

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra agroekologie a rostlinné produkce



Hadí jedy a jejich význam pro člověka

Bakalářská práce

Autor práce: Markéta Ščerbová

Obor studia: Speciální chovy

Vedoucí práce doc. Mgr. Stanislav Korenko, Ph.D.

© 2020 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Hadí jedy a jejich význam pro člověka " jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 10.7.2020

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala doc. Mgr. Stanislavu Korenkovi, Ph.D., vedoucímu práce, za jeho užitečné rady, nápady a pomoc při psaní bakalářské práce. Dále rodičům a kamarádům za jejich pevné nervy a psychickou podporu a pomoc. Jmenovitě chci vyjádřit upřímný dík Janu Pospíšilovi za jeho čas, ochotu a pomocnou ruku.

Hadí jedy a jejich význam pro člověka

Souhrn

Bakalářská práce se zaměřuje na význam hadího jedu pro člověka, a to zejména jeho využití pro léčbu některých závažných nemocí jako je rakovina, HIV a trombóza. Jedna kapitola je věnována také využití jedu v kosmetickém průmyslu. Věnuje se také popisu mechanického účinku toxinů, příznaků intoxikace a terapie otravy. V práci jsou mimo jiné zahrnuty poznatky z toxikologie jako vědního oboru. Jedna kapitola je věnována i historii jedů. V závěru se práce zabývá první pomocí a prevencí hadího uštknutí a problematikou antisér – antiveninů.

Klíčová slova: hadí jed, toxiny, intoxikace, léčiva, kosmetika, antiséra

Snake venoms and their significance for mankind

Summary

My bachelor thesis focuses on the significance of snake venoms for mankind, especially their utilization in the treatment of several serious diseases such as cancer, HIV and thrombosis. One chapter is also devoted to the use of snake venom in the cosmetics industry. It also describes the mechanical effects of toxins and symptoms and treatment of poisoning. The thesis includes knowledge from toxicology as a scientific discipline. One chapter is devoted to the history of snake venoms. In conclusion the thesis deals with the first aid and prevention of snake bites and the problematics of antisera - antivenins.

Keywords: snake venom, toxins, intoxication, drugs, cosmetics, antitoxins

Obsah

1	Úvod	- 1 -
2	Cíl práce	- 2 -
3	Obecná část	- 3 -
3.1	Evoluce hadů	- 3 -
3.2	Zařazení jedovatých hadů v zoologickém systému	- 4 -
3.3	Rozšíření jedovatých hadů	- 5 -
4	Anatomie a fyziologie hadů	- 6 -
4.1	Kůže a ošupení	- 7 -
4.2	Chemoreceptory a termoreceptory	- 8 -
4.3	Sluch a zrak	- 9 -
4.4	Jedový aparát	- 9 -
4.4.1	Jedová žláza	- 11 -
5	Hadí jedy a jejich význam pro člověka	- 11 -
5.1	Fyzikální vlastnosti	- 12 -
5.2	Typy intoxikace	- 12 -
5.3	Toxiny	- 12 -
5.4	Hadí jedy v léčbě rakoviny	- 13 -
5.4.1	Stručné příklady jedů v léčbě rakovin	- 14 -
5.5	Hadí jed a HIV	- 15 -
5.5.1	Potenciální využití proteinů z hadích jedů v léčbě HIV	- 16 -
5.6	Hadí jedy v léčbě trombóz	- 16 -
5.6.1	Ancrod	- 17 -
5.6.1.2	Antikoagulační účinky Ancrodu	- 18 -
5.7	Hadí jedy a další farmaceutické využití	- 19 -
5.7.1	Cobrotoxin	- 20 -
5.7.1.1	Účinek na snížení tlaku	- 20 -
5.8	Historie využívání hadího jedu	- 21 -
5.9	Hadí jedy v kosmetickém průmyslu	- 22 -
5.9.1	SYN®-AKE	- 22 -
5.9.1.1	Účinky SYN®-AKE	- 23 -
5.9.1.2	Vedlejší účinky SYN-AKE	- 23 -
5.10	Další využití hadího jedu v kosmetice	- 24 -
5.10.1	Hadí gely a krémy	- 24 -
6	První pomoc a prevence	- 25 -
6.1	Obranné mechanismy jedovatých hadů	- 25 -
6.2	První pomoc po uštknutí	- 26 -

6.3	Antiveniny-antiséra.....	- 27 -
6.3.1	Historie antiveninů.....	- 27 -
6.3.2	Stručné popisky o produkci, složení a typech antiveninů.....	- 28 -
6.3.3	Ceny antiveninů a toxinů	- 28 -
6.3.4	Odběr jedu.....	- 29 -
6.4	Prevence před uštknutím.....	- 30 -
6.4.1	Základní rozdíly mezi jedovatým a nejedovatým hadem	- 30 -
7	Závěr	- 31 -
8	Literatura.....	- 32 -
9	Příloha.....	-I-

1 Úvod

V současné době planetu Zemi obývají miliardy lidí. Do budoucna je trend takový, že lidská populace se bude nadále zvětšovat. Tato expanze zákonitě vede k zabírání životního prostředí všech živočichů a také hadů. Často proto dochází k interakci člověka a jedovatého hada v areálu, který není lékařsky zabezpečen. Okolo 2.5 milionů lidí je ročně jedovatými hady uštknuto a více než sto tisíc s fatálními následky. Je však třeba podotknout, že k úmrtí nejčastěji dochází v oblastech, kde je nedostupná lékařská pomoc.

V mytologii byli hadi posvátná stvoření. Kult hada se objevuje a hraje významnou roli v náboženství, kulturách a etnikách.

Na hady nemusí být hleděno pouze v negativním světle. Účinky hadího jedu na lidský organismus nejsou zcela doposud probádány. Před mnoha lety sloužil hadí jed pouze k výrobě antisér-antiveninů. Mnoho hadích sér může mít do budoucna i pozitivní léčivé účinky pro člověka. Slouží například k léčbě rakoviny, krevních sraženin, oparů, lupénky, tlumení bolesti a mnoho dalších. Byl také součástí homeopatik, která však už nejsou povolena jako oficiální léčiva v ČR. Pro nesnadnou syntézu až nemožnost výroby hadího jedu, je cena vysoká. Ve světě existují speciální hadí farmy, kde se jed za přítomnosti odborníků odebírá.

Toxikologie mě vždy ve spojení se zvířaty fascinovala, a proto jsem si jako téma své bakalářské práce vybrala Hadí jedy a jejich význam pro člověka.

Tuto práci jsem pojala tak, aby byla srozumitelná i pro mladší čtenáře. V textu se setkáte s cizími slovy, která jsou v závorkách vysvětlena. Jazyk práce jsem vybrala též jednoduchý pro lepší srozumitelnost. Práci jsem pojala širokospektře od evoluce hadů přes anatomii a fyziologii k hlavnímu téma hadích jedů a jejich významu pro člověka a dále k historii antivenů po prevenci a postupu při uštknutí.

2 Cíl práce

Ráda bych touto prací informovala o skutečnosti, že hadí jedy nemusí člověku pouze škodit, ale že se dají též využívat k lidskému prospěchu a pomoci. Mým záměrem nebylo vytvořit vědecké dílo pro skupinu odborníků, ale zpřístupnit dosavadní poznatky o hadech a hadích jedech a jejich využití pro člověka okruhu zájemců o přírodu, studentům a všem kteří se mohou s jedovatými hady setkat. Dalším posláním této práce je poučit, jak by se člověk měl zachovat v krizových situacích při styku s jedovatým hadem a jak by měl správně postupovat při první pomoci, pokud by došlo na nejhorší a to uštknutí.

3 Obecná část

3.1 Evoluce hadů

Ucelený vývoj hadů nebyl člověkem prozatím zcela objasněn. Je nesporné, že se jedná o šupinaté plazy, jejichž příbuznost s ještěry je zcela evidentní. Předpokládá se, že předek dnešních hadů se vyvinul z nejpravděpodobněji varanoidních ještěrů v rámci diverzifikace ancestrálních šupinatých plazů, jejíž počátek je kladen do období svrchní jury, cca před 150 miliony let (Valenta 2008).

Vývoj a celková evoluce hadů je nadmíru fascinující. Bohužel nalezené fosilní pozůstatky existují jen ve velmi nízkém množství, a to z toho důvodu, že hadí fosílie jsou značně křehké a snadno dochází k jejich destrukci. Pár fosílií bylo nalezeno v Africe a Jižní Americe. Nejstarší dochovaná fosílie je téměř 125 milionů let stará. Důkazy nasvědčují tomu, že se hadi vyvinuli z vodních ještěrů. Za nejdelší fosílii se považuje skoro 15 metrů dlouhý exponát, což je téměř délka dvakrát větší, než je délka nejdelšího hada současnosti. Stále nemáme přímou odpověď na otázku, co zapříčinilo evoluční zmenšení hadů. Mnozí odborníci se domnívají, že vše souvisí s nedostatkem potravy v jejich přirozeném prostředí a přesunu z vody na souš. Má se za to, že hadi ještě v době, kdy žili ve vodě, měli končetiny. Tahle spekulace je založena na základě nalezených fosilních pozůstatků. Experti nevyklučují ani výskyt ušních boltců a očních víček jako u dnešních ještěrek. Tyto prvky se postupem evoluce ztratily a vyvinula se vnější průhledná víčka proti poškrábání oční rohovky. Ušní boltce zmizely za účelem eliminace vniknutí hlíny a jiných předmětů při zahrabání se do půdy. Barevnost hadů je též důsledkem milionů let evoluce. Díky ní se nyní mohou skvěle maskovat ve svých přirozených prostředích (Snaketype 2019).

Mnoho otázek ohledně hadí evoluce stále není zodpovězeno, a tak doufejme, že se odborníkům jednoho dne podaří díky pokročilé technologii tyto odpovědi již brzy naleznout.

3.2 Zařazení jedovatých hadů v zoologickém systému

Autor knihy Jedovatí hadi Jiří Valenta uvádí toto zařazení:

Třída: Reptilia – plazi

Podtřída – Lepidosauria

Řád: Squamata-šupinatí

Podřád: Ophidia, Serpentes-hadi

14 čeledí zahrnuje hady nejedovaté, 4 čeledi, které všechny patří do nadčeledi Colubroidea, hady jedovaté

Čeleď: Colubridae – úžovkovití

Ze 7 podčeledí úžovkovitých se jedovaté druhy vyskytují v 5 podčeledích:

Colubrinae (cca 650 druhů)

Homalopsinae (35+ druhů)

Lamprophiinae (205+ druhů)

Natricinae (195+ druhů)

Xenodontinae (540+ druhů)

Čeleď: Atractaspididae – zemězmijovití

Podčeleď: Atractaspidinae – zemězmije (17druhů)

Podčeleď: Aparallactinae

Čeleď: Elapidae – korálovcovití

Podčeleď: Elapinae (130+druhů)

Podčeleď: Hydrophiinae (165+druhů)

Čeleď Viperidae – zmijovití

Podčeleď: Azemiopinae (1druh)

Podčeleď: Viperinae – zmije (65+ druhů)

Podčeleď: Crotalinae – chřestýši (cca 155druhů)

+/- znamená _a více (Valenta 2008).

3.3 Rozšíření jedovatých hadů

Jedovatí hadi osidlují takřka celou planetu. Žijí na stromech, na souši, ve sladkých i slaných vodách. Přesto dokážeme naleznout i místa, převážně ostrovy, nebo ledové země, kde jejich druhy nenajdeme.

Na jižní polokouli bychom je těžko hledali na Antarktidě, v celé oblasti Chile, kam nepronikli skrz pohoří Kordiller, na Galapágských ostrovech, Novém Zélandu a Madagaskaru. V Oceánii jsou to ostrovy Polynésie, Mikronésie, Nový Hebrid, Loyality a Havajské ostrovy. Oblast Tichého oceánu osidlují mořští hadi. Nejjižnější jedovatý had pochází z řádu křovinářů *Bothrops* a osidluje území Ohňové země.

Severní polokoule má situaci geograficky složitější. Hranicí areálu zmije obecné (*Vipera berus* Linné, 1758) je polární kruh. Jen výjimečně se vyskytne i za ním. V nejsevernějších částech Norska, Švédska, Finska a Ruska nežije. Nebyla zavlečená zatím ani na Island, Irsko a Grónsko.

