

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ПРОТЕОМИКИ В ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ (ОБЗОР)

В.А. Кутяков

к.б.н., доцент,
кафедра биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии,
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения РФ (г. Красноярск)
E-mail: victor-koutjakov@yandex.ru

Е.В. Харитонова

к.фарм.н., ст. преподаватель,
кафедра биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии,
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения РФ (г. Красноярск)
E-mail: ekaterinav1201@gmail.com

Р.Я. Оловянная

к.б.н., доцент,
кафедра биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии,
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения РФ (г. Красноярск)
E-mail: Olovyannikova2010@yandex.ru

А.Б. Салмина

д.м.н., профессор,
кафедра биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии,
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения РФ (г. Красноярск)
E-mail: allasalmina@mail.ru

Экспрессия или модификация белков специфична для различных воздействий на организм. Интеграция протеомных методов (идентификация и количественное определение белков) в химико-токсикологический анализ (ХТА) представляется весьма перспективной. Представлен обзор современного состояния и перспектив применения методов протеомики в химико-токсикологическом анализе. Цель обзора: анализ возможности применения протеомных методов при проведении ХТА и формирование методологии принципиально нового направления диагностики – персонализированной аналитической токсикологии. Авторами предлагается новое направление в ХТА – персонализированная аналитическая токсикология.

Ключевые слова: биомаркеры, протеомика, токсикопроотеомика, персонализированная аналитическая токсикология, химико-токсикологический анализ.

Для цитирования: Кутяков В.А., Харитонова Е.В., Оловянная Р.Я., Салмина А.Б. Современное состояние и перспективы применения методов протеомики в химико-токсикологическом анализе (обзор). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 22(9): 24–29. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-09-04>

В настоящее время существуют некоторые сложности при обнаружении и количественном определении ксенобиотиков в объектах биологического происхождения при проведении химико-токсикологических (судебно-химических) исследований, которые обусловлены следующими факторами:

широкий диапазон токсикантов предполагает использование дорогостоящей аналитической аппаратуры для исследования разных групп веществ;

разнообразие биологических объектов требует применять широкий спектр методов выделения токсичных веществ из различных по составу матриц;

низкая концентрация токсикантов требует использования новейших аналитических технологий, обеспечивающих удовлетворительные результаты пре- и аналитического этапов исследования;

особенности метаболизма иногда затрудняют или делают невозможным обнаружение исходных соединений.

Кроме указанных факторов, на сегодняшний день отсутствует единая методология проведения химико-токсикологических (судебно-химических) исследований, что создает определенные проблемы в части внутри- и межлабораторной воспроизводимости результатов исследований.

Методы пробоподготовки, исследования, отбор биологического материала для химико-технологического анализа (ХТА) зависят от типа токсиканта. В то же время принципы доказательной медицины требуют унификации, стандартизации и единообразия при исследовании биологических объектов. Современная экспертная практика характеризуется особенностями, которые обуславливают внедрение высокотехнологичных методик: быстрая смена технологических платформ, появление принципиально новых объектов исследования, интеграция смежных отраслей науки, применение высокотехнологичных методов, широкий диапазон решаемых задач экспертных исследований.

Целью ХТА является идентификация и определение веществ, причинивших вред здоровью. В качестве альтернативы для идентификации токсиканта или его метаболита при ХТА возможно выявление биомаркеров, характеризующих специфичное действие вещества на организм. Исследования нарушений регуляции экспрессии генов представляются особенно перспективными.

Идентификация новых маркеров, специфичных для определенной патологии, – одна из важнейших целей медицины. Нативные соединения и их метаболиты можно обнаружить, как правило, в токсикогенной фазе отравления и практически не-

возможно – в соматогенной фазе. Белки сохраняются в клетках дольше, чем токсиканты, поэтому заключение о действии токсичного соединения с помощью протеомного анализа можно получить в отдаленный период. Учитывая специфичность связи с патологией, высокую чувствительность, селективность, возможность определения в соматогенной фазе отравлений, в качестве биомаркеров патологических состояний можно предложить различные белки и их количественное содержание. Совокупность индивидуальных белков образует систему, характеризующую индивидуальный объект, их одновременное изучение составляет сущность протеомного анализа (табл. 1).

