



БІАЛОГІЯ

УДК 5:54:001.891:378.4(476.5-25)

ИССЛЕДОВАНИЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА НА КАФЕДРЕ ХИМИИ И ЕСТЕСТВЕННОНАУЧНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 20 ЛЕТ

**А.А. Чиркин, Е.О. Данченко, О.М. Балаева-Тихомирова, Т.А. Толкачева,
Н.А. Степанова, Е.И. Кацнельсон**

*Учреждение образования «Витебский государственный
университет имени П.М. Машерова»*

В работе представлены данные о взаимосвязанных пяти направлениях исследований кафедры химии и естественнонаучного образования за последние 20 лет. Все исследования были посвящены действию стрессовых факторов окружающей среды на биохимические показатели, формирующие симптомокомплекс метаболического синдрома у различных биологических объектов, включая человека.

Цель статьи – обобщение результатов 20-летних исследований сотрудников кафедры химии и естественнонаучного образования по медико-биологическим темам.

Материал и методы. *В работе использованы данные биохимических исследований показателей обмена углеводов, состояние транспорта липидов, их регуляции у людей и экспериментальных животных (крысы, куколки дубового шелкопряда, легочные пресноводные моллюски и др.), осуществленные на базах Республиканского липидного лечебно-диагностического центра метаболической терапии, Витебского областного центра спортивной медицины, Витебского диагностического центра, кафедральной лаборатории.*

Результаты и их обсуждение. *За последние 20 лет проводились исследования по взаимосвязанным и последовательно развивающимся пяти направлениям: 1) зависимые от типа стрессового воздействия многолетние исследования по эволюции нарушений обмена холестерина и глюкозы; 2) создание препарата природного происхождения для борьбы с развитием инсулинорезистентности; 3) формирование возрастных и половых особенностей возрастной динамики показателей обмена липидов, углеводов и др. в диапазоне менее 15 лет – 79 лет; 4) биохимическая оценка рисков занятия спортом в период полового созревания; 5) обоснование использования легочных пресноводных моллюсков в качестве модельных организмов для биофармацевтических доклинических исследований, прежде всего, по программе моделирования метаболического синдрома.*

Заключение. *Проведенные исследования позволили совершенствовать материально-техническую базу кафедры и создать за этот период коллектив, способный на современном уровне требований решать комплекс учебных, научных и воспитательных задач.*

Ключевые слова: *научные исследования, метаболический синдром, биохимия, лабораторные исследования, модельные организмы.*

RESEARCH OF MEDICAL AND BIOLOGICAL NATURE AT THE DEPARTMENT OF CHEMISTRY AND NATURAL SCIENCE EDUCATION OVER THE LAST 20 YEARS

A.A. Chirkin, E.O. Danchenko, O.M. Balayeva-Tikhomirova, T.A. Tolkacheva,
N.A. Stepanova, E.I. Katsnelson

Education Establishment "Vitebsk State P.M. Masherov University"

The article presents data on the interrelated five research areas of the Department of Chemistry and Science Education over the past 20 years. All studies dealt with the effect of environmental stress factors on biochemical parameters that form the symptom complex of the metabolic syndrome in various biological objects, including humans.

The purpose of the article is to summarize the findings of the 20-year research by the staff of the Department of Chemistry and Natural Science Education on biomedical topics.

Material and methods. *The paper uses data from biochemical studies of carbohydrate metabolism indicators, the state of lipid transport, their regulation in humans and experimental animals (rats, oak silkworm pupae, lung freshwater mollusks, etc.), carried out on the basis of the Republican Lipid Treatment and Diagnostic Center for Metabolic Therapy, Vitebsk Regional Sports Medicine Center, Vitebsk Diagnostic Center, the Department laboratory.*

Findings and their discussion. *Over the past 20 years, research has been carried out in the five interrelated and consistently developing areas: 1) long-term studies dependent on the type of stress impact on the evolution of cholesterol and glucose metabolism disorders; 2) creation of a drug of natural origin to combat the development of insulin resistance; 3) the formation of age and gender characteristics of age-related dynamics of lipid, carbohydrate, etc. metabolism in the range of less than 15 years – 79 years; 4) biochemical assessment of the risks of playing sports during puberty; 5) substantiation of the use of pulmonate freshwater mollusks as model organisms for biopharmaceutical preclinical studies, primarily under the metabolic syndrome modeling program.*