Dále je tu Amerika. Severní část je pro jedovaté hady ohraničena 50. rovnoběžkou což je zároveň i hranice mezi USA a Kanadou. Zde osidlují převážně oblasti okolo Velkých jezer a některé východokanadské ostrovy.

Mimo jiné jedovaté hady neobjevíme na ostrovech Kapverdských, Kanárských, Baleárách, Korsice, Sardinii, Maltě, Krétě a dalších řeckých ostrovech. Ve Střední Americe jsou to ostrovy Karibiku s výjimkou ostrovů Trinidad a Tobago, Sv.Lucie a Martiniku, kde je jejich výskyt potvrzen.

Mořští jedovatí hadi nežijí v Atlantickém oceánu ani ve Středozemním moři. Avšak v Indickém a Tichém oceánu ano. Majorita z nich obývá vody Perského zálivu a indočínsko-australskou oblast. Menšina zasahuje přes Pacifik až k pobřeží USA (Valenta 2008).

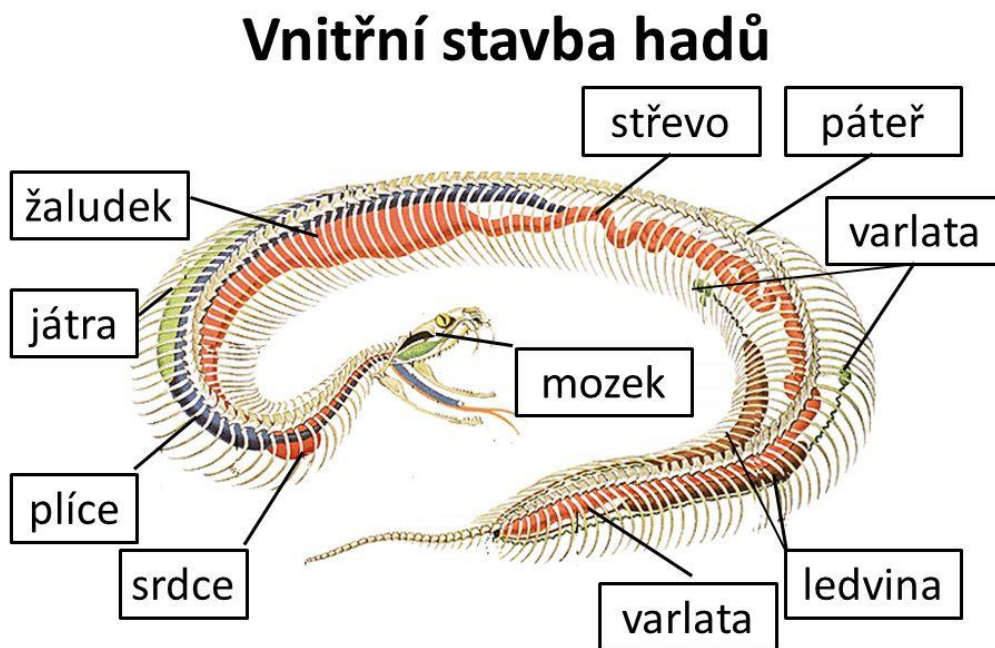
Nadmořská výška též hraje v rozšíření jedovatých hadů velkou roli. Valná většina obývá lokality do 2000-2500 m.n.m., ale i tu najdeme vyjímky a extrémny. Příkladem může být zmije obecná (*V. berus*), která se vyskytuje v Alpách a skandinávských horách až do výšek 3000 m.n.m. Chřestýš středoamerický (*Crotalus triseriatus* Wagler, 1830) přežívá i za hranicí 4400 m.n.m. Výškový rekord drží asi ploskolebec himalájský (*Gloydius himalayanus* Günther, 1864) obývajícím lesní porosty Himalájí ve výškách 3000-4000 m.n.m. Dokonce byl nalezen i ve výšce 5300 m.n.m., kde se naskytá samý okraj stálého ledu (Hegner 1999).

4 Anatomie a fyziologie hadů

Hadí tělo můžeme rozdělit na tři části: hlavu, trup a ocas. Skelet trupu je tvořen početnými obratli a na ně navazujícími volnými žebry, která nejsou spojena na břišní straně s hrudní kostí ale s prodlouženými břišními štítky. Většina hadů je tvořena 200-300 obratli. U všech hadů chybí autotomie ocasu. Nemohou jej v nebezpečí oddělit (Hegner 1999).

Mají pohyblivé některé kosti lebky. Dolní čelist je spojena s horní čelistí pouze vazy (díky tomu mohou hadi polykat i objemnou kořist (Smrž 2004).

Představme si hadí tělo. Ano, jen jakýsi neforemný, kůží potáhlý válec bez končetin. Na jedné straně vystupuje hlava a na druhé ocas. Tomuto tvaru se však dokonale přizpůsobily vnitřní orgány, dýchací, trávicí, rozmnožovací a vyměšovací soustavy, které můžeme vidět zde pod kapitolou na obrázku 1. Žaludek společně s ledvinami jsou po směru těla prodlouženy. Ústí střeva a močovodů končí v kloace. Hadi nemají močový měchýř ani temenní oko. Zajímavostí v těle hadů je, že je plně vyvinutá jen pravá plíce. Levá je často velmi zredukována a prakticky neschopná (Hegner 1999).



<http://media.photobucket.com/image/snake%20anatomy/sledman8indy/internalorgans.gif?o=2> (13. 10. 2010)

Obrázek 1.: Zobrazuje anatomii hada s popisky vnitřních orgánů.

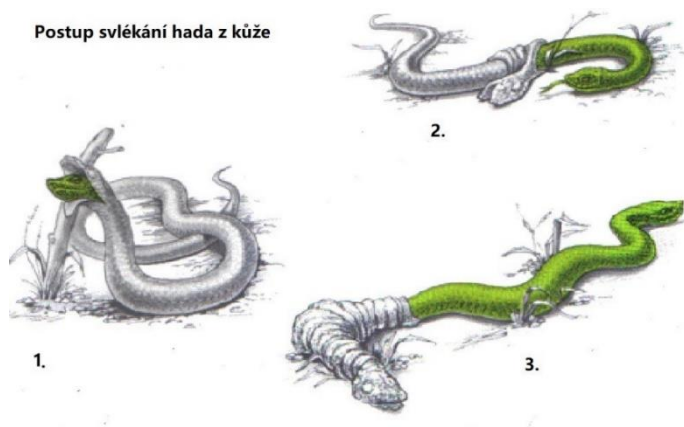
Zdroj: <http://media.photobucket.com>

4.1 Kůže a ošupení

Epidermis a dermis neboli pokožka a škára skládá hadí kůži. Hadí dokáží vnímat pomocí receptorů bolest, doteky, chvění substrátu a také změny teploty.

Zevní strana je tvořena skupinou keratinizovaných buněk, které se postupně obnovují ze zárodečné vrstvy nacházející se pod ní. Svrchní vrstva pokožky a šupin na celém těle (včetně očí i povrchu hemipenisů a termorecepčních jamek) se odloučí a had ji svlékne. Postup svlékání popisuje obrázek 2 pod textem. Tento opakující se proces, se nazývá odborně ekdyse. Odloučení staré povrchové vrstvy pokožky od nové umožňuje tenká vrstvička moku, který před svleknem obě vrstvy pokožky od sebe oddělí. Oči hada hrají šedomodré barvy a jejich zrak je v této době stlačen na minimum. Svlečená pokožka se jmenuje exuvie, ale spíše se setkáváme s lidovou verzí Svlečka či hadí košilka. Díky pravidelnému svlékání je zvířeti umožněn růst (mláďata se svlékají častěji než dospělý) a rekonstrukce vnějších poškození (popáleniny, poranění a jiné). Slouží i k odstranění nežádoucích parazitů a k vzájemné chemické komunikaci v období páření po zimování.

Hadí tělo je pokryto štítky a šupinami. Tvar, velikost a počet, ve kterém jsou uspořádány, není náhodně určen. Mohou za ně dlouhodobé působení vnějších faktorů, díky kterým si organismus hada vytvořil ty správné pro jeho život. Například šupiny hadů podzemních jsou uspořádány tak, aby nejlépe sloužily k rytí. Hlava může být i zakončena rostrálním štítkem. Charakteristikou ošupení na těle (tzv. folidózu) a uspořádání štítků na hlavě (pileus) se určují jednotlivé skupiny hadů (rodů, druh a jiné) jelikož jde o hlavní determinační znaky (Hegner 1999).

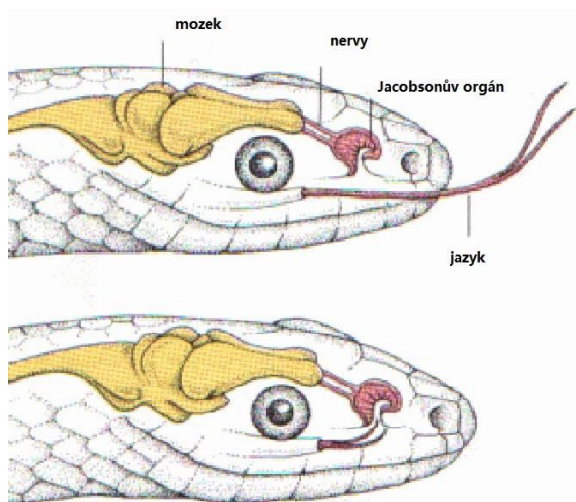


Obrázek 2: Popisuje svlékání hada
1. Had se začíná třít o drsné předměty.
2. Pomocí napínání svalů se svléká
3. Svlečená kůže.

Zdroj:<http://robinsonlibrary.com/science/zoology/reptiles/squamata/serpentes/skin.html>

4.2 Chemoreceptory a termoreceptory

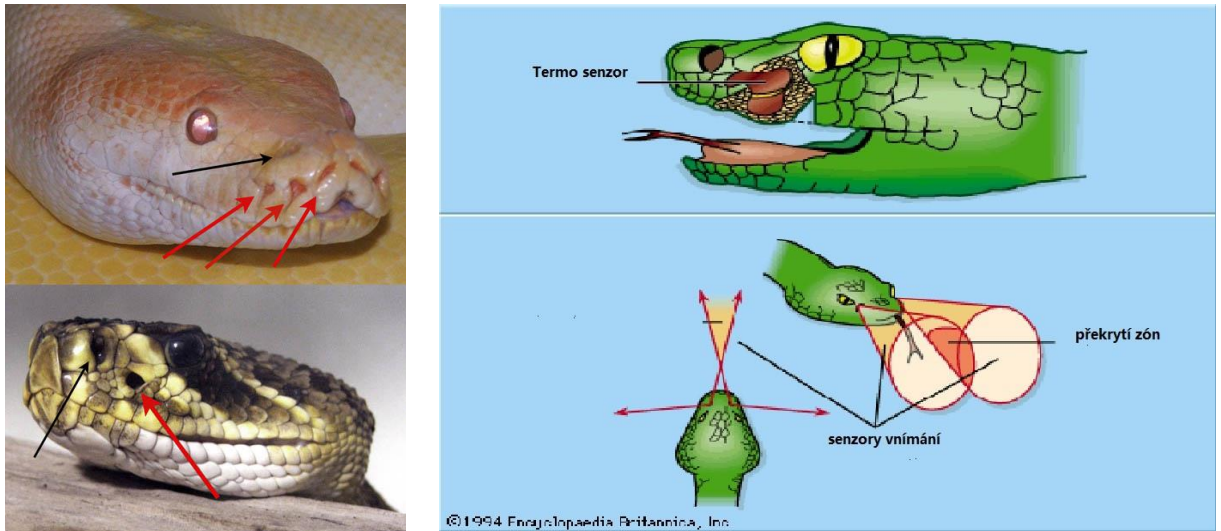
Smysl čichu je u plazů obecně do jisté míry vyvinut, a to od vnějších nozder až po nosní dutinu, avšak jeho funkce není zas tak dokonalá. Spíše nedokonalá. Čich je nahrazen jiným speciálním ústrojím, ze všech plazů u hadů nejvíce vyvinutým, tzv. Jacobsonovým orgánem. Na obrázku tři, si můžete prohlédnout, kde je tento orgán u hadů umístěn. Můžeme si ho představit jako dutinku, umístěnou na horním patře spojenou vývodem s dutinou ústní, která je plně oddělena od dutiny nosní. Molekuly pachu, nasbírané pomocí rozeklané špice jazyka z hadova okolí jsou analyzovány v tomto orgánu, který vystýlá citlivý senzorický epitel, podobným našim chuťovým a čichovým buňkám. Tato zajímavá funkce Jacobsonova orgánu byla objevena a potvrzena mezi lety 1929-1934 (Hegner 1999).



