



© Коллектив авторов, 2024

УДК 577.152.311 : 576.54

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-89-94>**М. А. Соловьева*, Л. В. Галевская, М. А. Галкин, О. С. Шемчук, В. В. Шаройко, Л. В. Васина**Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СЕКРЕТОРНОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ A_2 ЯДА *VIPERA NIKOLSKII* НА МОДЕЛИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ HeLa И ECV340

Поступила в редакцию 06.08.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

Яды змей давно являются объектом исследования с целью получения новых противоопухолевых соединений. Секреторная фосфолипаза A_2 змей обладает цитотоксическими свойствами, которые реализуются с помощью различных механизмов в зависимости от строения фермента и типа клеток. Клетки HeLa и ECV340 были использованы как модель для оценки токсического действия сФЛА $_2$ в составе яда *V. nikolskii* без и с ингибированием сФЛА $_2$. В качестве ингибитора сФЛА $_2$ применяли Varespladib. С целью понимания механизма токсического действия сФЛА $_2$ активировали фермент, добавляя в пробы эмульсию фосфолипидов, бычий сывороточный альбумин и Ca^{2+} . Полученные результаты свидетельствуют, что цитотоксическое действие сФЛА $_2$ в отношении клеток ECV 340 связано с каталитической активностью фермента; слабый цитотоксический эффект яда на клетки HeLa сохранялся при активации фермента.

Таким образом, нами предложен методический подход, позволяющий оценить токсический эффект сФЛА $_2$, обладающей ферментативной активностью, в составе цельного яда *V. nikolskii* в отношении различных клеточных линий.

Ключевые слова: секреторная фосфолипаза A_2 , яд, гадюка, цитотоксичность, вареспладиб

Для цитирования: Соловьева М. А., Галевская Л.В., Галкин М. А., Шемчук О.С., Шаройко В.В., Васина Л. В. Исследование цитотоксического действия секреторной фосфолипазы A_2 яда *Vipera nikolskii* на модели клеточных линий HeLa и ECV340. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(3):89–94. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-89-94>.

* **Автор для связи:** Марина Алексеевна Соловьева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: solovyeva_ma@mail.ru.

Marina A. Solovyeva*, Lyudviga V. Galebskaya, Mikhail A. Galkin, Olga S. Shemchuk, Vladimir V. Sharoyko, Lyubov V. VasinaPavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

STUDY OF THE CYTOTOXIC EFFECT OF SECRETORY PHOSPHOLIPASE A_2 OF *VIPERA NIKOLSKII* VENOM ON THE MODEL OF HeLa AND ECV340 CELL LINES

Received 06.08.2024; accepted 13.09.2024

Summary

Snake venoms have long been the subject of research in order to obtain new antitumor compounds. Snake secretory phospholipase A_2 has cytotoxic properties that are realized through different mechanisms depending on the enzyme structure and cell type. HeLa and ECV340 cells were used as a model to evaluate the toxic effect of sPLA $_2$ in the venom of *V. nikolskii* with and without sPLA $_2$ inhibition. Varespladib was used as an inhibitor of sPLA $_2$. In order to understand the mechanism of the toxic effect of sPLA $_2$, the enzyme was activated by adding an emulsion of phospholipids, bovine serum albumin, and Ca^{2+} to the samples. The results indicate that the cytotoxic effect of sPLA $_2$ on ECV 340 cells is associated with the catalytic activity of the enzyme; the weak cytotoxic effect of the venom on HeLa cells was preserved upon enzyme activation.

Thus, we have proposed a methodological approach that allows to evaluate the toxic effect of sPLA $_2$, which has enzymatic activity, in the whole venom of *V. nikolskii* in relation to various cell lines.

Keywords: secretory phospholipase A₂, venom, *Vipera*, cytotoxicity, varespladib

For citations: Solovyeva M. A., Galebskaya L. V., Galkin M. A., Shemchuk O. S., Sharoyko V. V., Vasina L.V. Study of the cytotoxic effect of secretory phospholipase A₂ of *Vipera Nikolskii* venom on the model of HeLa and ECV340 cell lines. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(3):89–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-89-94>.