Conclusion. *The conducted research allowed to improve the material and technological base of the Department and create a team during this period that is capable of solving a complex of academic, scientific and educational tasks at the modern level of requirements.*

Key words: *scientific research, metabolic syndrome, biochemistry, laboratory research, model organisms.*

Сотрудники, аспиранты и студенты кафедры на протяжении последних 20 лет решали актуальные практико-ориентированные задачи по взаимосвязанным пяти направлениям: 1) изучение отдаленных биохимических и медицинских последствий у лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС и боевых действий в Афганистане; 2) создание препарата природного происхождения для борьбы с развитием инсулинорезистентности; 3) формирование физиологических значений лабораторных тестов у населения Республики Беларусь; 4) биохимическая оценка рисков занятия спортом в период полового созревания; 5) обоснование использования новых модельных организмов для доклинических биофармацевтических исследований.

Целью работы явилось обобщение результатов 20-летних исследований сотрудников кафедры химии и естественнонаучного образования по медико-биологической теме.

Материал и методы. Изучено более 10 тысяч образцов сыворотки крови людей, а также сыворотка крови и ткань печени крыс, гемолимфа и ткани куколок дубового шелкопряда и легочных пресноводных моллюсков. Биохимический анализ сыворотки крови людей включал 20–24 рутинных биохимических лабораторных показателей, а также гормональных (лептин, проинсулин, С-пептид, трийодтиронин, кортизол), 15 ферментов обмена углеводов. В предварительных исследованиях с использованием рекомендаций ВОЗ (1998), Adult Treatment Panel (ATP-III, 2001) и Европейского общества диабетологов (2005) показано, что диагноз метаболического синдрома (МС) устанавливается у мужчин в 91% случаев при сочетании 4-х критериев (артериальная гипертензия – АГ, ХС ЛПВП, триглицериды и глюкоза); в 77% при сочетании 3-х критериев (АГ, ХС ЛПВП и глюкоза). Посредством вышеуказанного был обоснован следующий пятиэтапный алгоритм выявления МС у мужчин: 1. Выделяются лица с повышенными величинами индекса массы тела (ИМТ); предлагаются 2 группы – первая с ИМТ 25,0–29,9 (избыточная масса тела) и вторая с ИМТ ≥ 30 (ожирение). 2. Затем отбираются лица с гипоальфахолестеремией (ХС ЛПВП $< 0,9$ ммоль/л). 3. Из них отбираются лица с гипергликемией (уровень глюкозы в сыворотке $> 5,55$ ммоль/л). 4. Среди лиц с тремя элементами метаболического синдрома отбираются пациенты с гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов $> 1,8$ ммоль/л). 5. Отбираются пациенты,

у которых выставлен диагноз «артериальная гипертензия». Если брать любых три критерия согласно АТР-III, то в группу риска попадают 22,3% обследованных лиц, или 63,0% от числа лиц с повышенной массой тела. При применении предложенного строгого алгоритма в группу риска попадает втрое меньше людей, а именно 7,35% от всех обследованных, или 21,3% от лиц с избыточной массой тела, что делает формирование групп риска доступным для поликлинического уровня здравоохранения [1].

В экспериментальных исследованиях были использованы белые крысы линии Вистар, куколки районированного в Витебской области дубового шелкопряда *Antheraea pernyi* G.-M., легочные пресноводные моллюски *Lymnaea stagnalis* L., *Planorbarius corneus* L. и *Biomphalaria glabrata* S. Методами биоинформатики была исследована гомология до 75 ферментов легочных пресноводных моллюсков, крыс, свиней и человека. Поиск и отбор нуклеотидных последовательностей, кодирующих белки человека, осуществлялся на сервере <https://www.ensembl.org>; поиск гомологичных последовательностей для моллюсков происходил на сервере <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> при помощи ресурса BLAST; описание белков для человека было взято с ресурса <https://www.uniprot.org>; парное выравнивание и сравнение последовательностей человека и моллюсков выполнено в программе MEGA 5.2; построение 3D-структур ферментов для моллюсков осуществлялось на сервере <https://swissmodel.expasy.org> по шаблону 3D-структуры ферментов человека, найденных в банке данных трехмерных структур белков и нуклеиновых кислот <http://www.rcsb.org>. В работе применен следующий алгоритм: поиск нуклеотидной последовательности → построение аминокислотных последовательностей сравниваемых белков → их парное выравнивание и оценка степени гомологии первичных структур NS (нуклеотидных последовательностей), AAS (аминокислотных последовательностей) → оценка третичных структур по архитектуре молекул и их доменной организации [2].