Obrázek 3: Popis umístění Jacobsonova orgánu.

Zdroj: <http://robinsonlibrary.com/science/zoology/reptiles/squamata/serpentes/senses>

Dalším zajímavým smyslovým orgánem, který se nachází u skupin hroznýšovitých, krajtovitých a chřestýšovitých, je méně známá, ovšem velmi zajímavá jamka ležící v přední části na každé straně hlavy. Tato prohlubeň má fantastickou funkci prokázanou až v roce 1937. Tyto tvářové jamky jsou vystlány jemnými epitelu s receptory, citlivými na infračervené záření (tepelné). Had je díky nim schopen rozpoznat i titěrné rozdíly v okolní teplotě, kde krátká vzdálenost (20-30 cm) činí pouhé dvě desetiny stupně Celsia. Funkce orgánu slouží zvláště hadům k vyhledávání kořisti za tmy či v nepřehledném terénu (Hegner 1999). Obrázky 4. a 5. zobrazují tyto tvářové jamky a jejich funkci.



Obrázek 4. a 5.: Termoreceptory u hroznýšovitých, krajtovitých a chřestýšovitých

Zdroj: <http://kof.zcu.cz/vusc/pg/termo09/termodynamics/prilohy/r1.htm>

4.3 Sluch a zrak

Hadi se vyvinuli bez ušních otvorů, avšak vnímají vibrace zvuku přes substrát. Otřesy jsou přenášeny do kostí *os quadratum*, jež spojuje spodní čelist s lebkou. Odtud pak jsou vedeny přes středo-ušní kůstky do vnitřního ucha. Od zvuků přenášených vzduchem slyší rozpětí poměrně nízkých frekvencí (100-700 Hz), nicméně u vibrací přenášených somatickým systémem, zachycovaných kožními mechanoreceptory, je frekvenční rozsah větší (50-1.000 Hz)

Průhledná šupina kryje oči hadů, neboť víčka jsou srostlá do jakýsi průhledných brýlí. Pro denní druhy hadů patří zrak mezi hlavní a důležitý smysl. Oči jsou proto na rozdíl od podzemních druhů, kterým vystupují z hlavy jen neurčitý náznak očí, nápadně velké. Noční a denní hady můžeme od sebe rozeznat pomocí oční zornice. Denní hadi ji mají obvykle kruhovou a noční štěrbinovou (Hegner 1999).

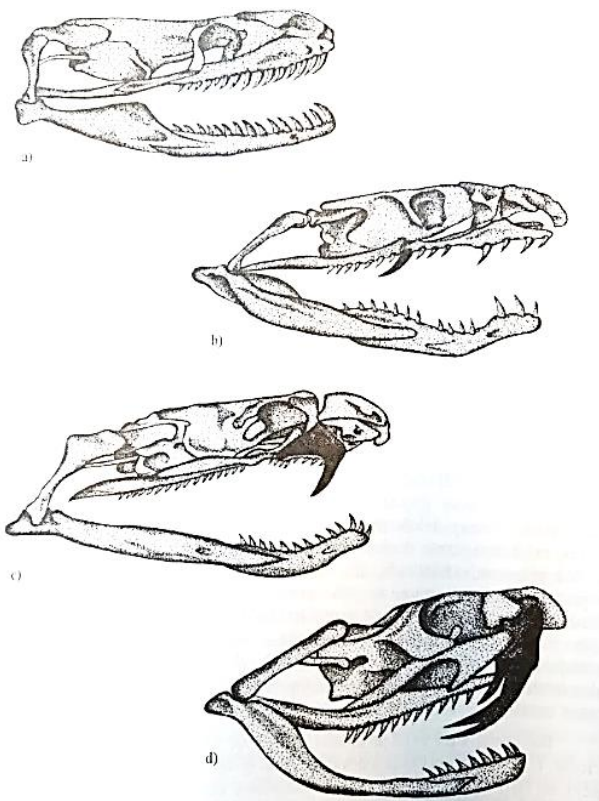
4.4 Jedový aparát

Tvořen jedovou žlázou společně s jedovými zuby. Je součástí trávicího ústrojí. Původem žláza slinná, u které vznikla schopnost produkovat toxiny (Kůrka & Pflieger 1984). Důležitou funkcí toxických výměšek je nejen co nejrychlejší zdolání kořisti, ale rovněž podpora trávení (Hegner 1999). Jedová žláza je spojená kanálkem s jedovým zubem.

Zajímavostí je, že krevní sérum hadů je toxické. Pravděpodobně jedová žláza funguje jako žláza s vnitřní sekrecí. Jed je ze žlázy vytlačován pomocí svalů (Kůrka & Pflieger 1984).

Jedová žláza existuje u značného množství hadů. Ne vždy je její vývod napojen na specializované jedové zuby, díky kterým dokáže být toxin aktivně vpraven do těla kořisti. Podle typu a polohy zubů v horní čelisti rozdělujeme hady do čtyř skupin (Hegner 1999). Na obrázku číslo 6 jsou nakresleny názorné ukázky čelistí.

a. Aglypha – Všechny zuby jsou rovnoměrně dlouhé, nerýhované. Mohou mít Duvernoyovu jedovou žlázu. Nejsou však vybaveni zuby sloužícími a uzpůsobenými k uštknutí. Což znamená, že nemohou sami aktivně intoxikovat oběť.



Obrázek 6: Skupiny horních čelistí. Zdroj: Hegner 1999

b. Opistoglypha – Zadní hornočelistní zuby jsou zvětšeny a od předních malinkých zoubků odděleny mezerou. Jsou umístěny ve střední až zadní. Přední část obsahuje mělkou rýhu, u níž ústí kanálek napojený na jedovou žlázu. Při uštknutí rádoby živými pohyby napomáhají rozdírat těla kořisti. Vzniklými ranami přichází do oběti toxin. Do této skupiny patří například bojgy (čeleď užkovkovití-Colubridae, podčeleď bojgy-Boiginae)

c. Proteroglypha – Jedové zuby jsou relativně krátké, silné a lehce zakřivené. Umístěny jsou v přední části horní čelisti, jsou nepohyblivé, duté, napojené na jedovou žlázu a kryté slizniční řasou. Za

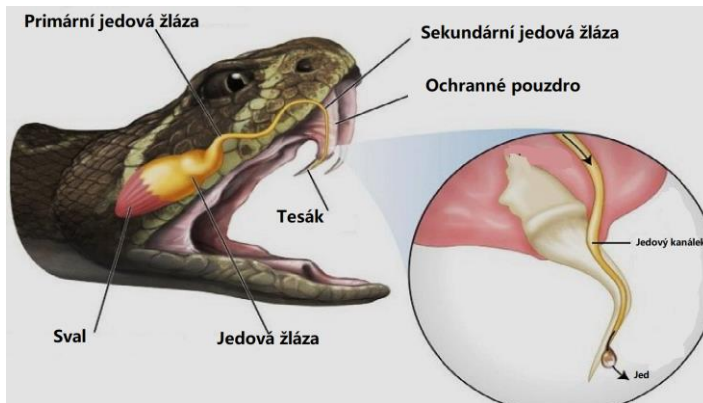
nimi následují drobné nejedové zoubky (u některých druhů chybí) Tento typ zubů mají korálovcovití hadi

(Elapidae) a mořští hadi vodnáři (Hydrophiidae)

d. Solenoglypha – jedové zuby mají tyto hadi dlouhé a duté, kanálkem jsou napojeny na jedovou žlázu. Had je schopen je za pomoci svalstva vztyčit, jinak jsou v tlamě složeny ve sklopené poloze, směřující dozadu. Tento dokonalý jedový aparát vznikl díky specializovanému vývoji pohyblivých čelistních kostí u evolučně nejvýše postavených jedovatých hadů, zmijovitých a chřestýšovitých (Hegner 1999).

4.4.1 Jedová žláza

Je uložena ve svalovině za slinnou žlázou, ze které se původně vyvinula. Proteroglyfni a solenoglyfni hadi mají tuto žlázu větší, která je uložena v podslizničním vazivu patra. Silnostěnná jedová žláza je hlouběji ve tkáních, obklopená svalovinou, jejíž kontrakce vede k vypuzení jedu ze žlázy. Obrázek číslo sedm názorně ukazuje na princip. Některé komponenty, zastoupené v hadích toxinech jsou citlivé na ultra fialové záření. Proto se k ochraně jedové žlázy a zabránění možné detoxikace jedu vytvořila i celé řady druhů jedovatých hadů profylaktická kresba na hlavě – tito hadi mají ve spánkové oblasti tmavý temporální proužek. Melanin neboli černé barvivo pohlcuje UV záření a tím obsah jedové žlázy chrání. Někteří druhy hadů mají melatonin uložen i v hlubších vrstvách kůže a vzácně i ve stěnách samotné jedové žlázy. Horské druhy hadů mají výskyt této ochrany jedových žláz více než hadi pralesní, kteří se na UV záření dostanou méně často (Hegner 1999).



Obrázek 7: Popis stavby jedového ústrojí

Zdroj: <http://unair.ac.id/en/2017/02/08/snake-venom-handling-tropical-diseases/>

5 Hadí jedy a jejich význam pro člověka

Předtím, než se pustíme k významům a použitím hadích toxinů, měli bychom si vysvětlit, co to takový toxin je a jaké jsou jejich různé zdroje a typy. Jedem je každá chemická látka nebo látky, které se vyrábějí z různých zdrojů, způsobují odumírání buněk, či poranění tkáně (Chippa et al.2013).

Hadí jed je vysoce toxická sekrece, která představuje obrovskou škálu biologicky – aktivních látek, jako jsou enzymy, bílkoviny, peptidy a nízkomolekulární sloučeniny. Tyto látky zaměřují širokou škálu receptorů a membránových proteinů, stejně jako koagulačních proteinů s vysokou afinitou, selektivitou a účinností, můžou sloužit jako potenciální léčiva nebo řešení pro vývoj léků. V poslední době byla věnována velká pozornost pochopení

mechanismu účinku komplexních bílkovin v jedu, pro vývoj nových léků a léčebných přípravků k léčbě život ohrožujících chorob, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, rakovina, trombóza, artritida, mikrobiální infekce a další (Mukherjee et al. 2011).

5.1 Fyzikální vlastnosti

Hadí jed můžeme popsat jako viskózní tekutinu, která podle druhu a stáří hada nabývá různé barevnosti. Jed může mít barvu od bělavé, žlutavé až po temně oranžovou. Účinek tekutého jedu má omezenou dobu. Vzniká a uchovává se v jedových žlázách.

Hadí jed obsahuje 70-80 % vody. V suchém stavu si podrží svou účinnost až několik desítek let. Roztoky jsou více **labilní** (Kůrka & Pflieger 1984). Jsou to sloučeniny směsí biologicky i farmakologicky aktivních komponentů a chemicky velmi složitých látek. Některé z těchto látek mohou být minimalizovány a některé naopak v převaze (Valenta 2008).

5.2 Typy intoxikace

Je možno charakterizovat tři základní typy intoxikace

- Typ 1. Typ enzymový. Především s lokálními projevy, poškození tkáně, přesuny vody **extravaskulárně**, tvorbou otoků, případně **hypotenzí** až šokem.
- Typ 2. Typ toxinový. Většinou závažnější systémový efekt při malém nálezu lokálním.
- Typ 3. Typ smíšený. Značně je vyznačen jak efekt lokální, tak i systémový, individuálně dominuje jeden či druhý (Valenta 2008).

5.3 Toxiny

Mezi hlavní složky těchto jedů patří:

- **Neurotoxiny** – působící na periferní nebo centrální nervstvo. Smrt následuje obvykle zástavou dechu. Převládají u korálovcovitých a vodnářovitých (bungarotoxiny, cobratoxiny)
- **Kardiotoxiny** – působí přímo na vlákna srdečního svalu, vyvolávají zástavu srdce. Byly prokázány z jedu kober.
- **Hemorrhaginy** – rozrušují stěny cév a vyvolávají podkožní, vnější nebo vnitřní krvácení, které může být příčinou smrti. Především u zmijovitých a chřestýšovitých.