* **Corresponding author:** Marina A. Solovyeva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: solovyeva_ma@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Змеиный яд представляет собой сложную смесь белков и полипептидов с разнообразным спектром фармакологической активности.

Исследования протеома 85 видов змей семейства гадюковых (*Viperidae*) показали, что основную массу яда составляли представители трех групп белков: фосфолипаза A₂ (ФЛА₂), сериновые протеиназы и металлопротеиназы [1].

В яде змей семейства *Viperidae* содержится исключительно ФЛА₂, которая относится к группе ПА. Она включает 120–125 аминокислотных остатков и 7 дисульфидных связей [2].

Интерес к изучению экзогенных ФЛА₂ связан с тем, что змеиные ФЛА₂ обладают большим спектром биологического действия, в том числе оказывают противоопухолевый эффект и ингибируют ангиогенез [3, 4]. Изучение роли ФЛА₂ позволит создать средства, влияющие на воспалительные процессы в организме [5].

Вместе с тем токсическое действие секреторной ФЛА₂ ядов евразийских змей семейства *Viperidae* в отношении различных типов клеток изучено недостаточно.

Объектом для исследования мы выбрали яд гадюки Никольского (*V. nikolskii*), поскольку в яде *V. nikolskii* содержание ФЛА₂ составляет около 65 % [6]. Известно, что сФЛА₂ *V. nikolskii* представлены двумя гетеродимерными токсинами, HDP-1 (HeteroDimeric Phospholipase-1, гетеродимерная фосфолипаза-1) и HDP-2 соответственно [7], которые состоят из двух гомологичных субъединиц, связанных нековалентно. Одна субъединица представляет собой ферментативно активный основной белок с молекулярной массой около 13,8 кДа, а другая — неактивный кислый белок с молекулярной массой около 13,6 кДа.

Ферменты в составе яда могут оказывать действие, отличное от очищенных ферментов, из-за синергического взаимодействия с другими компонентами [8].

Представляется интересным оценить цитотоксический эффект сФЛА₂, обладающей ферментативной активностью, в составе цельного яда *V. nikolskii* с использованием селективного ингибитора сФЛА₂ Varespladib на модели клеточных линий HeLa и ECV304, что и явилось целью нашего исследования.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Лиофилизированный яд *V. nikolskii* был предоставлен ООО «Сибирский серпентарий» на основании договора о научном сотрудничестве.

Яд растворяли в фосфатно-солевом буфере до 10 мг/мл.

Готовили 2 серии опытных проб: первая содержала яд при конечных концентрациях 0,625, 1,25, 2,5 и 10 мкг/мл, вторая — смесь яда с 10 мкМ ингибитора секреторной ФЛА₂ Varespladib (VPL) (Sigma-Aldrich Chemical Co., USA) при таких же концентрациях.

Модельными системами были выбраны клеточные линии HeLa (карцинома шейки матки) и ECV304 (эндотелиальные клетки пупочной вены человека). Культуры клеток получены из коллекции Института цитологии РАН, г. Санкт-Петербург.

Цитотоксичность яда определяли с помощью колориметрического теста с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромидом (МТТ-тест).

Эксперимент проводили в два этапа. Первый этап включал скрининговое исследование цитотоксичности цельного яда без VPL и с его присутствием с использованием стандартного МТТ-теста.

МТТ-тест (стандартный). Клетки культивировали в CO₂-инкубаторе при +37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей воздух и 5 % CO₂ в питательной среде DMEM, содержащей 10 % термически инактивированную фетальную бычью сыворотку, 1 % L-глутамин, 50 Ед·мл⁻¹ пенициллина и 50 мкг·мл⁻¹ стрептомицина.

Клетки высевали в 96-луночный планшет и помещали на 12 часов в CO₂-инкубатор: за это время происходило прикрепление клеток к поверхности лунок (в каждую лунку вносили примерно 10⁴ клеток в 200 мкл среды DMEM), в лунки добавляли растворы, содержащие яд и смесь яда с VPL при указанных выше концентрациях. Инкубация клеток в планшетах продолжалась 48 часов в CO₂-инкубаторе при +37 °С. По окончании инкубационного периода культуральную среду DMEM сливали. Далее в лунки вносили 100 мкл среды DMEM и 20 мкл МТТ-реактива и планшеты с клетками инкубировали в течение 1 часа в CO₂-инкубаторе при +37 °С.

