

# ЭКСПОСОМ И ХИМИКИ

Б. Л. Мильман, д. х. н.<sup>1,2</sup>, И. К. Журкович, к. х. н.<sup>1</sup>

УДК 504 | ВАК 1.4.2.

Статья представляет собой краткий обзор экспосомики – современной области биомедицинских и химико-аналитических исследований, связанных с изучением суммы различных внешних воздействий на организм человека в течение длительного периода времени. Рассмотрены сложная структура и компоненты экспосома. Выделены внешний и внутренний экспосомы и их химические составляющие, в том числе экзогенные соединения, продукты их биотрансформации и эндогенные метаболиты. Отмечено, что развитие экспосомики в ее химических аспектах неразрывно связано с применением методов нецелевого химического анализа, включающих различные варианты хроматографии и масс-спектрометрии. Охарактеризовано развитие информатики, которое привело к появлению многочисленных баз данных, отражающих связи между различными химическими соединениями и теми или иными заболеваниями. Сформулированы задачи экспосомных исследований, которые проводят или должны проводить химики-аналитики.

**Ключевые слова:** экспосом, биомаркеры, хроматография, масс-спектрометрия, базы данных, химическая безопасность

Современные науки о жизни включают разделы, называемые -омиками: геномику, транскриптомику, протеомику, метаболомику и др. (см. [1]). Каждая из -омик включает изучение соответствующего -ома; например, геномика охватывает исследования генома – всей совокупности наследственных признаков, генов. В начале 21 века появилось еще одно родственное понятие – экспосом [2]. Совокупность научных областей, в рамках которых проводятся исследования экспосома (экспосомов), называют экспосомикой. В настоящей публикации эта новая область знаний будет охарактеризована в виде короткого обзора, основное содержание которого связано с химическими компонентами экспосома. Многие из них оказываются опасными химическими соединениями, несущими угрозу здоровью человека, или продуктами превращений таких соединений. В статье перечислены задачи, которые предстоит решать химикам-аналитикам в их работах, составляющих по определению центральную часть экспосомики: выявление разнообразных соединений, представляющих собой биомаркеры воз-

действия внешней среды и биомаркеры соответствующих заболеваний.

## Экспосомика и экспосом

В соответствии с современной терминологией, экспосом может быть определен как мера всех воздействий (exposure) на человека в течение жизни и мера того, как эти воздействия связаны со здоровьем [3]. Эти воздействия дополняют роль генетических факторов (соответствующие заболевания определяют приблизительно 10% смертей [4]) в формировании фенотипа (т. е. суммы признаков и характеристик индивида). Воздействия по своей природе очень разнообразны (рис. 1 и 2).

В той степени, в которой справедливо приведенное выше определение экспосома, основное в экспосомике – определение меры воздействий, то есть соответствующие измерения. Многие факторы окружающей среды (социально-экономические факторы внешнего экспосома, см. рис. 2), однако, с трудом поддаются точному истолкованию и измерению. Важно, что это не относится к химическим соединениям в составе объектов окружающей среды, контактирующей с человеком (воздух, вода, почва), и продуктов питания, в том числе напитков. Эти объекты

<sup>1</sup> ФГБУ НКЦТ им. С. Н. Голикова ФМБА России.

<sup>2</sup> bormilman@yandex.ru.



**Рис. 1.** К исходному понятию экспозомы, введенному в работах Уайлда (Wild) [2]. Постулируется, что экспозом включает каждое воздействие, которому подвергается индивидуум от зачатия до смерти

относятся к внешнему экспозому. Их «текущий» химический состав может быть определен как в качественном (идентификация), так и количественном (измерение концентрации) отношении, но сделать это в рамках всего жизненного периода в настоящее время очень трудно.

