

Орлова О.И.¹, Уколов А.И.^{1,2}, Радилов А.С.¹

Применение методов метаболомики в качестве инструмента оценки профессионального риска (обзор литературы)

¹ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, г. пос. Кузьмоловский, Российская Федерация;²ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова», ФМБФ России, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Внедрение омиксных технологий в различные области медицины в последние годы ускоряется и является чрезвычайно актуальным для промышленной медицины. Определение биомаркеров, позволяющих выявить предикторы патологии, а также индивидуальную чувствительность к вредным условиям труда способствует снижению профессиональных рисков здоровью персонала.

В статье проанализированы 84 литературных источника, посвящённых проблематике биомониторинга в контексте применения методов метаболомики в области промышленной медицины.

На основании анализа как зарубежных, так и отечественных литературных источников, включая статьи в научно-исследовательских журналах, монографии, методические указания, собраны и проанализированы данные о применении методов метаболомики в медицине. Выявлена перспективность данного направления. Рассмотрены существующие достоинства и ограничения метаболомики в области гигиены труда.

Применение методов метаболомики открывает широкие перспективы в области персонализированной медицины. Мониторинг метаболитических показателей работников, занятых во вредных производствах, вносит существенный вклад в обеспечение безопасности работ и позволяет выявить преморбидные состояния, тем самым снижая вероятность осложнений в течение заболевания.

Ключевые слова: биомониторинг; метаболомика; метаболит; медицина; гигиена; токсикология

Для цитирования: Орлова О.И., Уколов А.И., Радилов А.С. Применение методов метаболомики в качестве инструмента оценки профессионального риска. Обзор литературы. *Токсикологический вестник*. 2025; 33(5): 337–346. <https://elibrary.ru/wsenku> <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-5-337-346>

Для корреспонденции: Орлова Ольга Игоревна, e-mail: orlolga@yandex.ru

Участие авторов: Орлова О.И. – сбор литературных данных, написание теста, редактирование; Уколов А.И., Радилов А.С. – редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Поступила в редакцию: 14 августа 2025 / Поступила после исправления: 09 сентября 2025/ Принята в печать: 02 октября 2025 / Опубликовано: 19 ноября 2025

Olga I. Orlova¹, Anton I. Ukolov^{1,2}, Andrey S. Radilov¹

Application of metabolomics methods as an occupational risk assessment tool (literature review)

¹Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Leningrad region, Kuzmolovsky urban settlement, 188663, Russian Federation;²Federal State-Financed Institution Golikov Scientific Research Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, 192019, Russian Federation

ABSTRACT

The implementation of omix technologies in various fields of medicine has been accelerating in recent years and is extremely relevant for industrial medicine. The identification of biomarkers that identify predictors of pathology, as well as individual sensitivity to harmful working conditions, helps reduce occupational health risks.

The article analyzes 84 literary sources devoted to the problems of biomonitoring in the context of the application of methods of metabolomics in the field of industrial medicine.

Based on the analysis of data from both foreign and domestic literary sources, including articles in research journals, monographs, and guidelines, data on the use of metabolomics methods in medicine have been collected and analyzed. The prospects of this direction are revealed. The existing advantages and limitations of metabolomics in the field of occupational health are considered.

The use of metabolomics methods opens up broad prospects in the field of personalized medicine. Monitoring the metabolic parameters of workers engaged in harmful industries makes a significant contribution to ensuring the safety of work and makes it possible to identify premorbid conditions, thereby reducing the likelihood of complications during the course of the disease.

Keywords: *biomonitoring; metabolomic; metabolites; medicine; hygiene; toxicology*

For citation: Orlova O.I., Ukolov A.I., Radilov A.S. Literature review. Application of metabolomics methods as an occupational risk assessment tool (literature review). *Toksikologicheskii vestnik / Toxicological Review*. 2025; 33(5): 337–346. <https://elibrary.ru/wsenku> <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-5-337-346>

For correspondence: Orlova O.I., e-mail: orlola@yandex.ru

Authors' contribution: Orlova O.I. – collecting literary data, writing a test, editing; Ukolov A.I., Radilov A.S. – editing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Conflict of interests. The author declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: August 14, 2025 / Revised: September 09, 2025 / Accepted: October 2, 2025 / Published: November 19, 2025

Метабономика известна как наука, направленная на выявление и количественное измерение совокупностей низкомолекулярных метаболитов, которые являются субстратами и продуктами почти всех биохимических реакций, протекающих в организме [1]. В её задачи входит анализ и интерпретация метаболических данных, выражающих многопараметрическую метаболическую реакцию живых систем на генетическую модификацию, патофизиологические стимулы, а также воздействие окружающей среды. Использование неизбирательного подхода позволяет получить «метаболический отпечаток» клетки, ткани и, вероятно, организма в целом [2]. Определение набора низкомолекулярных метаболитов, выделяемых из биологических жидкостей (метаболическое профилирование), позволяет выявить взаимосвязи между генотипом, окружающей средой и фенотипом, что даёт возможность использовать их в качестве биомаркеров для клинической диагностики, прогноза и классификации заболеваний и состояний человека [3], а также выявить лежащие в основе заболевания патофизиологические нарушения [4].