После удаления надосадочной жидкости полученные кристаллы формазана растворяли в течение 15 мин при перемешивании в 200 мкл диметилсульфоксида на лунку, затем измеряли оптическую плотность на планшетном спектрофотометре BioRadxMarx (Bio-Rad Laboratories, США) на длинах волн 570 нм и 700 нм. Для коррекции фона из значений оптической плотности при 570

нм вычитали значения оптической плотности при 700 нм для соответствующих лунок. Данные были нормированы в процентах по отношению к контрольным клеткам. Эксперимент проводили в пяти повторах.

На втором этапе выполняли **модифицированный МТТ-тест**, а именно: с целью активации секреторной ФЛА₂ в составе яда во все лунки дополнительно вносили 2,6 мМ эмульсии фосфолипидов (Lecithin from egg BioChemica, AppliChem, Germany), 0,02 мМ БСА и 2 мМ Са²⁺. Аналогично готовили 2 серии опытных проб при конечных концентрациях 0,625, 1,25 и 2,5 мкг/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics Version 20. Концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}) цельного яда и смеси яда с ингибитором для клеточных линий HeLa и ECV340 определяли с помощью четырехпараметрической логистической регрессионной модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного стандартного МТТ-теста нами было установлено, что в исследуемом диапазоне концентраций цельный яд *V. nikolskii* демонстрирует слабый цитотоксический эффект по отношению к клеткам HeLa, при этом отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение выживших клеток в пробах с добавлением VPL при концентрациях яда 2,5 (на 24,3 %) и 10 мкг/мл (на 20 %) (рис. 1).

Так, при концентрации яда 0,625 мкг/мл доля выживших клеток линии HeLa составила $93,3 \pm 6,1$ %, при добавлении VPL — $74,6 \pm 8,0$ %. При концентрациях яда 2,5 и 10 мкг/мл доля выживших клеток в пробах с VPL достоверно увеличивалась и составила $73,5 \pm 5,7$ % и $97,8 \pm 8,2$ % при 2,5 мкг/мл и $69,3 \pm 8,3$ % и $89,4 \pm 1,5$ % при 10 мкг/мл соответственно.

По отношению к клеткам ECV304 яд *V. nikolskii* проявлял парадоксальный эффект, а именно: стимулировал пролиферацию эндотелиоцитов, наиболее выраженную в присутствии ингибитора (доля выживших клеток возрастала дозозависимым образом) и составила $84,8 \pm 5,1$ и $127,7 \pm 8,2$ % при концентрации 0,625 мкг/мл (на 43 %), $80,7 \pm 10,4$ и $140,5 \pm 18,1$ % при концентрации 2,5 мкг/мл (на 60 %) и $117,3 \pm 12,4$ и $168,1 \pm 36,8$ % при концентрации 10 мкг/мл (на 51 %) соответственно (рис. 2).

Как видно из представленных данных, определить IC_{50} для цельного яда и смеси яда с ингибитором оказалось невозможным по причине отсутствия цитотоксичности в отношении клеточных линий HeLa и ECV304 в исследуемом диапазоне концентраций.

Исходя из этого, в условиях активации сФЛА₂ мы сочли целесообразным проводить исследование

