянской гадюки (*V. gaddei*) на изменение биохимических показателей свертывания крови было установлено, что через 30 мин после внутримышечной инъекции яда армянской гадюки время рекальцификации удлиняется на 14,31 с ($P < 0,001$; табл. 1). Через 60 мин оно удлиняется еще на 9,13 с ($P < 0,001$). Это свидетельствует о замедлении процесса гемокоагуляции. Относительная концентрация протромбина через 30 мин после инъекции уменьшается на 16,70 % ($P < 0,001$), а через 60 мин – еще на 18,84 % ($P < 0,001$).

Относительная концентрация антигемофильного фактора VIII также уменьшается через 30 мин после инъекции на 17,40 % ($P < 0,001$), через 60 мин ее значение остается ниже фонового на 24,74 % ($P < 0,001$).

Концентрация фибриногена уменьшается на 38,19 и 98,24 мг% соответственно ($P < 0,01$), что также указывает на замедление процесса гемокоагуляции. Фибринолитическая активность в исследуемые сроки достоверно ($P < 0,001$) увеличивается на 6,02 и 11,5 % соответственно.

Что касается относительной концентрации противосвертывающего агента – свободного гепарина, то через 30 мин она уменьшается на 27,29 % ($P < 0,001$), а к 60-й

Таблица 1. Изменение биохимических показателей гемокоагуляции при внутримышечной инъекции яда армянской гадюки (n=16)

| Показатель | До инъекции | После инъекции через | |
|---------------------------------------------------|-------------|----------------------|---------------|
| | | 30 мин | 60 мин |
| Время рекальцификации, с | 129,19±0,49 | 143,50±0,53** | 152,63±0,61** |
| Время активации протромбина, с | 23,69±0,33 | 28,44±0,47** | 36,75±0,54** |
| Относительная концентрация протромбина, % | 100 | 83,30 | 64,46 |
| Время активации фактора VIII, с | 30,81±0,32 | 37,30±0,37** | 40,94±0,38** |
| Относительная концентрация фактора VIII, % | 100 | 82,60 | 75,26 |
| Время активации свободного гепарина, с | 3,73±0,27 | 5,13±0,28** | 7,45±0,39** |
| Относительная концентрация свободного гепарина, % | 100 | 72,71 | 50,07 |
| Концентрация фибриногена, мг% | 277,48±1,29 | 239,29±1,77* | 179,24±1,79* |
| Фибринолитическая активность, % | 24,12±0,41 | 30,14±0,34** | 35,62±0,45** |

*P<0,01, **P<0,001.

минуте сокращается почти вдвое по сравнению с исходным значением (50,07 %; P<0,001).

Наблюдаемые изменения после внутримышечной инъекции яда армянской гадюки свидетельствуют о замедлении процесса гемокоагуляции. Однако увеличение на таком фоне фибринолитической активности позволяет предположить развитие симптомов синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома).

Внутримышечная инъекция яда закавказской гюрзы вызывает в системе свертывания крови достоверные гиперкоагуляционные сдвиги (табл. 2). Так, время рекальцификации на 30-й минуте после инъекции сокращается на 31,06 с (P<0,001),

а к 60-й минуте процесс достоверно (P<0,001) ускоряется еще на 18,44 с. Время активации протромбина укорачивается на 3,87 с (увеличение относительной концентрации протромбина составляет 18,70 %; P<0,001), а фактора VIII – на 4,56 с (относительная концентрация увеличивается на 13,24 %; P<0,001). Через 30 мин после инъекции яда увеличивается также концентрация фибриногена на 98,56 мг% (P<0,001), однако через 60 мин она уменьшается на 115,44 мг% (P<0,001). Фибринолитическая активность через 30 мин после инъекции увеличивается на 12,65 %, а еще через 30 мин уменьшается на 9,33 % (P<0,01). Относительная концентрация свободного гепарина в исследуемые сроки уменьшается на

Таблица 2. Изменение биохимических показателей гемокоагуляции при внутримышечной инъекции яда закавказской гюрзы (n= 16)

| Показатель | До инъекции | После инъекции через | |
|---------------------------------------------------|-------------|----------------------|----------------|
| | | 30 мин | 60 мин |
| Время рекальцификации, с | 118,75±0,48 | 87,69±0,72*** | 69,25±0,58*** |
| Время активации протромбина, с | 24,56±0,29 | 20,69±0,28*** | 16,97±0,26*** |
| Относительная концентрация протромбина, % | 100 | 118,70 | 144,73 |
| Время активации фактора VIII, с | 39,0±0,35 | 34,44±0,33*** | 30,50±0,26*** |
| Относительная концентрация фактора VIII, % | 100 | 113,24 | 127,87 |
| Время активации свободного гепарина, с | 3,87±0,32 | 2,45±0,81*** | 1,65±0,22* |
| Относительная концентрация свободного гепарина, % | 100 | 63,31 | 42,64 |
| Концентрация фибриногена, мг% | 283,28±1,55 | 381,84±1,07*** | 266,40±1,35*** |
| Фибринолитическая активность, % | 28,14±0,73 | 40,79±0,91** | 31,46±0,52** |

* P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001.