Химические измерения особенно важны в отношении внутреннего экспозома [4–6]. Он включает соединения, попадающие из окружающей среды (экзогенные вещества), их метаболиты и эндогенные соединения естественного происхождения – продукты собственного метаболизма человека. Часть метаболитов является биомаркерами воздействия окружающей среды (биомаркерами отклика, воздействия) и биомаркерами заболеваний. Составная часть внутреннего экспозома – эндогенные соединения, появляющиеся, в том числе, в результате окислительного стресса, воспалительных процессов, инфекций и др. Существенно, что уровни эндогенных компонентов могут меняться в зависимости от экзогенных воздействий. Таким образом, внутренний экспозом имеет весьма сложную химическую природу – как следствие не только значительного разнообразия химических соединений [7], но и различий в источниках их появления. То или иное

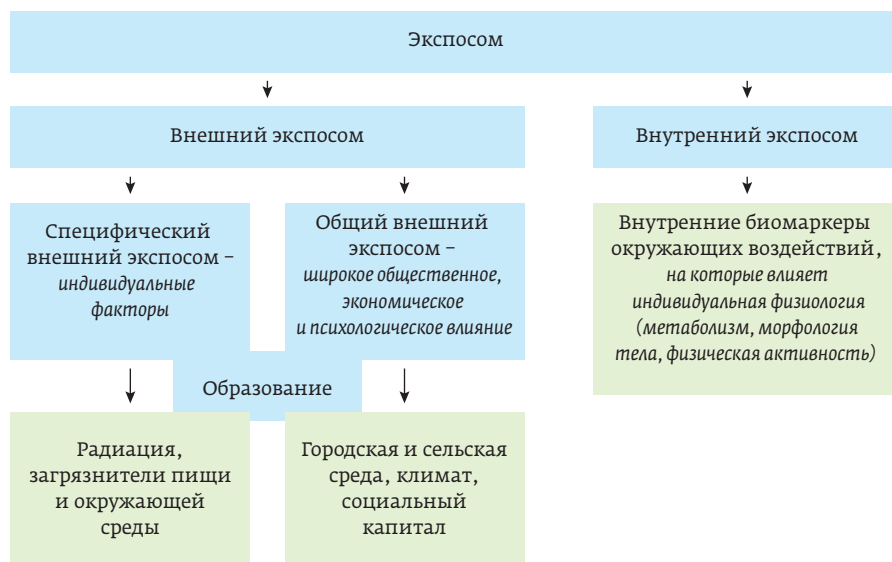
прояснение этой картины достигается использованием методов химического анализа и их вариацией.

Отмечают [8], что в Северной Америке и Европе постоянно проводят мониторинг биологических проб, связанный с определением (причем не одно-временным) лишь ~300 химических соединений. Это означает, что сейчас широкие исследования в области экспозомики только начинаются, и кумулятивные эффекты химического экспозома еще не изучены.

### Токсикологические, химико-аналитические и информационные аспекты

Многие исследователи отмечают взаимосвязь экспозомики и токсикологии [9, 10]. Эта связь, в частности, проявляется в том, что многие загрязнения окружающей среды представляют собой токсичные соединения с соответствующим влиянием на здоровье человека. Появился термин «токсичный экспозом» [11]. Замечают, что в токсикологии принято изучать молекулярный механизм появления отравлений, что разумно переносить на исследования в области экспозомики.

Учитывая тот факт, что многие новые или малоизученные соединения, полученные путем синтеза или выделенные из природных источников, представляют опасность для здоровья (могут быть



**Рис. 2.** Различные компоненты экспозома, рассматриваемые по мере развития концепции экспозомики [4]

Таблица 1. Характеристика БД в области экспосомики

№	Название	Год*, ссылка	Количество соеди- нений	Описание БД
1	Toxin and Toxin Target Database (ТЗДВ) 2.0	2015 [11]	3 678 (токсины)	Характеристика «токсичного экспосома»: сведения о токсичных соединениях, включая мишени действия
2	Blood Exposome Database	2019 [16]	65 957	Сведения об экспосоме крови из основных медицинских и химических БД и соответствующие литературные ссылки
3	CECscreen	2020 [17]	69 526 (в т. ч. метаболиты)	Характеристики токсичных и потенциально токсичных соединений и их метаболитов
4	Exposome-Explorer 3.0	2021 [18]	1 212 (биомаркеры)	Химические соединения: биомаркеры, метаболиты микробиоты и компонентов пищи. Связи с появлением рака и другие корреляции (рис. 3)
5	Chemical Correlation Database (CCDB)	2022 [19]	Сотни	Связь между химическими соединениями, отражающая их взаимопревращения или одновременное присутствие метаболитов в биообразцах

\* Год создания или последнего обновления БД.