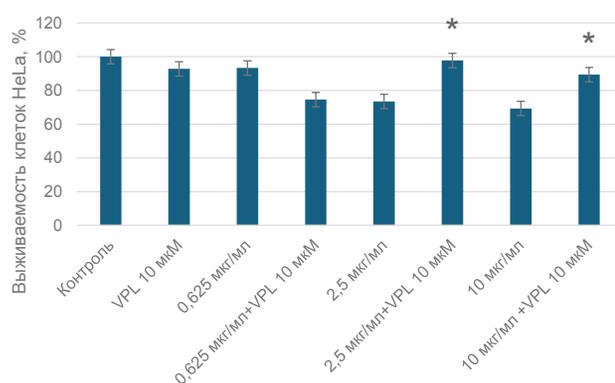


Рис. 1. Цитотоксичность цельного яда *V. nikolskii* в отношении клеток HeLa без добавления ингибитора секреторной ФЛА₂ и в его присутствии (стандартный МТТ-тест). * — различия статистически значимы между пробами с ядом и смесью яда с VPL, $p < 0,05$

Fig. 1. Cytotoxicity of *V. nikolskii* whole venom against cells without the addition of secretory PLA₂ inhibitor and in its presence (standard MTT test). * — the differences are statistically significant between the samples with venom and mixture of venom with VPL, $p < 0,05$

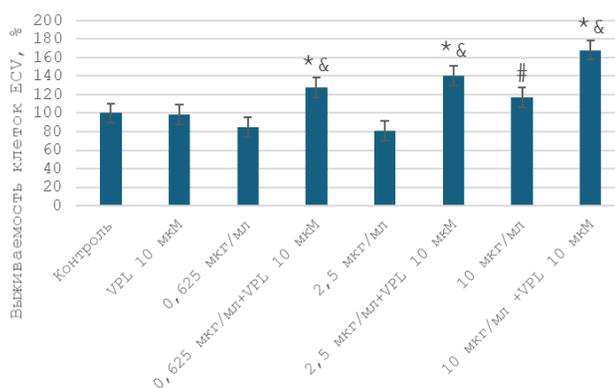


Рис. 2. Цитотоксичность цельного яда *V. nikolskii* в отношении клеток ECV304 без добавления ингибитора секреторной ФЛА₂ и в его присутствии (стандартный МТТ-тест). * — различия статистически значимы между пробами с ядом и смесью яда с VPL, $p < 0,05$; # — различия статистически значимы между пробой с ядом и контролем, $p < 0,05$; & — различия статистически значимы между пробами, содержащими смесь яда с VPL и контролем VPL, $p < 0,05$

Fig. 2. Cytotoxicity of *V. nikolskii* whole venom against ECV304 cells without the addition of secretory PLA₂ inhibitor and in its presence (standard MTT test). * — differences are statistically significant between samples with venom and mixture of venom with VPL, $p < 0,05$; # — differences are statistically significant between the venom sample and the control, $p < 0,05$; & — the differences are statistically significant between samples containing a mixture of venom with VPL and VPL control, $p < 0,05$.

исследования при концентрациях яда 0,625, 1,25 и 2,5 мкг/мл.

Активация секреторной ФЛА₂ не повлияла на цитотоксичность цельного яда в отношении клеток HeLa, при этом статистически значимо ($p < 0,05$) увеличилось количество выживших клеток в присутствии VPL при всех изученных концентрациях, а именно: при концентрации 0,625 мкг/мл

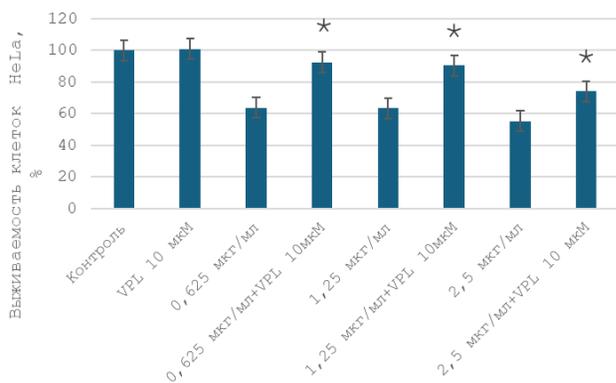


Рис. 3. Цитотоксичность цельного яда *V. nikolskii* в отношении клеток HeLa без добавления ингибитора секреторной ФЛА₂ и в его присутствии (модифицированный МТТ-тест). * – различия статистически значимы между пробами с ядом и смесью яда с VPL, $p < 0,05$