- **Hemolysiny** – uvolňují krevní barvivo z červených krvinek. Nachází se u korálovcovitých a dalších.
- **Cirkulační toxiny** – vyvolávají prudký pokles krevního tlaku a působí na obvodové cévy. Téměř všichni jedovatí hadi.
- **Koagulačně aktivní složky** – ovlivňují krevní srážlivost – buď potlačují, nebo naopak urychlují srážení krve. U zmijovitých, některých australských korálovcovitých a chřestýšovovitých (rod křovinářů – *Bothrops* např.) (Kůrka & Pflieger 1984).

Enzymy – Lokálně působící látky v hadích jedech jsou převážně enzymatického původu. Jejich účinek nebývá specificky zaměřen na určité typy tkání ale obecněji proti molekulám, které tkáň tvoří. Enzymy, které působí lokálně způsobují poškození převážně poškození tkání, krvácení a nekrózy v místě uštknutí, selhání ledvin, myoglobinurie (stav, kdy se v moči objeví myoglobin, který se vyskytuje ve svalových vláknech extravazace (únik tekutiny mimo krevní řečiště). Jsou obsaženy v odlišných množstvích ve výbavě prakticky všech jedovatých hadů (Valenta 2008).

Příklady typů lokálně působících enzymů

- Deoxyribonukleáza a ribonukleáza – štěpí DNA a RNA
- Elastáza – hydrolyzuje elastin
- Hyaluronidáza – štěpí kyselinu hyaluronovou a její soli obsažené ve tkáních. Snižující viskozitu tkáň a tím její propustnost, tím umožňuje dalším složkám jedu vniknout dovnitř (Valenta 2008).

5.4 Hadí jedy v léčbě rakoviny

Rakovina je jednou z hlavních příčin nemocnosti a úmrtnosti na celém světě. Objevení nových léků na léčbu rakoviny je jedním z nejdůležitějších cílů pro farmaceutický průmysl. Hadí jedy jsou komplexní směsi obsahující různé peptidy, bílkoviny, enzymy, sacharidy a jiné bioaktivní molekuly. Pochopení hadích jedů může proměnit toxiny do cenných zdrojů nových léčebných sloučenin. Nejstarší zpráva o využití hadího jedu pro léčbu rakoviny pochází ze 30. let 20. století (Li et al. 2018).

Závažné nežádoucí účinky a vývoj rezistence jsou hlavními problémy v současném postupu léčby rakoviny. Proto je naléhavé a nutné najít lepší alternativu k dosažení účinnější léčby. Zdá se, že novou strategií při řešení těchto problémů je přesunutí pozornosti k vývoji léčiv

z přírodních zdrojů (Liberio et al. 2013). Zásadním problémem, kterému čelí lékaři při léčbě rakoviny je skutečnost, že různé léky a další látky, které se používají při chemoterapii, zpravidla nejsou schopny rozlišovat mezi nádorovými a zdravými buňkami, což často vede k nežádoucím vedlejším účinkům či ke smrti (Laustsen et al. 2015).

Početné in vitro a in vivo experimenty ukázaly, že hadí toxiny mají inhibiční účinky na nádor a mohou mít význam při léčbě rakoviny. Vykazují protinádorovou činnost zabitím přímo nádorové buňky a potlačují nádorové angiogeneze (novotvorba cév) anebo tlumí růst nádoru (Jain & Kumar 2012). Například cytotoxiny z jedu kobry dokážou přímo zabít nádorové buňky a jsou široce zkoumány pro jejich protinádorové vlastnosti (Gasarov et al. 2014). Je obecně známo, že většina destruktivních činností cytotoxinů vychází z jejich schopností vázat se na buněčné membrány, vyvolávat nespecifické rozpady v buňkách a působit smrt buněk = apoptózu (Gasarov et al. 1997).

Apoptóza je proces neboli programovaná buněčná smrt, odstraňuje nadbytečné buňky v normálních tkáních k udržení buněčné homeostázy (rovnováhy). Kritický nedostatek apoptotických procesů může vést k nekontrolovanému růstu buněk a vyústit v rakovinu (Ghobrial et al. 2005) Ve skupině čítající hadí jed, proteiny prokázaly protinádorovou činnost navozením apoptózy. V roce 1993, Araki s kolektivem shledal, že některé hemorrhagické toxiny hadů vyvolávají apoptózu u vaskulární endoteliální buňky. Nicméně aktivní složka byla neznámá (Araki et al. 1993).

Metodou, pro cílenou léčbu rakoviny prostřednictvím cytotoxinu z hadího jedu, je spojit s hadím jodem nanočástice oxidu křemičitého. Sadoon a kolektiv prokázali, že hadí jed extrahovaný z kobry stepní (*Walterinnesia aegyptia* Lataste, 1887) kombinací s nanočásticemi oxidu křemičitého může inhibovat bujení lidských buněčných linií karcinomu prsu a způsobit silné apoptózy bez podstatných navozených účinků na normální epiteliální buňky prsu (Al-Sadoon et al. 2012).

5.4.1 Stručné příklady jedů v léčbě rakovin

Trombin je proteolytický enzym (schopný štěpit bílkoviny), který v procesu srážení krve působí přeměnu cirkulujícího fibrinogenu na fibrin, z něhož vznikají fibrinová vlákna vytvářející základní strukturu krevní sraženiny. Má-li krev sklon k nadměrnému srážení, podávají se nemocným mnohdy léky, které potlačují tvorbu a působení trombinu nebo potlačují tvorbu protrombinu (Berger 1995). Může též pomoci zastavit metastáze rakoviny prsu, stejně jako rakovinu vaječníků, jelikož je schopen inhibovat nádorové šíření a angiogenezi (novotvorba cév) (Triksa et al. 1994).

Osteosarkom je velmi zhoubný kostní nádor, který má vysoký potenciál metastázovat a obvykle je následkem špatná prognóza. **Rhodostomin**, peptid izolovaný z jedu ploskolebce plantážního (*Calloselesma rhodostoma* Kuhl, 1824), může zablokovat osteosarkomovo buněčné linie (Yang et al. 2005 a). Další průzkum nepřilnavé terapie s komponenty jedu možná vede k předcházení potenciálních metastáz u některých pacientů s nádorovým onemocněním (Yang et al. 2005 b).

Salmosin, je další příklad peptidu izolovaného jedu rodu ploskolebců Agkistrodon, který vykazuje protinádorové a protiangiogenní účinky (Kang et al. 1999).

Dva proteiny **Atroporin** a **Kaotree**, byly odděleny z jedu chřestýše západního (*Crotalus atrox* Baird & Girard, 1853) a kobry monoklové (*Naja kaouthia* Lesson, 1831), kteří prokázali protinádorové účinky na různé druhy rakoviny buněčných linií, E. g. prsu, tlustého střeva, vaječnicků, jater atd. Vzhledem k tomu, že kombinace Atroporin a Kaotree ukázaly posílený protinádorový účinek, byly navrhovány k použití v chemoterapii. Atroporin a Kaotree byly testovány na zhoubné nádory v National Cancer Institute, Bethesda, MUDr., USA, které vykazovaly pozitivní výsledky (Lipps 1999).

5.5 Hadí jed a HIV

Rok 1981 se v USA zapisuje jako rok, kdy byl rozpoznán virus HIV, který známe nyní pod názvem AIDS. AIDS je zkratkou anglického pojmenování Acquired Immune Deficiency Syndrome. Jedná se o Syndrom získaného imunodeficitu, česky – soubor příznaků, které vedou ke ztrátě imunity, tj. obranyschopnosti organismu. Organismus člověka se stává vysoko náchylný k mnoha dalším infekčním a nádorovým onemocněním. V roce 1983 objevili nezávisle na sobě vědecké týmy dr. Gallo v USA a dr. Montagniera ve Francii původce onemocnění AIDS. Je jím virus, který byl nazván HIV – Human Immunodeficiency Virus, což znamená virus způsobující ztrátu obranyschopnosti u člověka. Tento virus napadá v organismu zejména určitou skupinu bílých krvinek, T lymfocytů, v nichž se množí, později je i zabíjí a snižuje tak jejich počet v těle nakaženého člověka (Jedlička 2019). Nyní je to skoro 40 let kdy o tomto onemocnění víme a bohužel doprovází životem přes 26 milionů lidí po celém světě (2015) kteří byli infikováni tímto virem. Dosud neexistuje očkování pro prevenci ani léčba, která organismus zachrání. Hadí jedy, jak už víme jsou předepisovány pro mnohé nemoci a nyní se zkoumá jeho účinnost na toto onemocnění. Globální snahou je vyvinout protilátku proti HIV. Jed včel byl nedávno prokázán jako bezpečný a brzy stanovený jako terapeutická dávka. Tento léčebný efekt je způsoben díky melittinu obsaženého v jedu včel, tento jed je složen z 28 amiokyselin a jeho funkcí je porušení biologických membrán,

způsobuje uvolnění histaminu a serotoninu. Toto funguje i v HIV infikovaných buňkách, což vede k poklesu HIV exprese genů a replikace. Podobně funguje i jed škorpiónů jako činidlo proti HIV. Hadí jedy mají antivirovou aktivitu proti obranným mechanismům virů (Uzair et al. 2018).

5.5.1 Potenciální využití proteinů z hadích jedů v léčbě HIV.

Enzymy fosfolipázy A2 (PLA2) z jedu kobry indické (*Naja naja* Linnaeus, 1758) jsou cytotoxické protinádorové buňky, které nevyvolávají letální, hemolytické a antikoagulační aktivity. PLA2 chrání lidské primární krevní leukocyty před replikací různých makrofágních a T-buněk HIV kmenů. Enzym cathelicidin, od kobry královské (*Ophiophagus hannah* Cantor, 1836) ukázal pozoruhodnou antibakteriální aktivitu (Ahn et al. 1997). Skupina L – aminokyselina oxidáza (LAAOs), tvoří hlavní složku hadích jedů a byla široce studována vzhledem k její široké přítomnosti a různých účinků proti: indukci apoptózy, cytotoxicitě, krvácení, hemolýze, edému (otoku), antimikrobiálnímu a antiparazitickému šíření, a též proti HIV činnosti (Costa et al. 2014).

LAAO charakterizované z chřestýšovce Stejnegerového (*Trimeresurus stejnegeri* Schmidt, 1925) a chřestýše západního (*C. atrox*) inhibovala infekci a replikaci HIV (Ahn et al. 1997).

5.6 Hadí jedy v léčbě trombóz

Zvýšení krevního tlaku je často přechodná fyziologická reakce na stres, která umožňuje tělu reagovat na nebezpečí nebo rychle zvýšit její aktivitu. Nicméně, pokud se tlak udržuje na vysoké úrovni po delší dobu, jeho dlouhodobé následky jsou vysoce nežádoucí. Různé rizikové faktory, včetně chronického stresu, vysoké soli, diety, dědičným sklonům, stárnutím a obezitě mohou přispět k chronickému zvýšení hladiny krevního tlaku. Stálý vysoký krevní tlak může způsobit sraženiny nebo jiné patologické stavy. Například orgánové selhání (srdce a ledvin), trombózní příhody (srdečních záchvatů a mrtvice) a poškození očí (Patlak 2004). Terapeutové s cílem léčit, začali pokusy s hadími enzymy k léčbě periferního arteriálního onemocnění, při nichž chirurgické revaskularizace nebylo možné uspokojivě dosáhnout. Batroxobin a Ancrod jsou trombiny čistě zpracované z jedu křovináře moojeni (*Bothrops moojeni* Hoge, 1966) a ploskolebce plantážního (*C. rhodostoma*). V těchto látkách našli velký lékařský potenciál. Příkladem může být intravenózní nebo intradermální injekce (aplikace injekce pod kůži) Arvinu, (komerční příprava Ancrod) určené pro humánní použití ke snížení plazmatické koncentrace úrovně fibrinogenu. Arvin se v 80. letech používal při léčbě a prevenci cévních okluzivních chorob (Mukherjee et al. 2011).

Podobně batroxobin byl v 80. letech používán pro řízené deplece fibrinogenu a hluboké žilní trombóзовé onemocnění periferních tepen (Itoh et al. 1988).

5.6.1 Ancrod

Ancrod je izolován jako biologicky aktivní látka z jedu ploskolebce plantážního (*C. rhodostoma*) v biocentru společnosti Nordmark. Ancrod je enzym štěpící fibrinogen (fibrinogenáza), který může být terapeuticky významný v řadě indikací. Fibrinogenáza působí snížením hladiny fibrinogenu v krvi, což vede ke snížení viskozity krve.