Совокупность биологически активных низкомолекулярных метаболитов, включая нуклеотиды, аминокислоты, жирные кислоты, липиды, экзогенные вещества и др., может быть использована в качестве биомаркеров раннего прогнозирования и диагностики заболеваний, выбора стратегии терапии [5, 6]. Таким образом, метаболом можно рассматривать как совокупность информации, поступающей из окружающей среды, данных, определяемых геномом, и результата их

взаимодействия. Эндогенные метаболиты могут предоставить уникальную информацию о механизмах метаболизма и терапевтических мишенях заболеваний, индивидуальном метаболическом фенотипе [3].

Концентрации метаболитов в значительной степени отражают синергетический эффект воздействия на организм множества риск-факторов окружающей среды, в том числе влияние микробиома (совокупности бактерий, находящихся в желудочно-кишечном тракте и на кожных покровах), окислительного стресса и воспалительных процессов, климата, химических веществ, патогенов, питания, фармацевтических препаратов и т. д. Совокупность этих воздействий в течение жизни организма оказывает влияние на формирование фенотипа [3].

Было отмечено [7, 8], что использование метаболитов в качестве биомаркеров повышает специфичность и точность диагностики заболеваний, мониторинга состояния здоровья, прогнозирования риска осложнений и т. д. Обнаружение и идентификация низкомолекулярных метаболитов или изменений метаболических путей полезно для понимания патофизиологии заболеваний и помогает определить терапевтические мишени [9, 10]. В частности, описано применение метабономики в патофизиологии и прогнозировании вероятности онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний [11], остеоартрита, анорексии [12].

Интерес к изучению заболеваний на молекулярном уровне с целью персонализации терапии растёт во многих областях медицины, поскольку

метаболические изменения происходят гораздо раньше, чем проявляются клинические признаки патологии, обеспечивая функцию превентивной диагностики.

Перспектива применения метаболомики в системе оценки профессионального риска. Раннее выявление повышенного профессионального химического риска среди персонала химических объектов и оценка индивидуальной устойчивости к химическому фактору, характерному для конкретных условий труда персонала, являются важными компонентами в системе медико-гигиенического мониторинга и профилактики профессиональных заболеваний, обусловленных действием химических компонентов на предприятии. Несмотря на то, что воздействие вредных веществ или факторов, связанных с работой во вредных условиях труда, и увеличение количества профессиональных заболеваний находятся в прямой зависимости, общая реакция человека часто представляет собой комбинацию аспектов, что затрудняет определение механизмов и факторов риска, лежащих в основе взаимосвязи между воздействием и заболеванием. Вместе с тем своевременная и правильная оценка профессионального риска позволяет определить как неотложные, так и долгосрочные мероприятия по предупреждению и устранению воздействия вредных производственных факторов на здоровье персонала.

В настоящий момент биомониторинг играет ключевую роль в медицине труда при оценке рисков для здоровья, связанных с воздействием вредных веществ на рабочем месте, а также в управлении ими [13,14], поскольку учитывает все аспекты воздействия вредных факторов и пути поступления вещества, что позволяет эффективно осуществлять наблюдение за состоянием здоровья персонала [15]. Проводимые мероприятия включают измерение содержания набора биомаркеров в биологических образцах (кровь, моча, волосы и т. д.) персонала в ходе проведения медицинских осмотров перед сменами и после смен.

Набор контролируемых биомаркеров определяют показателем вредности предприятия; это могут быть любые биологические параметры или факторы экспозиции, указывающие на воздействие определённого вещества или вероятность возникновения неблагоприятных последствий для здоровья [15]. Таким образом, подлежать контролю могут все три вида биомаркеров: экспозиция, эффект и чувствительность.