Fig. 3. Cytotoxicity of *V. nikolskii* whole venom against HeLa cells without the addition of secretory PLA₂ inhibitor and in its presence (modified MTT test). * – differences are statistically significant between samples with venom and mixture of venom with VPL, $p < 0.05$

доля выживших клеток линии HeLa составила $63,8 \pm 5,1$ %, при добавлении VPL – $92,6 \pm 4,0$ % (на 29 %). При концентрациях яда 1,25 и 2,5 мкг/мл доля выживших клеток в пробах с ядом и смесью яда с VPL составила $63,5 \pm 4,8$ % и $90,4 \pm 9,6$ % (на 27 %) и $55,3 \pm 5,0$ % и $74,2 \pm 8,9$ % (на 19 %) соответственно (рис. 3).

При проведении модифицированного МТТ-теста пролиферативный эффект яда в отношении клеток ECV 340 исчезал и повышалась его цитотоксичность по сравнению с результатами стандартного МТТ-теста.

Так, доля выживших эндотелиальных клеток при концентрации 0,625 мкг/мл составила $98,6 \pm 6,5$ %, при добавлении VPL – $107,6 \pm 17,5$ %. При концентрациях яда 1,25 и 2,5 мкг/мл доля выживших клеток в пробах с ядом и смесью яда с VPL составила $33,9 \pm 5,6$ % и $75,4 \pm 9,9$ % (увеличилась на 41 %) и $24,0 \pm 4,4$ % и $62,6 \pm 6,5$ % (увеличилась на 38 %) соответственно (рис. 4).

Как видно из представленных данных, определить IC₅₀ для цельного яда и смеси яда с ингибитором в условиях активации сФЛА₂ также оказалось невозможным по причине отсутствия дозозависимого цитотоксического эффекта в отношении клеточных линий HeLa и ECV304 в диапазоне концентраций 0,625, 1,25 и 2,5 мкг/мл яда.

Биологическая активность змеиных фосфолипаз крайне разнообразна и находится в зависимости как от структуры фермента, так и типа клеток, на которые они воздействуют. При этом не наблюдается прямой связи между ферментативной активностью и цитотоксическим действием многих из них.

Опухолевые клетки отличаются от неопухолевых не только клеточным метаболизмом, но и липидным составом плазматических мембран [9].

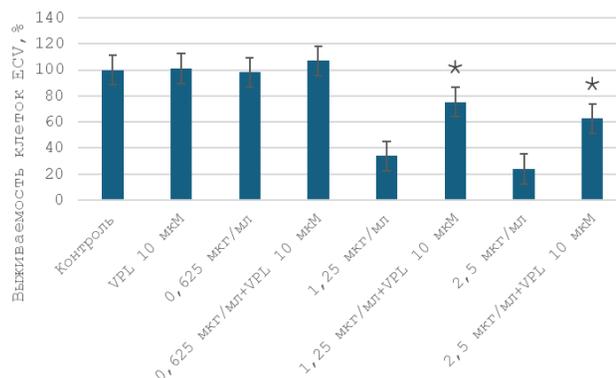


Рис. 4. Цитотоксичность цельного яда *V. nikolskii* в отношении клеток ECV 340 без добавления ингибитора секреторной ФЛА₂ и в его присутствии (модифицированный МТТ-тест). * – различия статистически значимы между пробами с ядом и смесью яда с VPL, $p < 0,05$

Fig. 4. Cytotoxicity of *V. nikolskii* whole venom against ECV 340 cells without the addition of secretory PLA₂ inhibitor and in its presence (modified MTT test). * – differences are statistically significant between samples with venom and the mixture of venom and VPL, $p < 0.05$

При проведении сравнительного исследования влияния яда *V. nikolskii* с действием того же яда с ингибированием сФЛА₂ на модели клеточной линии HeLa в обоих случаях отмечался слабый цитотоксический эффект в исследуемом диапазоне концентраций. Активация секреторной ФЛА₂ также значимо не повлияла на цитотоксичность цельного яда в отношении клеток HeLa.