Если рассматривать отравления как заболевания химической этиологии, то протеомика – наука, изучающая белковый состав биологических объектов, модификации и структурно-функциональные свойства белковых молекул, – является вполне пригодным инструментом для диагностики этих патологий [1].

Современные методы протеомики позволяют выявить и провести определение белков для характеристики клеточных и молекулярных механизмов заболеваний, в том числе злоупотребление наркотиками [2]. Изменения белков и межбелкового взаимодействия точно отражают биологические эффекты, такие как реакции на стресс или глобальные изменения тканей [3].

Ц е л ь р а б о т ы – анализ возможности применения протеомных методов при проведении ХТА и формирование методологии принципиально нового направления диагностики – персонализированной аналитической токсикологии.

Таблица 1. Направления и цели исследования в протеомике

	Цель исследования	Направление исследования
Б Е Л О К	Активность (ферменты, киназы)	Функциональная протеомика
	Подобие	Картирование протеома
	Количество	Протеомика белкового профайлинга
	Локализация, органеллы	Структура белка
	Функциональная модификация	Посттрансляционные модификации
	Комплексообразование, аффинность белка	Белок-белковые взаимодействия

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПРОТЕОМИКЕ

Стандартными методами, применяемыми при проведении протеомных исследований, являются двумерный электрофорез в полиакриламидном геле (2DGE), масс-спектрометрия (МС).

Техника МС по праву считается центральной в технологической платформе токсикопротеомики. Обладая чувствительностью (от 10^{-15} до 10^{-18} г), повышенной скоростью и свойством обеспечивать высокую способность сбора данных [4, 5], возможно-

стями исследования (мутации, экспрессия белков, метаболизм, фармакокинетические исследования, целевые биомаркеры, посттрансляционные модификации и т.п.), масс-спектрометрические методы обладают преимуществами перед другими (генетические, иммунные, проточная цитометрия) [6].

МЕТОДЫ ПРОБОПОДГОТОВКИ

В качестве современных методов пробоподготовки для идентификации белков предлагаются следующие: нагревание, применение ультразвуко-

вой энергии, высокого давления, инфракрасного и микроволнового излучения, переменного электрического поля и микрореакторов, а также их комбинаций.

Особенностью пробоподготовки при протеомном анализе можно считать наличие стандартных операционных процедур выделения белков из материала при исследовании на наличие любой группы токсикантов, что является значимым преимуществом над методами, применяемыми в настоящее время (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение методологического подхода к современному химико-токсикологическому анализу и персонализированной аналитической токсикологии

Современный рутинный ХТА				Персонализированная аналитическая токсикология			
Метод пробоподготовки	Токсиканты	Метод исследования	Объекты	Метод пробоподготовки	Токсиканты	Метод исследования	Объекты
Экстракция и сорбция полярным растворителем	Наркотические средства, психотропные вещества, пестициды	Хроматография, капиллярный электрофорез (КЭФ)	Кровь, моча, желчь, печень	Ферментативный гидролиз	Лекарственные и наркотические средства, психотропные вещества, пестициды	ВЭЖХ-МС/МС; комбинация с 2DGE	Кровь, моча
Минерализация	«Металлические» яды	Спектрометрия	Кровь, моча, желчь, печень		«Металлические» яды		
Диализ	Кислоты, щелочи, соли	Ионная хроматография, КЭФ, фотометрия, титрование	Желудок и проч.		Кислоты, щелочи, соли		
Перегонка с водяным паром	«Летучие» яды	Газовая хроматография (ГХ), ГХ-МС	Кровь, моча, желчь, печень		«Летучие» яды		
Не требующие специальной подготовки	Монооксид углерода	Спектрофотометрия, ГХ	Кровь, мышца		Монооксид углерода		

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Многочисленные публикации содержат сведения об использовании в качестве объектов исследования различные ткани, биологические жидкости: сыворотку (плазму), кровь, мочу [7], эпителий верхних дыхательных путей человека [8], культуру клеток [5].