Propracovaný a náročný koncept Snake Farm (Hadí farma) je výzkum, který je zcela řízen inženýry a zaměstnanci společnosti Nordmark. V tomto projektu bylo obzvláště důležité zajistit ideální podmínky jako jsou klima a ustájení pro hady. Důraz byl též kladen na vytvoření co nejpřísnější bezpečnostní infrastrukturu a odstranění všech faktorů, které by mohly vést ke kontaminaci aktivních látek.

Ploskolebec plantážní (*C. rhodostoma*) je velmi citlivý na změny teploty. Vyžaduje specifické, teplé teploty a konstantní vysokou okolní vlhkost. Ve farmaceutickém kontextu je jejich udržování a chov náročný na údržbu. Potřebují dosáhnout určitého věku, než mohou být použity k odběru jedu. Výrazně větší samice dávají více jedu než samci díky své tělesné hmotnosti. Obecně však lze z hadů v projektech „odběrů“ získat jen velmi malé množství. Hadí farma má velkou kapacitu a v současné době zde žije několik stovek plazů všech věkových kategorií. Konstantní denní a noční cyklus je simulován pro hady pomocí speciálního světelného systému. Teplota v „Snake Keeping Areas“ splňuje ideální podmínky, zatímco přilehlé oblasti se ve dvou po sobě jdoucích fázích výrazně zchladí.

Ploskolebec plántážní (*C. rhodostoma*), je v přírodě díky své agresivitě odpovědný za řadu uštknutí. Jeho jed je hemotoxický, ničí krevní buňky a tkáně, ale i přesto mají jeho lidské oběti šanci na přežití s poskytnutím rychlé lékařské pomoci. Největším rizikem potencionálního uštknutí pro člověka je na hada nevědomky šlápnout.

Ancrod údajně vyvolává antikoagulační-protisrážlivý účinek. Současně už není schválen nebo uváděn na trh v žádné zemi, ale je stále zkoumán k léčbě mrtvice a v jiných celosvětových klinických studiích (Nordmark 2019).

5.6.1.1.1 Obchodní historie ancrodu

Pod obchodní značkou Arwin byl ancrod po několik desítek let uváděn na trh v Německu a v Rakousku, než byl v 80. letech stažen z prodeje. Arwin byl obchodní značkou společnosti Knoll Pharma. V současné době vlastní celosvětová práva k ancrodu společnost, která ho prodává pod obchodní značkou Viprinex. V minulost práva na Viprinex vlastnily společnosti Empire Pharmaceuticals, Inc., Abbott Laboratories, and Knoll AG. Dne 1. srpna 2005 se společnost Neurobiological Technologies, Inc. dohodla se společnostmi Nordmark Arzneimittel GmbH & CO a Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC na dodávkách a výrobě Viprinexu III. Fázi klinické studie, zabývající se ischemickou cévní mozkovou příhodou (Brown & Lyden, 2016)

5.6.1.1.2 Využití ancrodu

Ancrod byl určen k léčbě hlubokých žilních trombóz, plicních hypertenzí embolického původu, retrombóz po trombolytické terapii a retrombóz po cévní chirurgii. Také byl indikován k prevenci hluboké žilní trombózy po opravě zlomenin stehenních kostí. Dále k léčbě středně těžkých až těžkých chronických oběhových poruch periferních tepen např. Raynaudův syndrom (Brown et Lyden, 2016).

5.6.1.1.2.1 Viprinex –a jeho využití k léčbě mrtvice

Viprinex může pracovat na dva způsoby, pro zlepšení průtoku krve do částí mozku postižených mrtvicí.

- Snižovat viskozitu krve k lepšímu průtoku.
- Nepřímo aktivuje přirozené krevní srážení, rozpouštějícím mechanismem, který by měl obnovit krevní oběh v návaznosti v oblastech mozku postižených mrtvicí (RxMed 2019).

5.6.1.2 Antikoagulační účinky Ancrodu

Antikoagulační léčba vzniká pomocí odstranění fibrinogenu z krve, ke kterému dojde do hodiny po podání Ancrodu.

Injekční viskozitu krve u pacientů užívajících Ancrod lze postupně snížit o 30 %. Nižší viskozita je přímo odpovědná snížením hladiny fibrinogenu a vede k významnému zlepšení průtoku krve v krevním oběhu. Flexibilita erytrocytů není ovlivněna v běžných dávkách Ancrodu (RxMed 2019).

5.7 Hadí jedy a další farmaceutické využití

Kromě potencionálního léčebného významu hadích jedů zkoumaných s onemocněními spojenými s trombózami, kardiovaskulárními chorobami a rakovinou, hadí jed byl také prokázán v terapeutických aplikacích.

Hadí neurotoxiny, konkrétně α -**Btx** (je jednou ze složek bungarotoxinů – čeled' korálovcovitý had bungar kroužkovaný žijící na Tchajwanu (*Bungarus multicinctus* Blyth, 1861), (Zeng et al. 2001) hrál vedoucí roli ve výzkumu myasthenia gravis. (Samson et al. 2001).

Myasthenia gravis (MG) - termín neuromuskulárního onemocnění, které vede k různé míře svalové slabosti. Nejčastěji postiženými svaly jsou oči, tváře a polykání. To může vést ke dvojímu vidění, pokleslým očním víčkům, potížím s mluvením a problémy s chůzí (NINDS 2016)

Crotamin je myotoxin, který vykazuje protinádorovou aktivitu izolovanou z jihoamerického chřestýšu brazilských (*Crotalus durissus terrificus* Laurenti, 1768). Myotoxiny jsou malé, základní peptidické toxiny. Obsahují sodíkový kanál citlivý na stres, který způsobuje přítok sodíku, který je zodpovědný za depolarizaci a kontrakci kosterního svalstva. To vede k otoku a rozkladu svalů a způsobuje myotoxické poškození nebo svalovou nekrózu (Gutierrez & Cerdas 1984). Crotamin od téže hada tedy od chřestýše brazilského (*C. durissus terrificus*) je údajně až 30krát účinnější než morfin a dal by se tedy použít jako analgetikum (Mancin et al. 1998) **Dendrotoxin** (jed pocházející od druhů mamb) se stává mimořádně cenným nástrojem pro charakterizaci K⁺ kanálů, které se podílejí na regulaci mechanismů buněčné dráždivosti a synaptických přenosů (Harvey & Robertson 2004).

Membránové proteiny izolované z hadího jedu, mají hypoteticky potenciál pro její další využití v biolékařství v oblasti krevních poruch a ischemických chorob.

Dalším příkladem je **bothrojaracin**, který je silným inhibítozem trombinu a má silný antikoagulační účinek (Zingali et al. 1993). **Textilin** může pomoci též jako léčivo proti těžkému krvácení (Flight et al. 2009) **Disintegriny** jsou také diagnosticky významné prvky z hadího jedu, kteří brání agregaci (agregace=shlukování) krevních destiček prostřednictvím inhibice aktivity povrchového glykoproteinového receptoru (Ouyang et al. 1992). Díky tomu, disintegriny nabízejí jedinečnou příležitost pro studium počtů krevních destiček (Marsh & Williams 2005). Mezi nejstudovanější disintegrin patří **Thioflavin** z chřestýšovce žlutozeleného (*Trimeresurus flavoviridis* Hallowell, 1861) (Huang et al. 1991). Disintegriny mohou také najít úlohu ve studiích v zobrazování obou trombů embolie a bylo prokázáno, že

Bitistatin z jedu zmije útočné (*Bitis arietans*, Merremet 1820) je v tomto ohledu nejslibnější (Knight et al. 1996).

Nedávné studie ukázaly, že hadí jed může být prozkoumán jako slibný zdroj pro analgetika (Mancin et al. 1998)

5.7.1 Cobrotoxin

Kobry královské (*O. hannah*) mohou dorůst až 18 stop (5.5 metrů) na délku, což z nich dělá nejdelší ze všech jedovatých hadů. Obývají porosty hustých tropických lesů v blízkosti řek, místy také čajové a kávové plantáže. V Bengálsku a na Adamanských ostrovech žijí v mangrových bažinách. Aktivní jsou za dne, loví téměř bez výjimky hady, příležitostně také ještěry a jen zcela výjimečně žerou některé hlodavce. (Hegner 1999). Hering ve své knize „Vliv Hadího jedu“ uvádí, že léčivé vlastnosti jedu kobry byly poprvé zavedeny v západní medicíně v roce 1837. V homeopatii se jed kobry používal k léčení různých poruch zdraví, především k léčbě srdce, plic a vaječnicků a zejména byla homeopatika předepisována k léčbě cévních problémů srdce která jsou doprovázena anginózními bolestmi. Též se jako účinný lék předepisoval na léčbu migrény, suchého kašle a na ochromující nemoci jako je obrna (Payel & Debasish 2014).

Kobří jed není ten nejsilnější mezi jedovatými hady, ale množství neurotoxinu mohou přinést v jediném stříku až sedm mililitrů— tato dávka je schopná usmrtit i slona. Naštěstí kobry královské jsou plaché a lidem se raději vyhýbají, kdykoli je to možné, když se však dostanou do úzkých, dokážou být velmi agresivní (Chippa et al 2013).

Dnešním předmětem studia je kobří jed neboli cobrotoxin, k léčbě různých forem bolesti, rakovin a autoimunitních a neurologických poruch. Ty Nutra Pharma dceřiné společnosti, Receptor Pharm, a jiní badatelé s konečnou platností prokázali, že jed kobry obsahuje složky, které kontroly bolesti a záněty. Výzkumní pracovníci v Číně zkoumají možnost, že kobří jed může být použit k léčbě drogové závislosti. Tato obecná kritéria toxicity podle National Cancer Institute v Itálii se účastní v čínských klinických studiích na posouzení účinnosti cobrotoxinů v kontrole bolesti se středně těžkou až těžkou bolestí při nádorovém onemocnění (Yang, 1999).

5.7.1.1 Účinek na snížení tlaku

Na rozdíl od tradičních toxinů, fungování zmijích jedů spočívá v zabránění krvi ve srážení, což znamená, že hadi ve skutečnosti zabijí své oběti tím, že je nechají vykrváčet. Vědci zjistili, že malé dávky zmijího jedu mohou zabránit tvrdnutí tepen, a tedy i tvorbě

krevních sraženin, které se běžně vyskytují u kardiologických pacientů. Jed křovináře žararaka (*Bothrops jararaca* Wied-Neuwied, 1824) (lépe řečeno jeho syntetická verze) je ve skutečnosti klíčovou složkou většiny dnešních ACE inhibitorů (inhibitory enzymu angiotenzin-konvertázy). (ACE inhibitory jsou skupinou léčiv určených především k léčbě vysokého krevního tlaku a městnavého srdečního selhání (Fein 2009).

Pokud je neléčen, enzym angiotenzin-konvertázi produkuje peptid, který způsobuje svalové zaškrcení okolo krevních buněk. Takové zaškrcení může vyvolat řetězovou reakci, při níž krevní tlak se rapidně zvýší, což vede ke zvýšenému riziku infarktu myokardu a dalším onemocněním. Vzhledem k tomu, že ACE inhibitory mohou výše popsaný dominový efekt zcela zastavit, jsou často využívány k léčbě milionů mužů a žen s vysokým krevním tlakem (Alberto-Silva et al. 2015).

5.8 Historie využívání hadího jedu

Agada – tantra " je jednou z osmi větví Ájurvédy, která se zabývá toxikologií. Starověká Indie měla tu čest vlastnit pokročilé toxikologické centrum a bylinný výzkum v Taxila (okres Ravalpindí, provincie Paňdžáb, Pákistán). Co se týče indické historie „Rasa Granthas " (knih, které se zabývají tématy o rtuti a hadích jedech), hinduistické komunity byli průkopníky v používání hadího jedu v medicíně. Již dříve bylo známo, že hadí jed se může perorálně jako velmi silný stimulant použít ve velmi nízkých dávkách, když je smíchán se zvířecí žlučí. Některé důležité indické léky jako Suchikabharana, Ardhanarisvara, Brihat Suchikabharana, Aghorenrisingharana a Kalanala rasa byly připraveny z hadích jedů. Suchikabharana rasa, byla připravena ze suché směsi jedu kobry indické (*Naja naja*) obsahující kovové a nekovové prvky získané ze zvířat, tento lék byl perorálně podáván v malých dávkách. Ardhanarisvara byl zpracován též z jedu kobry indické (*N. naja*) a byl používán k léčbě neústupné horečky. V Unani (Unani – tradiční zdravotní systém, který se praktikuje u muslimských komunit v jihoasijských zemích. Je založen na rostlinných a živočišných produktech včetně anorganických materiálů, které někdy zahrnují pečlivé zpracování.), kobří jed je označován jako tonikum, afrodisiakum a stimulant jater. Pár výborných homeopatik se připravuje z jedů zmije řetízkové (*Daboia rusellic* Shaw & Nodder, 1797), chřestýše západního (*Crotalus atrox*) kobry indické (*N. naja*) a křovináře němého (*Lachesis muta* Linné, 1766). Hadí jedy byly rovněž použity jako alopatické (alternativní medicína) léky pro více než jedno století k léčbě trombózy, artritidy, rakoviny, imunitní dysfunkci, virové infekce, delirium, halucinace, cholera, melancholie (Somvanshi 2006).