При сравнении действия яда *V. nikolskii* с действием того же яда с ингибированием сФЛА₂ на модели клеточной линии ECV340 было установлено, что яд не проявлял цитотоксической активности, а, наоборот, стимулировал рост эндотелиальных клеток, наиболее выраженный в присутствии ингибитора. Подобный эффект яда *V. nikolskii* отмечался и по отношению к инфузориям [10]. Авторы предполагают, что яд, по видимому, содержит соединения, ускоряющие рост микроорганизмов или является для них питательной средой.

В нашем случае можно предположить, что ингибирование сФЛА₂ могло стимулировать действие других компонентов яда, в частности, VEGF, и именно его влиянием обусловлен пролиферативный эффект яда в отношении эндотелиоцитов. Содержание VEGF в яде *V. nikolskii* составляет около 7,5 % [6]. Активация сФЛА₂ приводила к повышению цитотоксичности цельного яда в отношении клеток ECV 340, а также исчезал пролиферативный эффект яда с ингибитором на эндотелиоциты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Слабый цитотоксический эффект яда *V. nikolskii* в отношении клеток HeLa не связан с фосфолипазной активностью сФЛА₂.

2. Цитотоксическое действие сФЛА₂ в отношении клеток ECV 340 связано с каталитической активностью фермента.

3. Предложен методический подход, позволяющий оценить токсический эффект сФЛА₂, обладающей ферментативной активностью, в составе цельного яда *V. nikolskii* в отношении различных клеточных линий.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tasoulis T., Isbister G. K. A review and database of snake venom proteomes // *Toxins* (Basel). – 2017. – Vol. 9, № 9. – P. 290. <https://doi.org/10.3390/toxins9090290>.
2. Snake venom phospholipase A2 enzymes // *Handbook of Venoms and Toxins of Reptiles*. – CRC Press, 2020. – P. 189–222.
3. Lomonte B., Angulo Y., Moreno E. Synthetic peptides derived from the C Terminal region of Lys49 Phospholipase A2 Homologues from Viperidae Snake Venoms: Biomimetic activities and potential applications // *Curr. Pharm. Des. Bentham Science Publishers Ltd.* – 2010. – Vol. 16, № 28. – P. 3224–3230. <https://doi.org/10.2174/138161210793292456>.
4. Benati R. B., Costa T. R., Cacemiro M. D. C. et al. Cytotoxic and pro-apoptotic action of MjTX-I, a phospholipase A2 isolated from Bothrops moojeni snake venom, towards leukemic cells // *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis. BioMed Central Ltd.* – 2018. – Vol. 24, № 1. <https://doi.org/10.1186/S40409-018-0180-9>.
5. Nikolaou A., Kokotou M. G., Vasilakaki S., Kokotos G. Small-molecule inhibitors as potential therapeutics and as tools to understand the role of phospholipases A2 // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids.* – 2019. – Vol. 1864, № 6. – P. 941–956. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.009>.
6. Kovalchuk S. I., Ziganshin R. H., Starkov V. G. et al. Quantitative proteomic analysis of venoms from russian vipers of pelias group: phospholipases A2 are the main venom components // *Toxins* (Basel). – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 105. <https://doi.org/10.3390/toxins8040105>.
7. Ramazanova A. S., Zavada L. L., Starkov V. G. et al. Heterodimeric neurotoxic phospholipases h j – the first proteins from venom of recently established species *Vipera nikolskii*: Implication of venom composition in viper sys-

tematics // *Toxicon*. – 2008. – Vol. 51. – P. 524–537. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2007.11.001>.

8. Ayvazyan N., Ghukasyan G., Ghulikyan L. et al. The contribution of phospholipase A2 and metalloproteinases to the synergistic action of viper venom on the bioenergetic profile of vero cells // *Toxins*. – 2022. – Vol. 14. – P. 724. <https://doi.org/10.3390/toxins14110724>.

9. Hiu J. J., Yap M. K. K. Cytotoxicity of snake venom enzymatic toxins: phospholipase A2 and L-amino acid oxidase // *Biochemical Society Transactions*. – 2020. – Vol. 48. – P. 719–731. <https://doi.org/10.1042/BST20200110>.