Современным направлением в мировой практике становится создание биобанков объектов (кровь, моча, волосы, ногти и проч.) которые могут служить эталонами сравнения при последующих исследованиях [9].

Схема проведения протеомного исследования (методология) включает в себя следующие этапы: выделение (извлечение) белка из тканей;

- ферментативное разложение сложных белковых смесей;
- разделение белков методом гель-хроматографии;
- масс-спектрометрическое исследование;
- сравнение полученных результатов с различными базами данных;
- формирование отчета [10].

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТЕОМИКИ В ТОКСИКОЛОГИИ

Отдельной областью протеомики считается токсикопротеомика, интегрирующая три дисциплины: 1) традиционную токсикологию и патологию, 2) исследование экспрессии разных генов и

белков, 3) системную биологию. Новым направлением токсикопротеомики стало выявление экспрессии белков в ответ на действие различных токсичных соединений [11]. Токсикопротеомика решает вопросы на разных уровнях – от поиска первичных молекулярных мишеней токсикантов до дешифрирования молекулярных реакций клеток и тканей на действие токсикантов [12].

В некоторых исследованиях в качестве причины смерти была указана высокая доза наркотиков; однако передозировка может привести к инсульту, инфаркту или другим патологиям, вызвавшим смертельный исход. Соответственно, в протеомном профиле органов и тканей может быть больше изменений в связи с непосредственной причиной смерти и меньше – из-за влияния препарата на них [2], поэтому идентификация состава и изменений белков различных объектов позволит наиболее точно диагностировать причины причинения вреда здоровью или смерти.

Изменения белков являются отражением биологических эффектов, таких как ответ на стресс или глубокие изменения тканей. Исследование, проведенное В. Titz et al. (2014), позволило зафиксировать изменение экспрессии белков апоптоза, воспаления под действием амиодарона, ацетаминофена, циклоспорина А – в печени человека (*in vitro*) [3]. В аналогичных работах показано применение МС для идентификации 12000 сайтов ацетилирования лизина в культуре клеточной ткани человека под действием ацетилсалициловой кислоты [13].

Протеомика является связующим звеном между диагностикой и терапией, в интеграции они будут иметь важное значение для развития персонализированной медицины [14].

В статье R.D. Melania et al. показана незаменимость протеомных методов при исследовании белков, индуцированных токсином королевской кобры (*Ophiophagus hannah*), позволивших идентифицировать два гликопротеиновых комплекса яда [11].

В литературе приводятся материалы исследования гепатотоксичности пирролизидиновых алкалоидов из растения *Ligularia duciformis*, в результате которых выявлены некоторые белки, связанные с метаболизмом и участвующие в повреждении печени, включая антиоксидантные ферменты [15].

Установлена зависимость изменения протеома от некоторых токсикантов: одновременно с изменением концентрации свинца в жабрах рыб за-

фиксировано увеличение продуктов перекисного окисления, белкового гомеостаза в эндоплазматическом ретикулуме [16].

При исследовании крови потребителей наркотических средств выявлены изменения содержания аминокислот и белков в ответ на употребление МДМА (метилендиоксиметамфетамин) [17].

БУДУЩЕЕ ПРОТЕОМИКИ В СИСТЕМНОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Методы спектromетрии быстро развиваются в сторону более высокой чувствительности, пропускной способности, значительного охвата и высокоточной количественной оценки и, таким образом, будут представлять собой центральный компонент будущих интегративных систем подхода к проведению химико-токсикологического анализа [18].