Цифровой материал обработан методами параметрической и непараметрической вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что биохимическими признаками МС у ликвидаторов являются гипергликемия, гиперлептинемия и пограничная триацилглицеридемия при наличии сниженной концентрации кортизола в сыворотке крови. Устойчивым маркером имевшегося в прошлом радиационного воздействия является уменьшение концентрации ЛПВП. Осуществлено разграничение биохимических показателей метаболических изменений в зависимости от характера экстремального воздействия в прошлом: действие хронического стресса – повышение ЛПВП и нормальные значения индекса атерогенности (участники войны в Афганистане); сочетанное действие хронического стресса и радиации – снижение ЛПВП и повышение индекса атерогенности (ликвидаторы аварии на ЧАЭС). Развитие адаптационных процессов включает активацию систем синтеза инсулина, лептина и эндогенных антиоксидантов (мочевая кислота и билирубин). Такие изменения обмена веществ являются ключевыми для понимания причин более частого выявления метаболического синдрома у ликвидаторов по сравнению с воинами-интернационалистами и развития заболеваний атеросклеротической природы, когда увеличение индекса атерогенности сопряжено со снижением концентрации ЛПВП. Впервые установлено, что в группы риска развития метаболического синдрома в результате проведенного скрининга входит 735 постоянных жителей г. Витебска, 222 участника войны в Афганистане и 1110 ликвидаторов на 10 тысяч обследованных лиц.

Разработана технология получения средства, содержащего гидрофильные компоненты куколок дубового шелкопряда, которое предназначено для использования в медицине, ветеринарии и растениеводстве. Этот препарат (экстракт куколок дубового шелкопряда) применен для модуляции действия антибиотиков с целью использования в сельском хозяйстве и лесоводстве (борьба с микробной контаминацией культур растительных тканей). Препарат стандартизован по содержанию суммы свободных аминокислот 700 мг/л с целью оптимизации действия антибиотиков и стимуляции роста и развития культивируемых растительных тканей. Рекомендуются следующие направления применения средств, содержащих экстракт куколок дубового шелкопряда: как иммуномодулятора на уровне нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов; как противовоспалительного средства за счет подавления генерации активных метаболитов кислорода; как средства для предотвращения негативных реакций на метаболизм гиперпродукции гомоцистеина; как источника незаменимых (эссенциальных) субстанций для регуляции метаболизма.

Экстракт куколок дубового шелкопряда использовался в гомеопатических дозировках (порядка 7–70 мкг свободных аминокислот на 1 кг массы тела) для профилактики метаболического синдрома; в качестве гепатопротектора для коррекции действия урсодезоксихолевой кислоты; как модулятор функции коркового вещества надпочечников и щитовидной железы; в разработке йодированных препаратов из гемолимфы куколок дубового шелкопряда для коррекции гипотиреоидного состояния и гипоальфахолестеролемии; при мониторинге жидкого содержимого куколок дубового шелкопряда как способа долговременной оценки экологических особенностей региона [3; 4]. Наибольшее практическое значение имели исследования на модели развития признаков метаболического синдрома у крыс. В эксперименте установлено, что высокожировая диета у крыс в течение 3-х месяцев вызывала развитие инсулинорезистентности и гипергликемии на фоне увеличения уровня инсулина на 87% и критерия Нота в 2,1 раза в условиях активации гликогенолиза, активации глюконеогенеза и неокислительной ветви пентозофосфатного пути и снижения активности гликолиза и окислительной ветви пентозофосфатного пути. Такая экспериментально вызванная инсулинорезистентность сопровождалась увеличением содержания в сыворотке крови общего холестерина и триацилглицеридов в 1,4 раза и снижением ЛПВП в 1,2 раза на фоне увеличения содержания ТБК-реагирующих субстанций в 1,9 раза и уровня восстановленного глутатиона в печени в 4,4 раза. Для профилактики развития инсулинорезистентности использовали комплекс эндогенных антиоксидантов из гемолимфы куколок дубового шелкопряда. Одномесячное введение водного экстракта куколок дубового шелкопряда в процессе воспроизведения инсулинорезистентности уменьшало проявления инсулинорезистентности на 20–30%, увеличивало уровни восстановленного глутатиона и ЛПВП до уровня нормы. Эти исследования были защищены 4 патентами: «Способ получения средства для профилактики инсулинорезистентности» (патент РБ 15645); «Средство для снижения уровня гомоцистеина при гипергомоцистеинемии» (патент РБ № 12608); «Средство, обладающее иммуномодулирующей активностью» (патент РБ № 12504); «Йод-содержащее средство для восстановления тиреоидной функции при йоддефицитных состояниях» (патент РБ № 18724) [5].