36,69 и 57,36 % соответственно.

Приведенные в таблице результаты свидетельствуют о достоверном ускорении процесса гемокоагуляции под воздействием яда закавказской гюрзы. При этом интересным является факт увеличения концентрации фибриногена и фибринолитической активности к 30-й минуте интоксикации, что соответствует общему ускорению процесса, а затем их уменьшение к 60-й минуте, что может говорить о реверсе процесса на завершающем этапе гемокоагуляции.

Как видно из табл. 3, через 30 мин после внутримышечной инъекции яда красной кобры время рекальцификации сокращается на 25,75 с ($P < 0,001$), а через 60 мин – еще на 7,46 с ($P < 0,05$).

К 30-й минуте эксперимента время активации протромбина сокращается на 3,76 с (относительная концентрация протромбина увеличивается на 18,12%; $P < 0,001$). На 60-й минуте оно сокращается еще на 13,07 с (относительная концентрация протромбина увеличивается на 20,51%; $P < 0,001$).

Относительная концентрация антигемофильного фактора через 30 мин после инъекции увеличивается на 25,54% ($P < 0,001$), а через 60 мин – еще на 13,30% ($P < 0,02$). Концентрация фибриногена к 30-й минуте интоксикации увеличивается на 48,62 мг% ($P < 0,02$), а к 60-й минуте еще на 58,82 мг% ($P < 0,001$). Увеличение фибринолитической

активности составляет 7,74 и 2,92 % ($P < 0,02$) соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что внутримышечная инъекция яда красной кобры вызывает в системе свертывания крови достоверные гиперкоагуляционные сдвиги.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наиболее подробный анализ работ, касающихся состава змеиных ядов, дан Маркландом [15]. По свидетельству автора, змеиные яды, в частности яды змей семейств гадюковых (*Viperidae*) и элапид (*Elapidae*), содержат большое количество компонентов, взаимодействующих с белками коагуляционного каскада и фибринолитической системы. Естественно, не все яды обладают такой активностью, однако в каждом из них присутствует хотя бы один подобный компонент. Того же мнения придерживаются и другие авторы [11, 22, 23, 26].

Результаты наших исследований показали, что яды закавказской гюрзы и красной кобры являются коагулирующими. Воздействие яда армянской гадюки отличалось от такового двух других ядов. Оно выражалось в общем замедлении процесса свертывания крови, снижении относительных концентраций протромбина и антигемофильного фактора А, снижении

Таблица 3. Изменение биохимических показателей гемокоагуляции при внутримышечной инъекции яда красной кобры (n=16)

| Показатель | До инъекции | После инъекции через | |
|---------------------------------------------------|-------------|----------------------|-----------------|
| | | 30 мин | 60 мин |
| Время рекальцификации, с | 119,50±0,61 | 93,75±0,77**** | 86,29±0,78* |
| Время активации протромбина, с | 24,51±0,31 | 20,75±0,33**** | 17,68±0,27**** |
| Относительная концентрация протромбина, % | 100 | 118,12 | 138,63 |
| Время активации фактора VIII, с | 36,96±0,45 | 29,44±0,44**** | 26,62±0,43** |
| Относительная концентрация фактора VIII, % | 100 | 125,54 | 138,84 |
| Время активации свободного гепарина, с | 5,94±0,35 | 4,71±0,33* | 3,22±0,25*** |
| Относительная концентрация свободного гепарина, % | 100 | 79,30 | 54,21 |
| Концентрация фибриногена, мг% | 190,04±1,09 | 238,66±1,06* | 297,48±1,06**** |
| Фибринолитическая активность, % | 29,96±1,09 | 37,70±0,57** | 40,62±0,86 |

* $P < 0,05$, ** $P < 0,02$, *** $P < 0,01$, **** $P < 0,001$.

концентрации фибриногена и повышении относительной концентрации свободного гепарина. Однако происходящее на этом фоне усиление фибринолитической активности позволяет нам предположить развитие ДВС-синдрома под воздействием этого яда, что согласуется с данными некоторых авторов [5, 12, 13] о развитии ДВС-синдрома при отравлениях ядами гремучих змей и некоторых гадюковых.

Наши результаты коррелируют с данными Глазуновой и соавт. [1], отмечающих, что уже на ранних стадиях после отравления ядом обыкновенной гадюки (*V. berus*) наблюдается удлинение протромбинового и тромбинового времени и гипофибриногенемия, что свидетельствует о развитии симптомов ДВС-синдрома.