Масс-спектрометрическое измерение становится все более популярным, E. van Vliet (департамент патологии медицинского центра университета Амстердама) особо подчеркнул необходимость дальнейшего развития вычислительных средств анализа для обработки токсикопротеомных данных [19].

При использовании модельных систем ключевой вопрос состоит в том, как измеренные молекулярные эффекты перенести от моделей животных на человека [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный анализ данных ХТА позволяет выявить биологические пути воздействия токсикантов и дальше развить прогностические математические модели токсических процессов [21].

Протеомные методы являются источниками информации, позволяющими установить причинно-следственную связь между действием разных токсикантов и экспрессией специфичных им белков, проводить идентификацию и количественное определение белков – биомаркеров эффекта токсикантов, в том числе в отдаленный период, что позволяет рассматривать их как перспективный инструмент для проведения химико-токсикологических исследований. При использовании экспериментальных данных в практических исследованиях необходимо учитывать две концепции, связанные с применением протеомики: наличие универсальных спектральных библиотек и оцифрованных биобанков [22].

Решение новых сложных задач при проведении химико-токсикологических исследований не-

разрывно связано с внедрением высокотехнологичных методов, прогнозированием и созданием математических моделей острых и хронических отравлений. Использование протеомных методов при проведении ХТА ведет к созданию принципиально нового направления – персонализированной аналитической токсикологии.

Следует признать, что протеомные методы не лишены некоторых недостатков или ограничений: относительность результатов исследования гнило-лостно измененных объектов; высокая стоимость основных средств измерений (гибридные масс-спектрометры высокого разрешения) – субъективный недостаток; ограниченность баз данных конкретного производителя программного обеспечения; возможность не обнаружения белков при их низкой концентрации; неизвестный уровень ложнопозитивных и ложнонегативных результатов.

Вместе с тем использование протеомных методов при проведении ХТА позволит обеспечить следующие преимущества (см. табл. 2):

унификацию при отборе объектов, использовании аналитического оборудования, реактивов, проведении пробоподготовки;

возможность исследования фиксированного материала;

минимальное количество пробы для проведения одного исследования;

возможность проведения ретроспективного анализа;

идентификацию токсикантов с коротким периодом полувыведения и низким уровнем экскреции [23];

целенаправленное исследование органов-мишеней токсикантов;

возможность идентификации действия токсинов животных;

минимальное воздействие на окружающую среду;

автоматизацию пре-, пост-, аналитических операций;

возможность создания математических моделей отравлений [3].