В 2010 году было издано справочное руководство для медицинских работников под редакцией академика В.С. Улащика, которое содержит данные по анализу биохимических исследований 21754 жителей северо-восточного региона Республики Беларусь, которые могут «рассматриваться как эталонные значения нормы для населения Республики Беларусь» [6]. Начиная с 2004 года выпущено несколько изданий для врача «Клинический анализ лабораторных данных». Второе переработанное и дополненное издание опубликовано в 2019 году [6]. В последние годы проблеме возрастных изменений обмена веществ посвящен ряд многоцентровых исследований: CALIPERstudy в Канаде, KiGGS-программа в Германии, HELENASTudy в Европе и др. Анализ таких исследований показал, что существуют региональные границы биохимических показателей у лиц пубертатного возраста. В отчетах и публикациях по аналогичным исследованиям указывается, что данные изменения отображают метаболические процессы, обеспечивающие рост и развитие опорно-двигательного аппарата, системы внутрисосудистого транспорта веществ, обеспечения исходными молекулами процесса образования стероидных гормонов, увеличения мощности эндогенных антиоксидантных систем. На кафедре решались вопросы влияния спортивных нагрузок на биохимические параметры здоровья подростков. На протяжении 2011–2019 годов под наблюдением было 1245 подростков, из них 375 – женского пола и 870 подростков мужского пола. Установлены сохраняющиеся на постоянном уровне биохимические показатели сыворотки крови у лиц пубертатного возраста, а также выявлены специфические биохимические изменения в зависимости от пола и вида физических нагрузок. Определены биохимические показатели, которые свидетельствуют о большей чувствительности женского организма к физическим нагрузкам, по сравнению с мужским. Кроме того, обнаружены критерии «спортивного выгорания» у подростков 12–15 лет, при которых они не могут преодолеть спортивные нормы мастера спорта. По результатам этих исследований выпущена монография в форме 67 таблиц, которые позволяют по антропометрическим, биохимическим и квалификационным спортивным параметрам оценить состояние обмена веществ подростка [7–9].

На протяжении последних 5 лет интенсивно разрабатываются вопросы гомологии ферментов легочных пресноводных моллюсков и человека. В качестве сравниваемых животных и возможных модельных организмов избраны широко распространенные в водоемах легочные пресноводные моллюски – прудовик обыкновенный (*Lymnaea stagnalis*), катушка роговая (*Planorbarius corneus*). Ближайшим родственником последней является хорошо изученная *Biomphalaria glabrata*, в частности известен ее полный аннотированный геном. Учитывая это, был проведен сравнительный биоинформатический анализ гомологии 75 протеолитических ферментов человека (*Homo sapiens*) и *Biomphalaria glabrata*. В ходе исследования установлено, что гомология ферментов по нуклеотидным последовательностям у человека и легочных пресноводных моллюсков при анализе нерегулируемого протеолиза составляет 66–68%; регулируемого протеолиза – 69–76%; убиквитин-подобных модификаторов – 78–83%; внеклеточных ферментов – 67–76% и внутриклеточных ферментов – 65–72% [2]. Эволюционный консерватизм протеолитических ферментов позволяет использовать этих животных в качестве дешевых и удобных в содержании тест-организмов и обосновывает целесообразность формирования аквакультуры моллюсков, для получения из их тканей белковых ферментативных препаратов протеолитического действия в рамках задач биофармацевтики, косметики и пищевой промышленности.