10. Cheremnykh E. G., Osipov A. V., Starkov V. G. et al. Comparative study of the effect of snake venoms on the growth of ciliates TETRAHYMENA PYRIFORMIS: identification of venoms with high antiprotozoal activity // *Reports of the Russian Academy of Sciences. Life Sciences*. – 2022. – Vol. 503. – P. 197–202. <https://doi.org/10.31857/S2686738922020068>.

REFERENCES

1. Tasoulis T., Isbister G. K. A review and database of snake venom proteomes // *Toxins* (Basel). 2017;9(9):290. <https://doi.org/10.3390/toxins9090290>.
2. Snake venom phospholipase A2 enzymes // *Handbook of Venoms and Toxins of Reptiles*. CRC Press. 2020:189–222.
3. Lomonte B., Angulo Y., Moreno E. Synthetic peptides derived from the C Terminal region of Lys49 Phospholipase A2 Homologues from Viperidae Snake Venoms: Biomimetic activities and potential applications // *Curr. Pharm. Des. Bentham Science Publishers Ltd.* 2010;16(28):3224–3230. <https://doi.org/10.2174/138161210793292456>.
4. Benati R. B., Costa T. R., Cacemiro M. D. C. et al. Cytotoxic and pro-apoptotic action of MjTX-I, a phospholipase A2 isolated from Bothrops moojeni snake venom, towards leukemic cells // *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis. BioMed Central Ltd.* 2018;24(1). <https://doi.org/10.1186/S40409-018-0180-9>.
5. Nikolaou A., Kokotou M. G., Vasilakaki S., Kokotos G. Small-molecule inhibitors as potential therapeutics and as tools to understand the role of phospholipases A2 // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids.* 2019;1864(6):941–956. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.009>.
6. Kovalchuk S. I., Ziganshin R. H., Starkov V. G. et al. Quantitative proteomic analysis of venoms from russian vipers of pelias group: phospholipases A2 are the main venom components // *Toxins* (Basel). 2016;8(4):105. <https://doi.org/10.3390/toxins8040105>.
7. Ramazanova A. S., Zavada L. L., Starkov V. G. et al. Heterodimeric neurotoxic phospholipases h j – the first proteins from venom of recently established species *Vipera nikolskii*: Implication of venom composition in viper systematics // *Toxicon*. 2008;51:524–537. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2007.11.001>.
8. Ayvazyan N., Ghukasyan G., Ghulikyan L. et al. The contribution of phospholipase A2 and metalloproteinases to the synergistic action of viper venom on the bioenergetic profile of vero cells // *Toxins*. 2022;14:724. <https://doi.org/10.3390/toxins14110724>.
9. Hiu J. J., Yap M. K. K. Cytotoxicity of snake venom enzymatic toxins: phospholipase A2 and L-amino acid oxidase // *Biochemical Society Transactions*. 2020;48:719–731. <https://doi.org/10.1042/BST20200110>.
10. Cheremnykh E. G., Osipov A. V., Starkov V. G. et al. Comparative study of the effect of snake venoms on the growth of ciliates TETRAHYMENA PYRIFORMIS: identification of venoms with high antiprotozoal activity // *Reports of the Russian Academy of Sciences. Life Sciences*. 2022;503:197–202. <https://doi.org/10.31857/S2686738922020068>.

Информация об авторах

Соловьева Марина Алексеевна, ассистент кафедры биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0026-0166; **Галебская Людвиг Вячеславовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6688-5257; **Галкин Михаил Александрович**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6527-5580; **Шемчук Ольга Сергеевна**, аспирант кафедры общей и биорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, (г. Санкт-Петербург, Россия); **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, (г. Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3717-0471; **Васина Любовь Васильевна**, доктор медицинских наук, зав. кафедрой биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2647-6336;

Information about authors

Solovyeva Marina A., Assistant of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0026-0166; **Galebskaya Lyudviga V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6688-5257; **Galkin Mikhail A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6527-5580; **Shemchuk Olga S.**, Postgraduate Student of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Sharoyko Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3717-0471; **Vasina Lyubov V.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2647-6336.