Кроме прочего, внедрение методов персонализированной аналитической токсикологии в практическую деятельность медицинских организаций позволит реализовать элементы концепции «4 П» в медицине (предикативность – предсказательность, превентивность – профилактика, персонализация – индивидуальный подход, партисипация – участие пациента).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демидов Е.А., Пельтек С.Е. Протеомика // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2014. Т. 18. № 1. С. 166–174 (Demidov E.A., Pel'tek S.E. Proteomika // Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii. 2014. T. 18. № 1. S. 166–174).
2. Kobeissy F., Mouhieddine T. H., Nokkar A., Itanid M., Mouhieddine M., Zhanga Z., Zhuf R., Golda M. S., Wanga K. K., Mechref Y. Recent updates on drug abuse analyzed by neuroproteomics studies: Cocaine, Methamphetamine and MDMA // *Translational Proteomics*. 2014; 3: 331–352.
3. Titz B., Elamin A., Martin F., Schneider T., Dijon S., Ivanov N. V., Hoeng J., Peitsch M. Proteomics for systems toxicology // *Biotechnology Journal*. 2014; 11(18): 73–90.
4. Sajic T., Yansheng L., Aebersold R. Using data-independent, high-resolution mass spectrometry in protein biomarker research: Perspectives and clinical applications // *Proteomics Clin. Appl.* 2015; 9: 307–321.
5. Shi T., Song E., Nie S., Rodland K.D., Liu T., Qian W.-J., Smith R.D. Advances in targeted proteomics and applications to biomedical research // *Proteomics*. 2016; 16(15-16): 2160–2180.
6. Duarte T.T., Spencer C.T. Personalized Proteomics: The Future of Precision Medicine // *Proteomes*. 2016; 4(4): 29.
7. Bastos P., Trindade F., Ferreira R. L.-M. A., Falcão-Pires I., Manadas B., Daniel-da-Silva A.L., Vitorino R. EDTA-functionalized magnetic nanoparticles: A suitable platform for the analysis of low abundance urinary proteins // *Talanta*. 2017; 170: 81–88.
8. Blackburn K., Bustamante-Marin X., Yin W., Goshe M.B., Ostrowski L.E. Quantitative Proteomic Analysis of Human Airway Cilia Identifies Previously Uncharacterized Proteins of High Abundance // *Journal of Proteome Research*. 2017; 16(4): 1579–1592.
9. Malm J., Fehniger T. E., Danmyr P., Végvári A., Welinder C., Lindberg H., Appelqvist R., Sjödin K., Wieslander E., Laurell T., Hober S., Berven F.S., Fenyő D., Wang X., Andrén P. E., Edula G., Carlsohn E., Fuentes M., Nilsson C. L., Dahlbäck M., Rezeli M., Erlinge D., Marko-Varga G. Developments in biobanking workflow standardization providing sample integrity and stability // *Journal of Proteomics*. 2013; 16(95): 38–45.
10. Baker E.S., Liu T., Petyuk V.A., Burnum-Johnson K.E., Ibrahim Y.M. Mass spectrometry for translational proteomics: progress and clinical implications // *Genome Medicine*. 2012; 4: 63–74.
11. Melania R.D., Skinner O.S., Fornelli L., Domont G.B., Compton P.D., Kelleher N.L. Mapping proteoforms and protein complexes from king cobra venom using both denaturing and native top-down proteomics // *Molecular & Cellular Proteomics*. 2016; 15(7): 2423–2434.
12. Rabilloud T., Lescuyer P. Proteomics in mechanistic toxicology: history, concepts, achievements, caveats, and potential // *Proteomics*. 2015; 15(5-6): 1051–1074.
13. Tatham M.H., Cole C., Scullion P., Wilkie R., Westwood N.J., Stark L.A., Hay R.T. A Proteomic Approach to Analyze the Aspirin-mediated Lysine Acetylome // *Mol. Cel. Proteomics*. 2017; 16(2): 310–326.
14. Jain K.K. Role of Proteomics in the Development of Personalized Medicine // *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2016; 11(102): 41–52.
15. Wang Z.Y., Kang H., Ji L.L., Yang Y.Q., Liu T.Y., Cao Z.W., Morahan G., Wang Z.T. Proteomic characterization of the possible molecular targets of pyrrolizidine alkaloid isoline-induced hepatotoxicity // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2012; 34: 608–617.
16. Piechnik C.A., Höckner M., de Souza M.R., Donatti L., Tomaneck L. Time course of lead induced proteomic changes in gill of the Antarctic limpet *Nacella Concinna* (Gastropoda: Patellidae) // *Journal of Proteomics*. 2017. 151: 145–161.
17. Nielsen K.L., Telving R., Andreassen M.F., Hasselström J.B., Johannsen M.A. Metabolomics Study of Retrospective Forensic Data from Whole Blood Samples of Humans Exposed