Последние 7 лет были посвящены разработке методических подходов к применению легочных пресноводных моллюсков для биоиндикации качества поверхностных вод и как модельных организмов для воспроизведения патологических состояний человека. В Европейском Союзе в 2010 году в качестве тест-организма для биоиндикации химического и иного загрязнения природных вод принят легочный пресноводный моллюск *Lymnaea stagnalis*, у которого многие метаболические процессы, например, синтез стероидных гормонов, аналогичны таковым у человека [10]. Недостатком этого тест-организма является то, что транспорт кислорода в гемолимфе осуществляется медьсодержащим гемоцианином, который обладает худшими по сравнению с железосодержащим гемоглобином свойствами. На кафедре разрабатывался способ оценки биоэкологического состояния водоемов посредством анализа биохимических показателей гемолимфы и гепатопанкреаса двух видов легочных пресноводных моллюсков *Lymnaea stagnalis* и *Planorbarius corneus*. У последнего вида транспорт кислорода в гемолимфе осуществляется железосодержащим гемоглобином, т.е. как у человека. Было проведено одновременное биохимическое исследование образцов гемолимфы и тканей гепатопанкреаса у этих двух видов легочных пресноводных моллюсков с последующей оценкой биоэкологического состояния водоемов путем их ранжирования в зависимости от биохимических показателей гемолимфы и гепатопанкреаса в пределах 7 рангов (от 1 – самое низкое значение показателя до 7 – самое высокое значение показателя). В результате изученные озера Витебской и Гомельской областей можно было сравнить по суммарной величине рангов группы показателей, т.е. оценить вероятное долговременное радиационное загрязнение некоторых из них [11]. При исследовании моллюсков из различающихся по антропогенной нагрузке водоемов удалось обнаружить у некоторых из них признаки метаболического синдрома, связанные, возможно, с хроническим действием загрязнений химической природы как основного фактора среды, вызывающего стресс-реакцию организма. Поэтому начат цикл исследований по воспроизведению признаков нарушений обмена углеводов, белков и липидов у легочных пресноводных моллюсков [12]. Параллельно методами биоинформатики путем оценки степени гомологии ферментов и регуляторных белков выяснялась возможная однотипность реакций обмена веществ моллюсков и млекопитающих [2; 9].

Заключение. В статье представлены основные результаты научно-практических исследований сотрудников кафедры химии и естественнонаучного образования за последние 20 лет по взаимосвязанным и последовательно развивающимся пяти направлениям: зависимые от типа стрессового воздействия многолетние исследования по эволюции нарушений обмена холестерина и глюкозы у людей → создание препарата природного происхождения для борьбы с развитием инсулинорезистентности → формирование возрастных и половых особенностей возрастной динамики показателей обмена липидов, углеводов и др. в диапазоне менее 15 лет – 79 лет (с 5-летними интервалами) значений лабораторных тестов у населения Белорусского Поозерья в рамках программы «Биохимия здорового образа

жизни» → биохимическая оценка рисков занятия спортом в периоде полового созревания → в связи с этическими требованиями обоснование использования легочных пресноводных моллюсков в качестве модельных организмов для биофармацевтических доклинических исследований, прежде всего, по программе моделирования метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанова, Н.А. Создание и апробация алгоритма выявления метаболического синдрома X / Н.А. Степанова // Вестник ВГМУ. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 37–42.
2. Чиркин, А.А. Молекулярно-структурная гомология протеолитических ферментов в изучении механизма протеолиза и его регуляции / А.А. Чиркин [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 206–221.
3. Толкачева, Т.А. Гистологиз: теория и практика: монография / Т.А. Толкачева. – Витебск: ВГУ имени П.М. Машерова, 2015. – 135 с.
4. Чиркин, А.А. Биологическая активность продуктов гистололиза: монография / А.А. Чиркин, Е.И. Коваленко, Т.А. Толкачева. – Saarbruecken: Lambert Academic Publishing GmbH, 2012. – 155 p.
5. Балаева-Тихомирова, О.М. Гормонально-метаболические взаимосвязи при развитии синдрома инсулинорезистентности: монография / О.М. Балаева-Тихомирова. – Витебск: ВГУ имени П.М. Машерова, 2013. – 177 с.
6. Чиркин, А.А. Физиологические значения лабораторных тестов у населения Республики Беларусь: справ. пособие / А.А. Чиркин [и др.]; под ред. В.С. Улащика. – Минск: Адукацыя і выхаванне, 2010. – 88 с.
7. Чиркин, А.А. Клинический анализ лабораторных данных / А.А. Чиркин. – 2-е изд., перераб и доп. – М.: Мед. лит., 2019. – 368 с.
8. Степанова, Н.А. Антропометрические и биохимические показатели спортсменов пубертатного возраста: монография // Н.А. Степанова, М.С. Алтани, А.А. Чиркина, А.А. Чиркин; под ред. проф. А.А. Чиркина. – Чебоксары: ИД «Среда», 2020. – 112 с.
9. Чиркин, А.А. Молекулярно-структурная гомология протеолитических ферментов: монография / А.А. Чиркин, О.М. Балаева-Тихомирова. – Чебоксары: Издательский дом «Среда», 2022. – 124 с.
10. Detailed review paper (DRP) on molluscs life-cycle toxicity testing Environment Directorate // Series on Testing and Assessment. – 2010. – № 121. – 182 p.
11. Чиркин, А.А. Место биохимических исследований в экологическом ранжировании водоемов / А.А. Чиркин [и др.] // Новости медико-биологических наук. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 45–49.
12. Чиркин, А.А. Моделирование биохимических признаков сахарного диабета у легочных пресноводных моллюсков / А.А. Чиркин [и др.] // Новости медико-биологических наук. – 2016. – Т. 14, № 3. – С. 28–32.