5.9 Hadí jedy v kosmetickém průmyslu

Hadí jed dostává na trhu nepostradatelné postavení ve farmaceutickém průmyslu, především díky vysokému obsahu konkrétních enzymů, peptidů a aminokyselin. Už jsme si uvedli, že je používán k léčbě zánětů, bolestí a rakovin. Jeho analgetický účinek spočívá v tom, že blokuje elektrickou aktivitu nervových buněk a vláken vedoucí signály bolesti z místa původu prostřednictvím míchy do mozku. Nejnovějším poznatkem je využívání hadího jedu v kosmetickém průmyslu.

Hadí jed uvolňuje obličejové svaly, a tím zabraňuje k vytvoření vrásek. Na rozdíl od botoxu umožňují přípravky s hadím jedem pohyby obličeje a výraz obličeje, ale také zmenšují počet vrásek a paralyzují svaly, které vedou ke vzniku vrásek. Hadí jed je tak rychlá, bezpečná, účinná a bezbolestná alternativa k projednání jako protistárnoucí léčba. Syntetická forma jedu byla vyvinuta vědci ve Švýcarsku pod jménem SYN – AKE (Chippa et al. 2013).

5.9.1 SYN®–AKE

Chřestýšovec Wáglerův (*Tropidolaemus wagleri* Boie, 1827) je jedovatý druh pocházející z jihovýchodní Asie. Objeven byl v jižním Thajsku západní Malajsii, na Sumatře v Indonésii, ostrovy v souostroví Riau, Bangka, Billiton, Nias, ostrovy Mentawai (Siberut), Natuna, Karimata, Borneo (Kalimantan Sarawaku a Sabahu), Sulawesi a Buton na Filipínách na ostrovech Balabac, Basilan, Bohol, Dinagat, Jolo, Leyte, Luzon, ostrova Mindanao, negři, Palawanu, Samaru a Tuminda. Někdy se označuje jako chrámová zmije kvůli jeho hojnosti kolem chrámu Azur Oblak v Malajsii. Tento druh je sexuálně dimorfní, samice dorůstají přibližně 1 m, zatímco samci obvykle nepřekročí 75 cm. Mají velké hlavy trojúhelníkového tvaru a poměrně hubené tělo. Díky chápavému ocasu jsou velmi dobrými lezci po stromech, které převážně osidlují. Lze je spatřit v mnoho barevných a vzorových mutacích nazývané Etapy. V minulosti se někteří badatelé zařazovali jednotlivé Etapy jako poddruhy (Chippa et al. 2013).

5.9.1.1 Účinky SYN®-AKE

- Intenzivní péče a vyhlazení vrásek
- Pokročilá redukce vrásek
- Oživuje a hydratuje pleť
- Braní proti známkám stárnutí
- Revitalizuje poškozenou pleť od slunce
- Sjednocená pleť
- Eliminuje tvorbu a vzhled suché pleti
- Dodává pleti kolagen
- Snižuje výskyt tmavých kruhů pod očima (Chippa et al.2013).



Obrázek 8: Ukázka jednoho z množství pleťových krémů se Syn-Ake

Zdroj: <http://peptidesciences.com/syn-ake>

5.9.1.2 Vedlejší účinky SYN-AKE

5.9.1.2.1 Ztráta mimiky

Čas nemá slitování s nikým a stejně jako květiny vadnou i lidská tvář se na základě stáří a množství stresu mění a stává se svráštělou. Je to převážně tím, že postupem času pleť ztrácí množství kolagenu a elastanu. Úsměv, mračení a další projevené emoce obličejem nechávají stopu v podobě jemných anebo hlubokých linií. Syn-Ake, a známější Botox, částečně uklidní mimické svaly ochromením. Zatímco tyto metody umožňují pokožku vytvořit hladší, vedlejším účinkem se stává její neschopnost projevu emocí. Uživatelé těchto produktů působí v tváři někdy až paralyticky strnule (Chippa et al. 2013).

5.9.1.2.2 Možné ochrnutí?

Syn-Ake je sloučenina, která je navržena tak, aby způsobila respirační ochrnutí a smrt u myši, podle výzkumu zveřejněného článku ve " Věstník farmakologie a experimentální terapeutika " v 1999. Novorozené myši a dospělý potkani jsou imunní vůči jedu, ukazující variability citlivosti. Jestli chřestýšovec Wáglerův (*T. wagleri*) uštkne člověka, následky mohou být smrtelné. Syn-Ake paralyzuje svaly lidské kůže. Funkcí produktů je na prvním místě snížení mimických vrásek. Náhodný únik jedu do systémového krevního oběhu může způsobit celotělní svalovou slabost. Tento potenciální nežádoucí účinek nebyl doposud nahlášen po použití krémů obsahující Syn-Ake na obličej (Chippa et al.2013).

5.10 Další využití hadího jedu v kosmetice

5.10.1 Hadí gely a krémy

Existuje celé spektrum druhů krémů a gelů pro humánní použití. Na obrázku číslo osm je jeden z produktů obsahující syntetický SYN-AKE a dále na obrázku devět jsou vyobrazeny možné varianty mazání od České firmy Palacio. Užívají se především jako masážní volně prodejné přípravky určené k vnějšímu masírování postižených míst jako jsou šlachy, svaly a klouby. Vhodné jsou také k napomáhání stavu při revmatech a artritidě. Napomáhají k relaxaci a regeneraci svalového napětí k uvolnění a namožených svalových partií a svalové tenzi a ulevují od pocitu oteklých nohou. Mimo syntetického jedu z chřestýšovce Waglerova (*T. wagleri*) s názvem SYN-AKE, pro zvýšení účinku jsou tyto gely a masti obohaceny výtažky z léčivých bylin jako jsou například kostival lékařský a kaštan koňský. Na českém trhu můžeme nalézt těchto přípravků opravdu velké množství.



Obrázek 9: Možné produkty pro humánní použití hadí krém, hadí gel, hadí mast, hadí mazání

Zdroj: <http://svickovo.cz/kosmeticke-a-darkove-sady/261-sada-kosmetiky-s-hadim-jedem>

6 První pomoc a prevence

6.1 Obranné mechanismy jedovatých hadů

Můžeme popsat dvě kategorie obranných mechanismů jedovatých hadů: obrana aktivní a obrana pasivní. Primární obranný reflex při setkání s člověkem je útek. Teprve v okamžiku, kdy zvířeti je znemožněn útek, může použít akci boje. Následky setkání člověka s jedovatým hadem jsou asi jasné. Hadi z důvodu šetření jedem využívají falešný útok, kdy se snaží nepřítele vystrašit, avšak uštknout nechtějí, jelikož ví, že jed potřebují na zabití své kořisti. A tak zastrašují ostatní způsobem, kdy vyrazí napřed třeba jen se zavřenou tlamou a věří, že to bude stačit. Pokud ne, až teprve v krajní stresové situaci uštknou. Tyto ataky se zavřenou tlamou používají ke své obraně například některé kobry (kobra egyptská (*Naja haje* Linné, 1758)). Toho využívají profesionální fakíři na svých Kobrových show. I přes to všechno, někteří chovatelé svým hadům vytrhávají zuby, nebo jim zašívají tlamy.

Kousnutí samotné se zařazuje mezi obranu aktivní. Jed uvolněný z jedové žlázy je činností ovládanou nezávisle na mechanismu kousnutí. Regulaci toxinu do kořisti si had dokáže regulovat. Vzácně se mohou stát případy, kdy jed to oběti nevstříkne vůbec či jen velmi malé množství. Nejvzácnější jsou poté případy, kdy se had snaží protiútočnicka napadnout víckrát. Měli bychom si však uvědomit, že hadi člověka uštknou převážně z důvodu chyby na lidské straně. Ať už na něj někdo šlápne či ho vyprovokuje.

V průběhu evoluce hadů, se u jedné skupiny vytvořila unikátní schopnost jed vystřikovat přímo z jedových zubů pootevřenou tlamou na vzdálenost až několika metrů směrem na oči nepřítele. Tento talent plivat jed mají už výše zmiňované kobry.

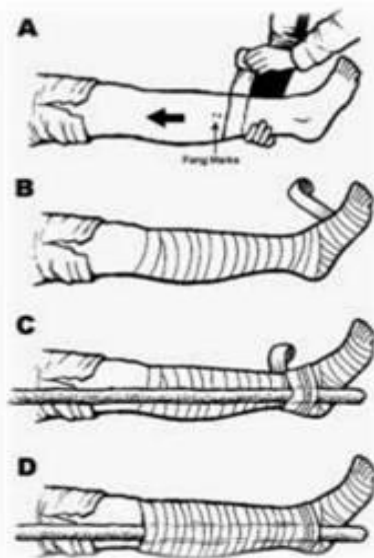
Jedovatí hadi na rozdíl od těch nejedovatých se snaží na svou jedovatost upozornit a odradit dřív, než bude zle. Příkladem nám jde opět kobra, která se v případě ohrožení vztyčí a roztáhne krční štít. I ostatní skupiny hadů, ačkoliv nemají krční štít se snaží na sebe ukázat. K optickému zvětšení vlastního těla se snaží vypadat větší a nebezpečnější, či ukazují vnitřek své tmavé tlamy (ploskolebec vodní (*Agkistrodon piscivorus* Lacépède, 1789), mamba černá (*Dendroaspis polylepis* Günther, 1864) i některé stromové zmije rodu *Atheris*).

Mezi ostatní optické obranné znaky patří fenomenální kryptické neboli maskovací zbarvení. V přírodních biotopech se snaží splynout a okolím a povrchem. Můžeme si jako příklad vzít zmiji gabunskou (*Bitis gabonica* Bibron & Duméril, 1854) která v teráriu díky své pestrosti ornamentů a barev se jeví velmi pestře a výrazně, v přírodě se naopak dokonale maskuje. Pouštní hadi jsou též závislí na substrátu a barvě písku, kde ve žluté poušti budou více do

žluta, v červené zas načervenalý. Opak kamufláže je zbarvení výstražné, kdy had hraje pestrými barvami jako jsou červená, oranžová, žlutá a jejich kombinace s černou (Hegner 1999).

6.2 První pomoc po uštknutí

Pokud vás uštkne jedovatý had měli byste co nejrychleji přivolat pomoc. Existuje mnoho praktik, jak si pomoci sám. Zde se ale často rozcházejí názory odborníků. Dříve se nejčastěji doporučovalo zaškrcení postižené končetiny kusem látky nebo obvazu z důvodu omezení lymfatického a žilního oběhu a tento odborně se nazývajícím turniket tedy látku nebo obvaz každých dvacet minut povolit proximálně (směrem k hrudníku). V současné době odborníci jsou takového názoru, že tento postup je zcela zbytečný ba dokonce může postiženému ještě více přitížit v jeho situaci jako například způsobení otoků či nekrotizace. Rovněž se dříve ve starší literatuře doporučovala metoda incize (rozříznutí) rány a následně nechat krev volně z rány vytéct. Od tohoto zákroku se dnes lékaři odklání a nedoporučují provádět. S prokázáním skutečnosti, že vzhledem k okamžitému vstřebávání nízkomolekulárních látek toxinu do tkání a krevního oběhu, je množství jedu, který se vyplaví z krvácející rány zcela zanedbatelné k míře následného poškození. Extrémní pokusy jako je vypalování nebo leptání rány či černé kameny nejsou v této situaci vhodné. Též se nedoporučuje pít alkohol nebo silnou kávu. Zvýšením kofeinu a alkoholu v krvi by se totiž člověku zvýšil tep a tím by toxin měl snažší cestování krví tělem. Jak tedy postupovat? Pokud je to možné, končetinu znehybníme a bez paniky se snažíme dostat co nejrychleji k lékaři. Na obrázku deset můžete vidět přesný postup, jak s postiženou končetinou zacházet při uštknutí. Zejména v tropických oblastech, které osidlují například korálovcovití, chřestýšovité, nebo zmijovití, je podání specifického antiveninu jako jediná možná záchrana a léčba (Hegner 1999).