токсичными), экспосоме можно даже рассматривать как расширенную и модифицированную токсикологию. В любом случае деятельность по обеспечению химической безопасности, например «прогнозирование, выявление, анализ, оценка химических рисков» и «обеспечение государственной регистрации <...> потенциально опасных химических веществ» [12], относится к задачам как токсикологии, так и экспосомики.

Это предполагает, что химические аспекты экспосомики требуют дальнейшего эффективного

развития. Предложены соответствующие химико-аналитические стратегии [13, 14]. Последние включают первоначально идентификацию биомаркеров и их определение методами хроматографии – масс-спектрометрии, часто на пределе чувствительности этих методов. Применение методологии нецелевого анализа [7, 15] представляется обязательным.

Один из результатов исследований в области экспосомики – создание баз данных (БД), содержащих информацию о биомаркерах, которые связаны с факторами влияния окружающей среды и соответствующим воздействием на здоровье человека.

Краткая характеристика таких БД дана в табл. 1. Их можно использовать в дополнение к экспериментальным исследованиям химиков, обнаруживающим те или иные химические соединения в объектах окружающей среды и разнообразных биологических образцах. Сведения, помещенные в эти БД (см. например рис. 3), способствуют правильной идентификации аналитов, оценке вероятности их присутствия в биообразцах, поиску путей их метаболизма и достижению других целей экспосомных исследований. В таких работах можно использовать и общехимические БД, хотя содержащаяся в них информация может быть избыточной (включать соединения, не относящиеся к экспосоме, см. [17]).

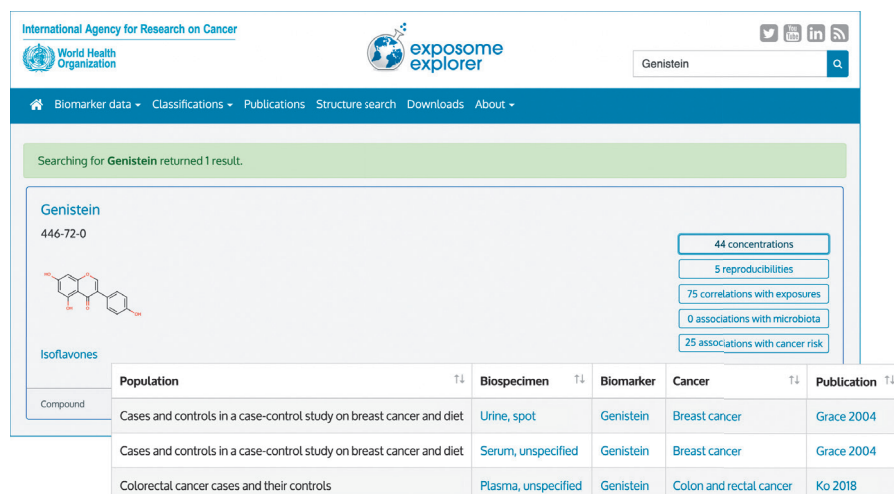


Рис. 3. Часть справки о генистеине [18] – органическом соединении растительного происхождения. Показана его структурная формула и статистика соответствующих экспосомных данных. Отмечены связи генистеина как биомаркера с образцами, подвергаемыми анализу, и его влияние на раковые заболевания

## Выводы

В качестве выводов сформулируем задачи, которые целесообразно решать химикам-аналитикам и другим специалистам в рамках экспосомных исследований, направленных, в конечном счете, на обеспечение химической безопасности и повышение эффективности здравоохранения.