REFERENCES

1. Stepanova N.A. *Vestnik VGMU* [Journal of VSMU], 2006, 5(2), pp. 37–42.
2. Chirkin A.A. *Vesti Natsyonalnay akademii navuk Belarusi. Seriya khim. navuk* [Journal of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Sciences], 2021, 57(2), pp. 206–221.
3. Tolkacheva T.A. *Gistoliz: teoriya i praktika: monografiya* [Gystolysis: Theory and Practice], Vitebsk: VGU imeni P.M. Masherova, 2015, 135 p.
4. Chirkin A.A., Kovalenko Ye.I., Tolkacheva T.A. *Biologicheskaya aktivnost produktov gistoliza: monografiya* [Biological Activity of Gystolysis Product: Monograph], Saarbruecken: Lambert Academic Publishing GmbH, 2012. – 155 p.
5. Balayeva-Tikhomirova O.M. *Gormonalno-metabolicheskiye vzaimosvyazi pri razvitii sindroma insulinorezistentnosti: monografiya* [Hormone and Metabolic Interrelations of Insuline Resistance Syndrome Development: Monograph], Vitebsk: VGU imeni P.M. Masherova, 2013, 177 p.
6. Chirkin A.A. *Fiziologicheskiye znacheniya laboratornykh testov u naseleniya Respubliki Belarus: sprav. posobiye* [Physiological Indications of Laboratory Tests of the Population of Belarus: Directory], Minsk: Adukatsyya i vykhavanne, 2010, 88 p.
7. Chirkin A.A. *Klinicheskyy analiz laboratornykh dannykh* [Clinical Analysis of Laboratory Data], M.: Med. lit., 2019, 368 p.
8. Stepanova N.A., Altani M.S., Chirkina A.A., Chirkin A.A. *Antropometricheskiye i biokhimicheskiye pokazateli sportsmenov pubertatnogo vozrasta: monografiya* [Anthropometric and Biochemical Indications of Pubertant Age Sportsmen: Monograph], Cheboksary: ID "Sreda", 2020, 112 p.
9. Chirkin A.A., Balayeva-Tikhomirova O.M. *Molekulyarno-strukturnaya gomologiya proteoliticheskikh fermentov: monografiya* [Molecular and Structural Homology of Proteolytic Enzymes: Monograph], Cheboksary: Izdatelskiy dom "Sreda", 2022, 124 p.
10. Detailed review paper (DRP) on molluscs life-cycle toxicity testing Environment Directorate // Series on Testing and Assessment. – 2010. – № 121. – 182 p.
11. Chirkin A.A. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk* [News of Medical and Biological Sciences], 2018, 17(2), pp. 45–49.
12. Chirkin A.A. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk* [News of Medical and Biological Sciences], 2016, 14(3), pp. 28–32.

Поступила в редакцию 08.04.2022

Адрес для корреспонденции: e-mail: chir@tut.by – Чиркин А.А.