Obrázek 10: Postup vázání končetiny po uštknutí jedovatým hadem

A: Ránu precizně vyčistíme a uvedeme člověka do stabilní polohy. Začneme končetinu obvazovat proximálně.

B. Vytvoříme v obvázané kočetině poutko.

C. Do poutka vsuneme například klacek či hůlku z důvodu znehybnění končetiny.

D. Výsledek znehybněné obvázané končetiny. Vyčkáváme na příjezd lékaře.

Zdroj: <http://picjsscpcm.jssuni.edu.in/snake-bite.html>

6.3 Antiveniny-antiséra

6.3.1 Historie antiveninů

První imunizace proběhla v roce 1887 s Henrym Sewallem. Aplikací dávek, které se zvyšovaly jedem chřestýška malého (*Sistrurus catenatus* Rafinesque, 1818) do holuba, který nakonec dokázal přežít celý šestinásobek letální dávky. Rokem 1894 doktoři Phisalix a Bernard demonstrovali antitoxickou aktivitu zvířecí krve imunizovaným tepelně upraveným jedem zmije skvrnitě (*Vipera aspis* Linné, 1758). Stejněho roku a roku následujícího obhájil Albert Calmette působnost zvířecího séra imunizovaných jedem kobry proti nastávající intoxikaci. Rok poté, tedy 1895 Calmette jako první vytvořil a podal člověku antivenin z koně, při intoxikaci jedu kobry. Toto Calmettovo sérum koňského původu bylo poprvé komerčně využito o tři roky později 1898 ve Vietnamu. Koncem 19.století a počátkem 20. století začíná produkce v USA (1899), Austrálii (1902), Brazílii (1905) a v Japonsku (1907).

Po trvání let byla koňská antiséra vyráběna. Nejsou a nebyla aplikována jako vakcína proti hadímu uštknutí a jejich jedu, nicméně se používají jako složka při charakteristické terapii (Valenta 2008).

6.3.2 Stručné popisky o produkci, složení a typech antiveninů

Princip imunizace se zakládá na zvyšování dávek jedu do pokusného zvířete. Tímto zvířetem může být myš, králík, kráva, kuň, osel, koza, lama a další.

Pomocí experimentu byly získány i látky původem z vaječného žloutku imunizovaných slepic v letech 1990 Thalley, Carroll a 2000 Kiem. Produkce ke komerčnímu využití se specializuje pouze na séra z koně nebo ovcí. Tato imunizace zvířat se provádí surovým jedem, který po čase z hyperimunní a následně se odebírá, čistí a upravuje.

Monovalentní nebo též monospecifické sérum znamená, že k imunizaci zvířete byl použit jen jeden jed určitého druhu hada. Druhým příkladem jsou antiséra polyvalentní nebo také polyspecifické, kde vzniká imunizace více jedy, převážně těch, kteří se vyskytují v území pro ně totožné.

Antiveniny se skladují ve formě roztoku nebo lyofilizované (sušené mrazem). Dokážou stabilně přečkat v roztoku po dobu 5let v temnu a suchu ve 4-5 stupních. Při vyšší teplotě se úměrně snižuje účinnost protilátek. Osvědčí se též v tropech ve 20-37 stupňů i několik měsíců, pokud budou uložena v tmě (Valenta 2008).

6.3.3 Ceny antiveninů a toxinů

Výroba a uchovávání protijedů je značně složitý, a hlavně finančně velice nákladný proces. Jen cena lyofilizovaného hadího toxinu se pohybuje v rozmezí od několika stovek až po několik tisíc dolarů. Například jeden gram sušeného jedu pakobry páskované (*Notechis scutatus* Peters, 1861,) dokonce stojí 5000 US dolarů, jeden gram tajpana velkého (*Oxyuranus scutellatus* Peters, 1867)3000 US dolarů (Hegner 1999). Více se můžete dočíst zde v tabulce 1, kterou jsem vytvořila na základě ceníku podle australské oficiální webové stránky www.venomsupplies.com, od roku 2008.

Antisérum proti uštknutí naší zmijí obecnou (*V. berus*) by měla vlastnit každá nemocnice. Pokud domácího chovatele uškne jeho např. tropickým jedovatý had, měl by co nejrychleji kontaktovat lékaře a nemocnici, kteří se neprodleně spojí s Toxikologickým informačním střediskem fakultní nemocnice Praha 2 anebo s Toxikologickou poradnou Ústavu patologické fyziologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, kde je možné sehnat i jiné antiveniny (Hegner 1999).

6.4 Odběr jedu

Pro laboratorní a farmaceutické účely se někteří hadi chovají na farmách, kde pravidelně ošetřovatelé jed uměle odebírají. Had se musí bezpečně držet za hlavou, poté je přiložen velmi jemně k celofánovému krytu kádinky, do které jed pomalu vykapává. Na obrázku číslo jedenáct je tento profesionální odběr vyfotografován. Výtok jedu je ovlivňován a podporován jemným tlakem na jedové žlázy nebo slabými elektrickými impulsy. Odběr může být prováděn též bez zákusu pouze otevřením tlamy a tlakovými manévry. Po odběru je nutné jed okamžitě zpracovat. Nejčastěji se používá centrifugace a následuje vysušení. Lyofilizovaný jed je následně možné uchovávat i několik let. Mnohé komponenty jedu mohou však ztrácet účinnost po delší době. Nelze ale na tuto funkci pevně spoléhat. Jsou případy intoxikace jak při pitvě nebo jiné manipulaci s mrtvými hady, a to i dlouho po jejich smrti (Valenta 2008).



Obrázek 11: Odběr jedu

Zdroj: <https://zoomagazin.cz/vyroba-hadiho-protijedu-neboli-antiseru/>

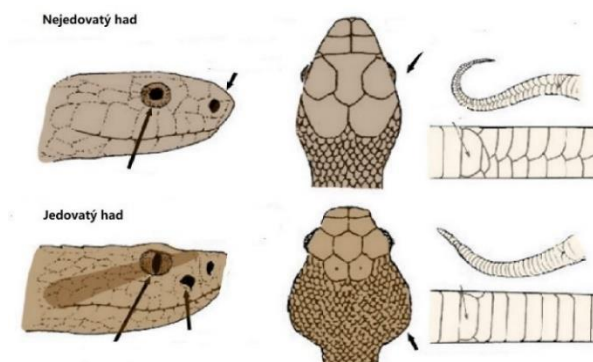
6.5 Prevence před uštknutím

Mezi základní pravidla, na které poukazuje příručka amerického námořnictva, patří několik důležitých bodů, jak v tropických oblastech snížit riziko uštknutí na minimum.

- Hadi se bojí víc člověka než člověk hada. Pokud jim dáte šanci raději zmizí z dohledu
- Vyvarujte se koupání v místech výskytu hadů
- Nesahejte do dutin a dalších míst, kam nevidíte
- Nechoďte venku bosí či v sandálech
- Nespěťe na holé zemi, není-li to nezbytně nutné
- Nesahejte na čerstvě usmrcené hady

6.5.1 Základní rozdíly mezi jedovatým a nejedovatým hadem

Pvním viditelným charakteristickým rozlišujícím znakem může být tvar hlavy. Jedovatý had oproti nejedovatému mívá často hlavu trojúhelníkového tvaru, a je viditelně oddělena od těla, kdežto hlava hada nejedovatého nikoliv. Dalším znakem k rozlišení by mohla sloužit zornice očí, kterou jedovatí hadi mají převážně jako kočkovité šelmy svisele zúženou. Bohužel, není to stoprocentní pravidlo charakterického rozdělení jedovatých a nejedovatých hadů. Například taipani, mamby a kobry vidí skrz zornici kulatou jako to je u nejedovatých hadů, zároveň tvar jejich hlavy též se spíše jeví jako u hadů nejedovatých. Zrovna tyto tři rody bychom si splést neměli, jelikož patří mezi ty nejedovatější. Posledním viditelným znakem je skladba šupin na břišní straně, kde je jedovatí hadi mají uspořádané pravidelně pod sebe, do žebříku. Nejedovatí mají šupiny uspořádané na přeskáčku přes sebe. Osobně bych si hada z bezpečnostních důvodů nezkusila otáčet zády k zemi pro ujištění, zda je jedovatý, či nikoliv. Pro lepší představivost jsem vložila obrázek dvanáct, zobrazující ukázkové příklady rozdílů.



Obrázek 12: Ilustrace rozdílů mezi nejedovatým a jedovatým hadem. jedovatým hadem.

Zdroj: [http:// snake-removal.com/venomous.html](http://snake-removal.com/venomous.html)

7 Závěr

Ve své práci jsem chtěla poukázat na fakt, že i když jsou hadi na celém světě vnímáni s velkým respektem, strachem až fobií, mohou být pro nás jako lidstvo obrovským potenciálem při léčení mnoha nemocí, se kterými si zatím lékařská věda neví rady. Ukazují se veliké možnosti při léčbě rakoviny, HIV, trombóz a mnoha jiných, zejména civilizačních nemocí. Je pravda, že mnoho lidí na světě zahyne na uštknutí, ale tato neštěstí nejsou způsobena nadměrnou agresivitou hadů, jak se lidé mylně domnívají, ale spíše nepozorností či nechtěným kontaktem, například při práci na rýžovém poli či plantáži.

Budoucnost je bohužel taková, že interakcí člověka s hadem bude spíše přibývat, protože člověk hadům čím dál více zabírá jejich přirozené životní prostředí a hadi se snaží pouze přizpůsobit a bránit.

Svou práci jsem proto chtěla určit spíš pro laickou veřejnost, kde popisuji evoluci a základní morfologii hadů včetně jejich jedových aparátů a účinku jednotlivých druhů jedů na lidský organismus. Větší kapitole věnuji možnostem léčby některých nemocí s využitím jedů, a to včetně jeho odběru. Nedílnou součástí je také výroba a orientační cena hadích antisér – antiveninů. Veliké možnosti využití jedů jsou a ve stále větší míře budou v kosmetickém průmyslu, který by tak mohl být ekonomickým přínosem pro chudší země, ve kterých většina jedovatých hadů žije.

V poslední kapitole se věnuji první pomoci a prevenci, protože v této oblasti panuje mnoho mýtů, zejména o vysávání či vypalování ran. Celou kapitolu ukončuji hlavními rozdíly mezi jedovatými a nejedovatými hady.

8 Literatura

AHN, M. Y, Lee, B. M., Kim, Y. S. 1997. *Characterization and cytotoxicity of l-amino acid oxidase from the venom of king cobra (Ophiophagus hannah)*. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. **29** (6). 911-919. DOI: 10.1016/S1357-2725(97)00024-1.

SILVA-Alberto, C., Gilio, J. M., Portaro, F. C. V., Querobino, S. M., Camargo, A. C. M. 2015. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors of Bothrops jararaca snake venom affect the structure of mice seminiferous epithelium*. Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases. **21** (1). DOI: 10.1186/s40409-015-0030-y. ISSN: 1678-9199. Dostupné také z: <<http://www.jvat.org/content/21/1/27>>

AL-SADOON, M. K, Abdel-Maksoud, M. A, Rabah, D. M, Badr, G. 2012. *Induction of Apoptosis and Growth Arrest in Human Breast Carcinoma Cells by a Snake (Walterinnesia aegyptia) Venom Combined With Silica Nanoparticles: Crosstalk Between Bcl2 and Caspase 3*. Cellular Physiology and Biochemistry. **30** (3). 653-665. DOI:10.1159/000341446. ISSN:1421-9778. Dostupné také z: <https://www.karger.com/Article/FullText/341446>

AL-SADOON, M. K. Rabah, D. M., Badr, G. 2013. *Enhanced anticancer efficacy of snake venom combined with silica nanoparticles in a murine model of human multiple myeloma: Molecular targets for cell cycle arrest and apoptosis induction*. Cellular Immunology. **284** (1-2). 129-138. DOI: 10.1016/j.cellimm.2013.07.016. ISSN: 00088749.

Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0008874913001317>

ARAKI, S, T. Ishida, T. Yamamoto, K. Kaji a H. Hayashi. 1993 *Induction of Apoptosis by Hemorrhagic Snake Venom in Vascular Endothelial Cells*. Biochemical and Biophysical Research Communications [online]., 190(1),148-153].