1. Внедрение и/или усовершенствование аналитических методов с целью обнаружения, идентификации и определения широкого круга метаболитов/биомаркеров, относящихся к внутреннему экспосому.

2. Развитие информационной базы (библиотеки масс-спектров; сводки параметров хроматографического удерживания; программы, реализующие предсказание этих характеристик и др.), необходимой для надежной идентификации компонентов экспосома.

3. Широкое использование баз данных, содержащих биомедицинскую информацию, для генерации гипотез, связывающих те или иные заболевания или физиологические состояния с присутствием в организме обнаруженных химических соединений.

## Литература

1. **Заикин В.Г., Борисов Р.С.** Масс-спектрометрия как важнейшая аналитическая основа ряда омических наук. *Масс-спектрометрия*. 2021; 18(1):4-31.
2. **Wild C.P.** The exposome: from concept to utility. *Int. J. Epidemiol.* 2012; 41(1):24-32.
3. Exposome and Exposomics. URL: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/exposome/default.html>.
4. **Zhang H., Hu H., Diller M., Hogan W.R., Prosperi M., Guo Y., et al.** Semantic standards of external exposome data. *Environ. Res.* 2021; 197:111185.
5. **Rappaport S.M.** Biomarkers intersect with the exposome. *Biomarkers.* 2012; 17(6):483-489.
6. **Vermeulen R., Schymanski E.L., Barabási A.L., Miller G.W.** The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science.* 2020; 367(6476):392-396.
7. **Milman B.L., Zhurkovich I.K.** The chemical space for non-target analysis. *Trends Anal. Chem.* 2017; 97:179-187.
8. **Zhang P., Carlsten C., Chaleckis R., Hanhineva K., Huang M., Isobe T., et al.** Defining the scope of exposome studies and research needs from a multidisciplinary perspective. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 2021; 8(10):839-852.
9. **Bolon B., Haschek W.M.** The Exposome in toxicologic pathology. *Toxicol. Pathol.* 2020; 48(6):718-720.
10. **Barouki R., Audouze K., Becker C., Blaha L., Coumoul X., Karakitsios S., et al.** The exposome and toxicology: a win-win collaboration. *Toxicol. Sci.* 2022; 186(1):1-11.
11. **Wishart D., Arndt D., Pon A., Sajed T., Guo A.C., Djoumbou Y., et al.** T3DB: the toxic exposome database. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43(D1):D928-D934.
12. О химической безопасности в Российской Федерации: проект Федерального закона. URL: <https://www.profiz.ru/upl/2021/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82%20%D0%9D%D0%9F%D0%90.pdf>.
13. **Vitale C.M., Price E.J., Miller G.W., David A., Antignac J.P., Barouki R., et al.** Analytical strategies for chemical exposomics: exploring limits and feasibility. *Exposome.* 2021; 1(1): osab003.
14. **Flasch M., Koellensperger G., Warth B.** Comparing the sensitivity of low- and high-resolution mass spectrometry for xenobiotic trace analysis: An exposome-type case study. 2022. URL: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/6287303a87d01f083beb903a>.
15. **Мильман Б.Л., Журкович И.К.** Современная практика нецелевого химического анализа. *Ж. аналит. хим.* 2022; 77(5):412-426.
16. **Barupal D.K., Fiehn O.** Generating the blood exposome database using a comprehensive text mining and database fusion approach. *Environ. Health Perspect.* 2019; 127(9):097008.
17. **Meijer J., Lamoree M., Hamers T., Antignac J.-P., Hutinet S., Debrauwer L., et al.** An annotation database for chemicals of emerging concern in exposome research. *Environ. Int.* 2021; 152:106511.
18. **Neveu V., Moussy A., Rouaix H., Wedekind R., Pon A., Knox C., et al.** Exposome-Explorer: a manually-curated database on biomarkers of exposure to dietary and environmental factors. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45(Database issue):D979-D984.
19. **Barupal D.K., Mahajan P., Fakouri-Baygi S., Wright R.O., Arora M., Teitelbaum S.L.** CCDB: A database for exploring inter-chemical correlations in metabolomics and exposomics datasets. *Environ. Int.* 2022; 164:107240.