Как показано Исаевой и соавт. [2], в ядах обыкновенной гадюки (*V. berus*) и гюрзы (*V. lebetina*) около 75 % протеолитической активности приходится на металлопротеиназы и 25 % – на сериновые протеиназы. Повышение фибринолитической активности крови под воздействием яда армянской гадюки может также свидетельствовать о наличии в нем металлопротеиназ. Как известно из литературы [6, 18], низкомолекулярные металлопротеиназы змеиных ядов не имеют геморрагической активности, но обладают сильной прямо направленной фибринолитической активностью, что, на наш взгляд, может представлять огромный практический интерес. Так, Роутом и соавт. [17] на модели тромбоза каротидной артерии собак была исследована тромболитическая активность рекомбинантной фибролазы, выделенной из яда гремучей змеи (*C. durissus terrificus*). Авторы пришли к выводу, что высокопурифицированная фибролаза способствует быстрому и стойкому лизису тромба, не запуская механизмы, в основе которых лежит принцип обратной связи.

В многочисленных исследованиях показана способность специфических компо-

нентов змеиных ядов – дезинтегринов связываться с опухолевыми клетками, предотвращая адгезию клеток и опухолевые метастазы. Подобные исследования были проведены в отношении ряда дезинтегринов из ядов гадюковых на клетках меланомы мышей [21], в экспериментальной метастатической системе легких [24, 27], на клетках гепатомы и карциномы шеи человека [20], аденокарциномы толстой кишки и остеосаркомы человека [7], экспериментальной модели метастаза печени у мышей [16].

Принимая во внимание результаты, полученные нами при исследовании влияния яда армянской гадюки на систему гемостаза, а также литературные данные, мы не исключаем возможности наличия в яде армянской гадюки дезинтегринов, которые могли бы представить потенциальный терапевтический интерес, что позволяет нам предположить необходимость дальнейших исследований в отношении этого яда с привлечением новейших биохимических и биофизических методов и тестирования как цельного яда, так и его отдельных фракций.

S. V. Amiryan

COMPARATIVE EVALUATION OF INFLUENCE OF SNAKES VENOMS ON THE SYSTEM OF HEMOCOAGULATION OF INTOXICATED ANIMALS

The changes in some biochemical parameters of hemocoagulation in animals, intoxicated by venoms of three species of snakes have been investigated. The investigated venoms were: venoms of Armenian adder (*Vipera raddei*), Transcaucasian adder (*V. lebetina*) and red cobra (*Naja pallid*). The results have shown, that the venoms of Transcaucasian adder and red cobra have coagulating effect. The influence of a venom of Armenian adder is expressed in general delay of process, however there is an amplification of fibrinolytic activity, that allows us to assume a development of the DIC-syndrom under influence of this venom. Considering results received by us regarding the influence of the venom of Armenian adder on the system of hemocoagulation, and also numerous data available in the literature, we do not exclude an opportunity of the presence of disintegrins in this venom, which could present potential therapeutical interest. This allows us to assume a

necessity of further investigation of this venom with attraction of the newest biochemical and biophysical methods and testing both whole venom, and its separate fractions.