Такой подход не только позволяет выявить патологию на ранней стадии, но и выработать эффективные стратегии, направленные на снижение риска для конкретного человека (группы

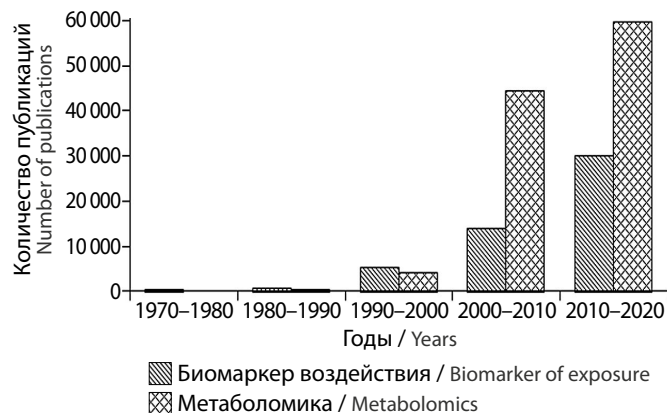


Рис. 1. Диаграмма, иллюстрирующая применение методов метаболомики в контексте биомониторинга.

Fig. 1. Diagram illustrating the application of metabolomics methods in the context of biomonitoring.

людей), занятого во вредном производстве [16]. Необходимость внедрения биомониторинга в алгоритм обследования персонала химически опасных объектов и лиц, проживающих на прилегающих территориях, для совершенствования диагностики химической патологии и выявления групп повышенного риска показан в статье [17].

За последние годы интерес к возможностям метаболомных исследований демонстрирует значительный рост. На рис. 1 представлена зависимость количества публикаций на сайте PubMed по ключевым словам — "metabolomics" (метаболомика), "biomarker of exposure" (биомаркер воздействия) — от года издания.

В то время как традиционный биомониторинг подразумевает измерение целевого химического вещества, метаболита или продукта реакции в биологической среде, в качестве которой обычно выступают моча или кровь, «омиксный» (или экспозомный) подход теоретически может отражать все воздействия, потенциально значимые для здоровья, независимо от того, происходят ли они из экзогенных (загрязнители объектов окружающей среды, продукты питания, лекарства) или эндогенных (гормоны, метаболиты человека и микроорганизмов) источников [18, 19]. Поскольку уровни химических веществ в крови или других биологических матрицах отражают широкий спектр воздействий или последствий воздействия, включая психосоциальный стресс и другие нехимические факторы стресса (шум, питание и т. д.), экспозомный биомониторинг является эффективным средством определения индивидуальных профилей воздействия. Под экспозомом при этом понимают совокупность взаимодействующих между собой факторов, оказывавших влияние на организм в течение всей жизни (вну-

твенная среда, образ жизни, внешняя среда) [20]. Включение экспозомной парадигмы в традиционные подходы к биомониторингу позволяет во многих отношениях сделать оценку риска наиболее приближенной к реальности [21].

Использование «омиксных» технологий, в частности метаболомики, имеет значительный потенциал выявления биологических изменений в организме, вызванных профессиональными факторами, тем самым открывая новые перспективы для использования биомаркеров в области профилактики профзаболеваний.

Авторы [22] отмечают потенциальную возможность использования методов протеомики и метаболомики для выявления малозаметных биологических изменений, вызванных воздействием окружающей среды и профессиональной деятельности. Поскольку метаболомика изучает весь набор низкомолекулярных молекул (метаболитов), образующихся в результате жизнедеятельности организма и его взаимодействия с внешней средой, а протеомика — набор белков, экспрессирующих в клетке или ткани, сочетание этих методов позволяет разобраться в особенностях экспозомы, включая все виды воздействия окружающей среды на протяжении всей жизни человека, в том числе и профессиональное [23]. Благодаря своей способности улавливать молекулярные изменения такие омиксные технологии позволяют сформировать целостное представление о физиологическом состоянии организма в конкретных условиях. Интеграция метаболомики и протеомики в гигиену труда может коренным образом изменить существующие методы биомониторинга путём формирования комплексных профилей воздействия и выявления новых биомаркеров, связанных с профессиональными рисками [24, 25].

Внедрение новых биомаркеров в области гигиены труда с использованием протеомики и метаболомики обычно проходит три ключевых этапа: обнаружение, верификация и валидация. На первом этапе в ходе нецелевого анализа выявляется множество потенциальных биомаркеров и проводится количественная оценка их содержания. Затем следует этап проверки, в ходе которого определяют значимость различий в количественном содержании обнаруженных биомаркеров в биосредах пациентов, относящихся к контрольной группе и группе исследования. На этапе валидации оценивают воспроизводимость и клиническую значимость биомаркера в различных популяциях и условиях.