## References

1. **Zaikin V.G., Borisov R.S.** Mass spectrometry as the most important analytical basis of a number of omics sciences. *Mass-Spectrometry.* 2021; 18(1):4-31.
2. **Wild C.P.** The exposome: from concept to utility. *Int. J. Epidemiol.* 2012; 41(1):24-32.
3. Exposome and Exposomics. URL: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/exposome/default.html>.
4. **Zhang H., Hu H., Diller M., Hogan W.R., Prosperi M., Guo Y., et al.** Semantic standards of external exposome data. *Environ. Res.* 2021; 197:111185.
5. **Rappaport S.M.** Biomarkers intersect with the exposome. *Biomarkers.* 2012; 17(6):483-489.
6. **Vermeulen R., Schymanski E.L., Barabási A.L., Miller G.W.** The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science.* 2020; 367(6476):392-396.
7. **Milman B.L., Zhurkovich I.K.** The chemical space for non-target analysis. *Trends Anal. Chem.* 2017; 97:179-187.
8. **Zhang P., Carlsten C., Chaleckis R., Hanhineva K., Huang M., Isobe T., et al.** Defining the scope of exposome studies and research needs from a multidisciplinary perspective. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 2021; 8(10):839-852.
9. **Bolon B., Haschek W.M.** The Exposome in toxicologic pathology. *Toxicol. Pathol.* 2020; 48(6):718-720.
10. **Barouki R., Audouze K., Becker C., Blaha L., Coumoul X., Karakitsios S., et al.** The exposome and toxicology: a win-win collaboration. *Toxicol. Sci.* 2022; 186(1):1-11.
11. **Wishart D., Arndt D., Pon A., Sajed T., Guo A.C., Djoumbou Y., et al.** T3DB: the toxic exposome database. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43(D1):D928-D934.
12. On Chemical Safety in the Russian Federation: Draft Federal Law. URL: <https://www.profiz.ru/upl/2021/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82%20%D0%9D%D0%9F%D0%90.pdf>.
13. **Vitale C.M., Price E.J., Miller G.W., David A., Antignac J.P., Barouki R., et al.** Analytical strategies for chemical exposomics: exploring limits and feasibility. *Exposome.* 2021; 1(1): osab003.
14. **Flasch M., Koellensperger G., Warth B.** Comparing the sensitivity of low- and high-resolution mass spectrometry for xenobiotic trace analysis: An exposome-type case study. 2022. URL: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/6287303a87d01f083beb903a>.
15. **Milman B.L., Zhurkovich I.K.** Present-day practice of non-target chemical analysis. *J. Anal. Chem.* 2022; 77(5): 537-549.
16. **Barupal D.K., Fiehn O.** Generating the blood exposome database using a comprehensive text mining and database fusion approach. *Environ. Health Perspect.* 2019; 127(9):097008.
17. **Meijer J., Lamoree M., Hamers T., Antignac J.-P., Hutinet S., Debrauwer L., et al.** An annotation database for chemicals of emerging concern in exposome research. *Environ. Int.* 2021; 152:106511.
18. **Neveu V., Moussy A., Rouaix H., Wedekind R., Pon A., Knox C., et al.** Exposome-Explorer: a manually-curated database on biomarkers of exposure to dietary and environmental factors. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45(Database issue):D979-D984.
19. **Barupal D.K., Mahajan P., Fakouri-Baygi S., Wright R.O., Arora M., Teitelbaum S.L.** CCDB: A database for exploring inter-chemical correlations in metabolomics and exposomics datasets. *Environ. Int.* 2022; 164:107240.

Статья поступила в редакцию 25.12.2022

Принята к публикации 14.01.2023