- to 3,4-Methylenedioxymethamphetamine: A New Approach for Identifying Drug Metabolites and Changes in Metabolism Related to Drug Consumption // *Journal of Proteome Research*. 2016; 15(2): 619–627.
18. Hood L.E., Omenn G.S., Moritz R.L., Aebersold R., Yamamoto K.R., Amos M., Hunter-Cevera J., Locascio L. New and improved proteomics technologies for understanding complex biological systems: Addressing a grand challenge in the life sciences // *Proteomics*. 2012; 12: 2773–2783.
 19. van Vliet E. Current Standing and Future Prospects for the Technologies Proposed to Transform Toxicity Testing in the 21st Century // *ALTEX*. 2011; 28(1): 17–44.
 20. Black M.B., Budinsky R.A., Dombkowski A., Cukovic D., LeCluyse E.L., Ferguson S.S., Thomas R.S., Rowlands J.C. Cross-species comparisons of transcriptomic alterations in human and rat primary hepatocytes exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin // *Toxicological Sciences*. 2012; 127(1): 199–215.
 21. Sturla S.J., Boobis A. R., FitzGerald R.E., Hoeng J., Kavlock R.J., Schirmer K., Whelan M., Wilks M.F., Peitsch M.C. Systems toxicology: from basic research to risk assessment // *Chemical Research in Toxicology*. 2014; 27: 314–329.
 22. Anjo S. I., Santa C., Manadas B. SWATH-MS as a tool for biomarker discovery-from basic research to clinical applications // *Proteomics*. 2017; 17(3-4): 1600278.
 23. van den Broek I., Blokland M., Nessen M. A., Sterk S. Current trends in mass spectrometry of peptides and proteins: Application to veterinary and sports-doping control // *Mass Spectrom. Rev.* 2015; 34: 571–594.

Поступила 26 апреля 2019 г.

THE CURRENT STATE AND PROSPECTS OF USING PROTEOMICS METHODS IN CHEMICAL-TOXICOLOGICAL ANALYSIS (REVIEW)

© Authors, 2019

V.A. Kutyaov

Ph.D. (Biol.), Associate Professor,
Department of Biological Chemistry with a Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnoyarsk)
E-mail: victor-koutjakov@yandex.ru

E.V. Kharitonova

Ph.D. (Pharm.), Senior Lecturer,
Department of Biological Chemistry with a Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnoyarsk)
E-mail: ekaterinav1201@gmail.com

R.Ya. Olovyannikova

Ph.D. (Biol.), Associate Professor,
Department of Biological Chemistry with a Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnoyarsk)
E-mail: Olovyannikova2010@yandex.ru

A.B. Salmina

Dr.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Biological Chemistry with a Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnoyarsk)
E-mail: allasalmina@mail.ru

Purpose. The authors analyzed the current state and the possibility of using proteomic methods during chemical-toxicological studies.

The factors that impede the detection, identification and determination of toxicants in complex biological matrices are indicated. At the same time, the peculiarities of modern expert practice, which determine the introduction of high-tech techniques that differ from those currently used, are noted.

The possibility of using dysregulation of gene expression as an alternative method of identifying substances that are harmful to health is considered. As a diagnostic method for diseases of chemical etiology (including substance abuse), it is possible to apply the methods of proteomics.

The article provides a comparative description of sample preparation methods, analysis, their advantages and possible disadvantages. The conclusion is made about the need to create biobanks of objects that can serve as benchmarks for comparison in subsequent studies. Emphasis is placed on the need to improve computational analysis tools for processing toxicoproteome data, the creation of mathematical models of poisoning, along with the development of analytical methods.

Taking into account the peculiarities of the chemical-toxicological analysis, the authors proposed a scheme (methodology) of a proteomic study of a limited list of objects (blood, urine).

Conclusion. Based on the analysis of literature data, the authors of the article propose a new promising tool for carrying out chemical-toxicological studies, which has undoubted advantages - personalized analytical toxicology.

Key words: biomarkers, proteomics, toxicoproteomics, personalized analytical toxicology, chemical-toxicological analysis.

For citation: Kutyaov V.A., Kharitonova E.V., Olovyannikova R.Ya., Salmina A.B. The current state and prospects of using proteomics methods in chemical-toxicological analysis (review). *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2019;22(9):24–29. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-09-04>