В метаболомике и протеомике различают целевой и нецелевой подходы [26]. Целевые мета-

боломика и протеомика фокусируются на идентификации и количественном определении известного набора метаболитов или белков, обладая высокой специфичностью и чувствительностью к интересующим биомаркерам. В ходе нецелевого подхода составляется некий общий обзор всех присутствующих метаболитов и белков в образце. Преимуществом нецелевого подхода, который называют еще метаболическим профилированием, является возможность выявления неожиданных изменений, новых биомаркеров.

Целевой анализ направлен на изучение ключевых известных метаболитов, количественную оценку биомаркеров, указывающих на воздействие конкретных химических веществ или факторов стресса, и позволяет наиболее детально изучить выбранные классы соединений. Такой подход используют, если необходимо идентифицировать относительно небольшое количество аналитов для подтверждения или опровержения конкретной гипотезы (изучить метаболизм заданного лекарственного препарата, констатировать наличие в пробе определённого вещества или группы веществ, убедиться является ли выбранное соединение маркером конкретного фенотипа). Целевой подход успешно работает при необходимости количественной оценки содержания нескольких десятков соединений [27].

Примером целевой протеомики может служить идентификация изменений строения белков в результате воздействия химических веществ, например, бензола [28] или трихлорэтилена [29]. В работе [30] описаны методы целевой метаболомики для определения специфичных метаболитов бензола в образцах, отобранных у персонала, подвергавшегося воздействию этого вещества.

По мере совершенствования приборной базы, в частности, детектирования в высоком разрешении, а также методов математической и статистической обработки данных, создания и расширения баз данных метаболитов, методы нецелевой метаболомики постепенно занимают ведущую роль в исследовании процессов, связанных с оценкой степени ущерба здоровью и прогнозировании возможных негативных эффектов, вызванных воздействием внешних факторов. Метаболическое профилирование проводится в случаях, когда важно получить достоверную информацию о количестве всех возможных метаболитов и оценить, какие именно метаболиты связаны с исследуемыми патофизиологическими процессами в организме [31].

Нецелевая метаболомика фокусируется на анализе всех малых молекул в данной биологии

ческой системе, включая эндогенные и экзогенные метаболиты, пептиды и антропогенные соединения (например, синтетические наркотики, пестициды и промышленные химикаты). Идентификация и количественная оценка всех малых молекул может быть проведена в разных условиях или на любых стадиях развития интересующей биологической системы, например, можно сравнить метаболические профили при моделировании заболеваний, что позволяет путём сопоставления метаболических различий между группами не только выявить потенциальные биомаркеры и молекулы, представляющие интерес, но и помогает генерировать новые гипотезы возникновения заболеваний [32].

С помощью нецелевой метаболомики в режиме высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС) высокого разрешения, с применением методов статистической обработки полученных масс-спектров *ap*LCMS [33] и *x*MSanalyser [34] были охарактеризованы экзогенные и эндогенные биомаркеры воздействия трихлорэтилена [35]. Проведён обзор применения метаболомных исследований в области гигиены труда с акцентом на использование метаболомики для мониторинга воздействия вредных веществ на здоровье человека и выявления связи с профессиональными заболеваниями [36]. Большинство рассмотренных исследований охватывали группы работников, подверженных воздействию тяжёлых металлов, таких как As, Cd, Pb, Cr, Ni, Mn, и органических соединений, таких как тетрахлордibenзо-*p*-диоксин, трихлорэтилен, полифторалкил, акриламид, поливинилхлорид.

Важным фактором, влияющим на результаты нецелевых метаболомных исследований, является выбор хроматографической стратегии (выбор подвижной фазы, способа разделения, инструментальной базы) [37]. Например, оптимальные условия анализа гидрофобных метаболитов совершенно не подходят для определения гидрофильных, и наоборот [38]. В ходе анализа биопробы методом ВЭЖХ-МС/МС масс-анализатор обнаруживает тысячи ионных пиков, из которых лишь сотни могут быть привязаны к известным метаболитам [39], а большая часть остаётся не идентифицированными. Общий подход к идентификации состоит в сравнении точных масс (также могут учитываться данные о времени удерживания и/или фрагментации МС/МС), обнаруженных пиков с перечнем аналогичных параметров стандартных образцов. Поскольку практически невозможно осуществить такую работу в руч-

ном режиме, используются молекулярные базы данных (Pubchem, HMDB, KEGG, ChemSpider), базы данных спектров MS² (METLIN, GNPS, MassBank, NIST), а также программные продукты (XCMS, GNPS, SIRIUS и MS-DIAL) [40]. При идентификации следует учитывать особенности фрагментации, например образование различных аддуктов, а так же наличие изотопного распределения [40]. По данным [41], число таких пиков может составлять до половины от общего количества зарегистрированных пиков. Несмотря на обилие инструментов для идентификации, значительное количество пиков на масс-хроматограмме остаётся нерасшифрованным. Авторы [42] отмечают, что, несмотря на наличие баз данных, именно идентификация компонентов в настоящий момент является скоростью-лимитирующей стадией метаболомного профилирования.