Yerevan State University

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Глазунова Г.А., Колтакова С.И., Таранина Т.С. Действие яда гадюки обыкновенной на свертывание крови у крыс. – В кн.: Материалы Всесоюз. токсинол. конф. «Проблемы теоретической и прикладной токсикологии». – Ашхабад: Блпым, 1991. – С. 17.
- Исаева И.В., Ковалева С.В., Игудина Т.В., Лутцева А.И. Биологические и физико-химические свойства, состав и применение змеиных ядов // *Вопр. биол., мед. и фармацев. химии.* – 2000. – № 3. – С. 14–24.
- Орлов Б.Н., Гелашвили Д.Б., Ибрагимов А.К. Ядовитые животные и растения СССР. – М.: Наука, 1990. – 130 с.
- Ahmed N.K., Gaddis R.R., Tennant K.D., Lacz J.P. Biological and thrombolytic properties of fibrolase: A new fibrinolytic protease from snake venom // *Haemostasis.* – 1990. – **20**. – P. 334–340.
- Bon C., Choumet V., Delot E. et al. Different evolution of phospholipase A2 neurotoxins (beta-neurotoxins) from Elapidae and Viperidae snakes // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1994. – **710**. – P. 142–148.
- Chakrabarty D., Datta K., Gomes A., Bhattacharyya D. Haemorrhagic protein of Russell's viper venom with fibrinolytic and esterolytic activities // *Toxicon.* – 2000. – **38**. – № 11. – P. 1475–1490.
- Chiang H.S., Yang R.S., Huang T.F. The Arg-Gly-Asp-containing peptide, rhodostomin, inhibits in vitro cell adhesion to extracellular matrices and platelet aggregation caused by saos-2 human osteosarcoma cells // *Brit. J. Cancer.* – 1995. – **71**. – P. 265–270.
- Collen D., Lijnen H.R. New thrombolytic agents and strategies // *Baillieres Clin. Haematol.* – 1995. – **8**. – P. 425–435.
- Didisheim P., Lewis J.H. Fibrinolytic and coagulant activities of certain snake venoms and proteases // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1956. – **93**. – P. 10–13.
- Gasmi A., Chabchoub A., Guermazi S. et al. Further characterization and thrombolytic activity in a rat model of a fibrinogenase from *Vipera lebetina* venom // *Thromb. Res.* – 1997. – **86**. – P. 233–242.
- Lee W.H., Zhang Y., Wang W.Y. et al. Isolation and properties of a blood coagulation factor X activator from the venom of king cobra (*Ophiophagus hannah*) // *Toxicon.* – 1995. – **33**. – P. 1263–1276.
- Li Q.B., Yu Q.S., Huang G.W. et al. Hemostatic disturbances observed in patients with snakebite in south China // *Ibid.* – 2000. – **38**, №10. – P. 1355–1366.
- Lifshitz M., Kapelushnik J., Ben-Harosh M., Sofer S. Disseminated intravascular coagulation after cerastes viper venom envenomation in a 3-year-old child: a case report // *Ibid.* – 2000. – **38**, № 11. – P. 1593–1598.
- Mao J.P., Wang W.Y., Xiong Y.L., Lu L. Fibrinogenase from the venom of *Trimeresurus mucrosquamatus* // *Asiatic Herpetol. Res.* – 1995. – **6**. – P. 78–84.
- Markland F.S. Snake venoms and the hemostatic system // *Toxicon.* – 1998. – **36**. – P. 1749–1800.
- Morris V.L., Schmidt E.E., Koop S. et al. Effects of the disintegrin eristostatin on individual steps of hematogenous metastasis // *Exp. Cell Res.* – 1995. – **219**. – P. 571–578.
- Rote W.E., Mu D.X., Lucchesi B.R. Thromboxane antagonism in experimental canine carotid artery thrombosis // *Stroke.* – 1993. – **24**. – P. 820–828.
- Selistre-de-Araujo H.S., de Souza E.L., Beltrami L.M. et al. Expression, refolding, and activity of a recombinant nonhemorrhagic snake venom metalloprotease // *Protein Expr. Purif.* – 2000. – **19**, №1. – P. 41–47.
- Sherry S. Bleeding complications in thrombolytic therapy // *Hospital Practice.* – 1990. – **25**, №5. – P. 1–21.
- Sheu J.R., Lin C.H., Peng H.C., Huang T.F. Triflavin, an Arg-Gly-Asp-containing peptide, inhibits the adhesion of tumor cells to matrix proteins via binding to multiple integrin receptors expressed on human hepatoma cells // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1996. – **213**. – P. 71–79.
- Staiano N., Villani G.R., Di-Martino E. et al. Echistatin inhibits the adhesion of murine melanoma cells to extracellular matrix components // *Biochem. Mol. Biol. Int.* – 1995. – **35**. – P. 11–19.
- Stocker K. Inventory of exogenous hemostatic factors affecting the prothrombin activating pathways // *Thromb. Haemost.* – 1994. – **71**. – P. 257–260.
- Takeya H., Nishida S., Miyata T. et al. Coagulation factor X-activating enzyme from Russell's viper venom, (RVV-X). A novel metalloproteinase with disintegrin (platelet aggregation inhibitor)-like and C-type lectin-like domains // *J. Biol. Chem.* – 1992. – **267**. – P. 14109–14117.
- Trikha M., De Clerck Y.A., Markland F.S. Contortrostatin, a snake venom disintegrin, inhibits beta 1 integrin-mediated human metastatic melanoma cell adhesion, and blocks experimental metastasis // *Cancer Res.* – 1994. – **54**. – P. 4993–4998.
- Willis T.W., Tu A.T., Miller C.W. Thrombolysis with a snake venom protease in a rat model of venous thrombosis // *Thromb. Res.* – 1989. – **53**. – P. 19–29.
- Zhang Y., Xiong Y.L., Bon C. An activator of blood coagulation factor X from the venom of *Bungarus fasciatus* II *Toxicon.* – 1995. – **33**. – P. 1277–1288.
- Zhou Q., Ritter M., Markland F.S. Contortrostatin, a snake venom protein, which is an inhibitor of breast cancer progression // *Molec. Biol. Cell.* – 1996. – **7**. – P. 425

Ереван. ун-т, Армения

Материал поступил в редакцию 02.03.2004