DOI: 10.1006/bbrc.1993.1023.ISSN0006291X.Dostupné

z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X83710235>

BERGER, J (1995). *Trombin – klíč k mechanismu vzniku trombózy?* Vesmír. Available from <https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/1995/cislo-6/trombin-klic-k-mechanismu-vzniku-tromboz.html>

BROWN, W., Lyden, P. D. 2016. *Intravenous Thrombolysis. Stroke*. Elsevier. 826-848. DOI: 10.1016/B978-0-323-29544-4.00051-7. ISBN: 9780323295444. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323295444000517>

COSTA, T. R., Burin, S. M. Menaldo, D. L. de Castro, F. A. Sampaio, S. V. 2014. *Snake venom L-amino acid oxidases: an overview on their antitumor effects*. Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases. **20** (1). DOI: 10.1186/1678-9199-20-23. ISSN: 1678-9199. Dostupné také z: <http://jvat.biomedcentral.com/articles/10.1186/1678-9199-20-23>

FEIN, A. 2009. *ACE inhibitors worsen inflammatory pain*. Medical Hypotheses. **72** (6). DOI: 10.1016/j.mehy.2009.01.012.ISSN:03069877.

Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987709000449>

FLIGHT, S. M., Johnson, L. A., Du, Q. S., Warner, R. L., Trabi, M., Gaffney, P. J., Lavin, M. F., de Jersey, J., Masci, P. P. 2009. *Textilinin-1, an alternative anti-bleeding agent to aprotinin: Importance of plasmin inhibition in controlling blood loss*. British Journal of

Haematology. **145** (2). 207-211. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07605.x. ISSN: 00071048. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2009.07605.x>

GASANOV, S. E. Allsaraj, M. A., Gasanov, N. E., Real, E. D. 2014. *Snake venom cytotoxins, phospholipase As, and Zn-dependent metalloproteinases: mechanisms of action and pharmacological relevance*. J Clin Toxicol. **4** (1). 1000181.

GASANOV, S. E. Alsarraj, M. A., Gasanov, N. E., Rael, E. D. 1997. *Cobra Venom Cytotoxin Free of Phospholipase A 2 and Its Effect on Model Membranes and T Leukemia Cells*. Journal of Membrane Biology. **155** (2). 133-142. DOI: 10.1007/s002329900165. ISSN: 0022-2631. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s002329900165>

GHOBRIAL, I. M., Witzig, T. E., Adjei, A. A. 2005. *Targeting Apoptosis Pathways in Cancer Therapy*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. **55** (3). 178-194. DOI: 10.3322/canjclin.55.3.178. ISSN: 0007-9235.

Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.3322/canjclin.55.3.178>

GOPALAKRISHNAKONE, P., Inagaki, H., Mukherjee, A. K., Rahmy, T. R., Vogel, C. -W. (ed.). *Snake Venoms* [online]. [cit. 2019-04-13]. DOI: 10.1007/978-94-007-6648-8.

GUIÉRREZ, J. M., Cerdas, L. 1984. *Mechanism of action of myotoxins isolated from snake venoms*. Revista de biologia tropical. **32** (2). 213-222.

HARVEY, A. L., Robertson, B. 2004. *Dendrotoxins: Structure-Activity Relationships and Effects on Potassium Ion Channels*. Current Medicinal Chemistry. **11** (23). 3065–3072. DOI: 10.2174/0929867043363820.

HEGNER, David. 1999. *Jedovatí hadi v přírodě a v teráriích*. 1. Úvaly. Příroda (Ratio). ISBN: 80-902-3128-4.

HUANG, T. F., Sheu, J. R., Teng, C. M. 1991. *A potent antiplatelet peptide, triflavin, from Trimeresurus flavoviridis snake venom*. Biochemical Journal. **277** (2). 351-357. DOI: 10.1042/bj2770351. ISSN: 0264-6021.

Dostupné také z: <http://www.biochemj.org/cgi/doi/10.1042/bj2770351>

CHIPPA, N. M. R. Sen, D. J. Chaudhary, B. G. 2013. *Life saving drugs from animal venoms*. International Research Journal for Inventions in Pharmaceutical Sciences. 1 (2). 1-58.

ITOH, N., Tanaka, N., Funakoshi, I., Kawasaki, T., Mihashi, S., Yamashina, I. 1988. *Organization of the Gene for Batroxobin, a Thrombin-like Snake Venom Enzyme*. The journal of biological chemistry. **263** (16). 7628-7631.

JAIN, D., Kumar, S. 2012. *Snake venom: a potent anticancer agent*. Asian Pacific journal of cancer prevention [online]. **13** (10). 4855–4860.

Dostupné z:

<http://journal.waocp.org/?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:23244070&key=2012.13.10.4855>

JEDLIČKA, J (2019). *Počátky nemoci AIDS. Národní program boje proti AIDS*.

Dostupné z: <http://www.prevencehiv.cz/o-hivaidis/historie/furu>.

KANG, I.C. Lee, Y.D. Kim, D.S. 1999. *A novel disintegrin salmosin inhibits tumor angiogenesis*. Cancer Research. **59**, 3754–3760.

KNIGHT, L. C., Mauer, A. H. Romano. 1996. *Comparison of iodine-123-disintegrins for imaging thrombi and emboli in a canine model*. Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine. 37 (3). 476-482.

KOH, D. C. I., Armugam, A. Jeyaseelan, K. 2006. *Snake venom components and their applications in biomedicine*. Cellular and Molecular Life Sciences. 63 (24). 3030-3041. DOI: 10.1007/s00018-006-6315-0. ISSN:1420682X.

Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-006-6315-0>

KŮRKA, A. Pflieger, V. 1984. *Jedovatí živočichové*. Praha. Academia. ISBN: 21-092-84.

LAUSTSEN, A. H. Gutiérrez, J. M. Lohse, B. Rasmussen, A. R. Fernández, J. Milbo, C. Lomonte, B. 2015. *Snake venomomics of monocled cobra (Naja kaouthia) and investigation of human IgG response against venom toxins*. Toxicon. 99. 23-35.

DOI: 10.1016/j.toxicon.2015.03.001. ISSN: 00410101.

Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004101011500063X>

LI, L, Huang, J, Lin, Y. 2018. *Snake Venoms in Cancer Therapy: Past, Present and Future*. Toxins. 10 (9). DOI: 10.1159/000341446. ISSN: 2072-6651.

Dostupné také z: <http://www.mdpi.com/2072-6651/10/9/346>

LIBERIO, M. S, Joanitti, G. A, Fontes, M, Castro, M. S. 2013. *Anticancer peptides and proteins: a panoramic view*. Protein Pept Lett. (4). 380-391.

LIPPS, B. V. 1999. *Novel snake venom proteins cytolytic to cancer cells in vitro and in vivo systems*. Journal of Venomous animals and Toxins [online]. 5 (2). 172-183.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-79301999000200005>. ISSN: 1678-4936.

http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104_79301999000200005&script=sci_abstract

MANCIN, A. C. Soares, A. M. Andrião-Escarso, S. H. Faça, V. M. Greene, L. J. Zuccolotto, S. Pelá, I. R. Giglio, J. R. 1998. *The analgesic activity of crotamine, a neurotoxin from Crotalus durissus terrificus (South American rattlesnake) venom: A biochemical and pharmacological study*. Toxicon. 36 (12). 1927-1937. DOI: 10.1016/S0041-0101(98)00117-2. ISSN:00410101.

Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010198001172>

MARSH, N., Williams, V. 2005. *Practical applications of snake venom toxins in haemostasis*. Toxicon. 45 (8). 1171-1181. DOI: 10.1016/j.toxicon.2005.02.016. ISSN: 00410101. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010105000796>

MUKHERJEE, A. K. Debashree, S. Rupamoni, T. 2011. *Medical and diagnostic applications of snake venom proteomes*. Journal of proteins and proteomics. (2). 31-40.

National Institute of Neurological disorders and stroke. (2016). *Myasthenia Gravis Fact Sheet*.

Avaiable from <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Myasthenia-Gravis-Fact-Sheet#1>

NORDMARK. (2019) *Ancrod project – from raw venom to highly purified drug substance*. Available from: <https://www.nordmark-pharma.de/en/r-d/project-ancrod/>

OUYANG, C. Teng, C. M. Huang, T. F. 1992. *Characterization of snake venom components acting on blood coagulation and platelet function*. Toxicon. 30 (9). 945-996.

- PATLAK, M. 2004. *From viper's venom to drug design: treating hypertension*. Federation of American Societies for Experimental Biology. 18, 421
- PAYEL, B. Debasish, B. 2014. *Therapeutic Use of Snake Venom Components: A Voyage from Ancient to Modern India*. Mini-Reviews in Organic Chemistry. **11** (4). 45-54.
- RxMed. 2019. Viprinex (*Ancrod*) RxMed. Available from [https://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/cps-_monographs/CPS-_\(General_Monographs-_V\)/VIPRINEX.html](https://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/cps-_monographs/CPS-_(General_Monographs-_V)/VIPRINEX.html). [cit. 2019-04-14].
- SAMSON, A. O. Chill, J. H. Rodríguez, E. Scherf, T. Anglister, J. 2001. *NMR Mapping and Secondary Structure Determination of the Major Acetylcholine Receptor α -Subunit Determinant Interacting with α -Bungarotoxin*. Biochemistry. **40** (18). 5464-5473.
- SMRŽ, Jaroslav. Horáček, I. Švátora, M. 2004. *Biologie živočichů pro gymnázia*. Fortuna. Praha. ISBN: 80-716-8909-2.
- SNAKETYPE, 2019. *Snake evolution*. Snaketype. Available from <https://www.snaketype.com/snake-evolution/> [cit. 2019-04-14].
- SOMVANSHI, R. 2006. *Veterinary Medicine and Animal Keeping in Ancient India*. Asian Agri-History. 10. 133-146
- SUHR, S.M, Kim, D. -S. Adjei, A. A. 1996. *Identification of the Snake Venom Substance That Induces Apoptosis*. Biochemical and Biophysical Research Communications. **224** (1). 134-139. DOI: 10.1006/bbrc.1996.0996. ISSN: 0006291X. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X96909961>
- TRIKHA, M, De Clerck, Y.A, Markland, F.S., 1994. *Contortrostatin, a snake venom disintegrin, inhibits beta 1 integrin-mediated human metastatic melanoma cell adhesion and blocks experimental metastasis*. Cancer Research. 54, 4993–4998.
- UZAIR, B., Bushra, R., Khan, B. A., Zareen, S., Fasim, F. 2018. *Potential Uses of Venom Proteins in Treatment of HIV*. Protein & Peptide Letters. **25** (7). 619–625. DOI: 10.2174/0929866525666180628161107.
- VALENTA, Jiří, 2008. *Jedovatí hadi: intoxikace, terapie*. Praha: Galén. ISBN: 978-807-2624-737.
- YANG, C. Jun;8(2) 1999. *Cobrotoxin: structure and function*. Journal of natural toxins. **8** (2). 221-233.
- YANG, R. S, Chiang, H. S. Tang, C. H. yeh, C. S. Huang, T. F., 2005a. *Rhodostomin inhibits thrombin-enhanced adhesion of ROS 17/2.8 cells through the blockade of $\alpha v \beta 3$ integrin*. Toxicon 46, 387-393.
- YANG, S. -H. Chien, C. -M., Lu, M. -C., Lu, Y. -J. Wu, Z. -Z., Lin, S. -R. 2005. *Cardiotoxin III Induces apoptosis in K562 cells through a mitochondrial-mediated pathway*. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. **32** (7). 515-520.
DOI: 10.1111/j.1440-1681.2005.04223.x. ISSN: 03051870.
Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1681.2005.04223.x>
- ZENG, H. Moise, L. Grant, M. A. Hawrot, E. 2001. *The Solution Structure of the Complex Formed between α -Bungarotoxin and an 18mer Cognate Peptide Derived from the $\alpha 1$ Subunit of the Nicotinic Acetylcholine Receptor from *Torpedo californica**. Journal of Biological Chemistry. 276 (25). 22930-22940. DOI: 10.1074/jbc.M102300200. ISSN: 0021-9258.

Dostupné také z: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M102300200>

ZINGALI, R. B. Jandrot-Perrus, M. Guillin, M. C. Bon, C. 1993. *Bothrojaracin, a new thrombin inhibitor isolated from Bothrops jararaca venom: characterization and mechanism of thrombin inhibition*. *Biochemistry*. **32** (40). 10794-802.