В литературе приводятся разработанные протоколы нецелевого метаболического профилирования, где описаны условия хроматографирования и детектирования аналитов [43, 44].

В обзорном исследовании [45] суммирована информация по ряду работ, посвящённых применению нецелевой метаболомики в исследованиях, направленных на выявление метаболитов и метаболических путей, связанных с воздействием пер- и полифторалкильных соединений. Авторы отмечают, что применение методов ВЭЖХ-МС/МС высокого разрешения позволяет одновременно идентифицировать в образце сотни экзогенных соединений и их метаболитов, а также связанные с экзогенным воздействием изменения содержания эндогенных веществ, оценивая таким образом степень воздействия токсикантов на организм. Получение характеристичных метаболических «отпечатков пальцев» и расшифровка метаболических путей затем могут быть использованы для определения факторов риска по заболеваниям или группе заболеваний. В зарубежной литературе такой подход сокращённо обозначается MWAS (metabolome-wide association study) и представляет собой концептуальный и технологический инструмент для выявления комплексных клеточных механизмов, ведущих к появлению заболеваний, обусловленных воздействием факторов внешней среды. В таблице суммированы особенности каждого направления.

Прежде всего стоит отметить, что исследования в области метаболомики подразумевают использование высокотехнологичных методов исследования и обработки данных. Первоначально исследования опирались на методы газовой хроматографии—масс-спектрометрии (ГХ-МС), затем, с развитием технологии спектроскопии

Особенности и ограничения целевого и нецелевого подхода в метаболомике Features and limitations of the targeted and non-targeted approach in metabolomics

Показатель Parameter	Значение (диапазон применения) Value (range of application)	
	Целевой / Target	Омиксный / Omix
Характеристика метода Method characteristics	Применяется для ограниченного круга гигиенически значимых веществ / It is used for a limited range of hygienically significant substances	Определяются все вещества, присутствующие в пробе All substances present in the sample are determined
Комплексная оценка всех биологически значимых воздействий на протяжении длительного времени Comprehensive assessment of all biologically significant impacts over a long period of time	–	+
Возможность выявления сигналов об экзогенном воздействии или заболевании The ability to detect signals of exogenous exposure or disease	–	+
Количество соединений, определяемых за 1 анализ Number of compounds determined in 1 analysis	≤ 250	> 10 000
Объем образца, мкл Sample volume, mkl	500–2000	300
Обнаружение короткоживущих веществ Detection of short-lived substance	±	+
Наличие референсных значений содержания аналитов в биоматрице / The presence of reference values of analytes	+	–
Селективность / Selectivity	Высокая / High	Низкая / Low
Наличие валидированных методик определения аналитов / Availability of validated analyte detection methods	+	–
Чувствительность методик / Sensitivity	Высокая (≤ 10 нг/мл) High (less than 10 ng/ml)	Низкая / Low
Список определяемых веществ List of substances to be determined	Ограничен методикой Limited by the method	Ограничен способом извлечения Limited by the extraction method
Идентификация Identification	100 %, с применением образцов сравнения 100%, using reference samples	С использованием библиотек масс-спектров может быть достоверно идентифицирована лишь часть аналитов, содержащихся в пробе Only a part of the analytes contained in the sample can be reliably identified using mass spectrum libraries.
Количество требуемых методик Number of required techniques	Для определения большого набора химических веществ требуется несколько методик Several techniques are required to identify a large set of chemicals	Все вещества определяют за один анализ All substances are determined in one analysis
Возможность выявления неизвестных факторов воздействия / The ability to identify unknown factors of exposure	–	+
Возможность выявления продуктов биомолекулярных реакций (белковые, ДНК-аддукты), для которых отсутствуют традиционные методы биомониторинга / The ability to identify products of biomolecular reactions (protein, DNA adducts) for which traditional biomonitoring methods are missing	–	+
Точность и надежность методик Accuracy and reliability of techniques	Высокая, устанавливается в ходе валидации методики High, is established during the validation of the methodology	Зависит от параметров идентификации Depends on the identification parameters
Необходимость наличия библиотек масс-спектров, специального программного обеспечения The need for libraries of mass spectra and special software	–	+

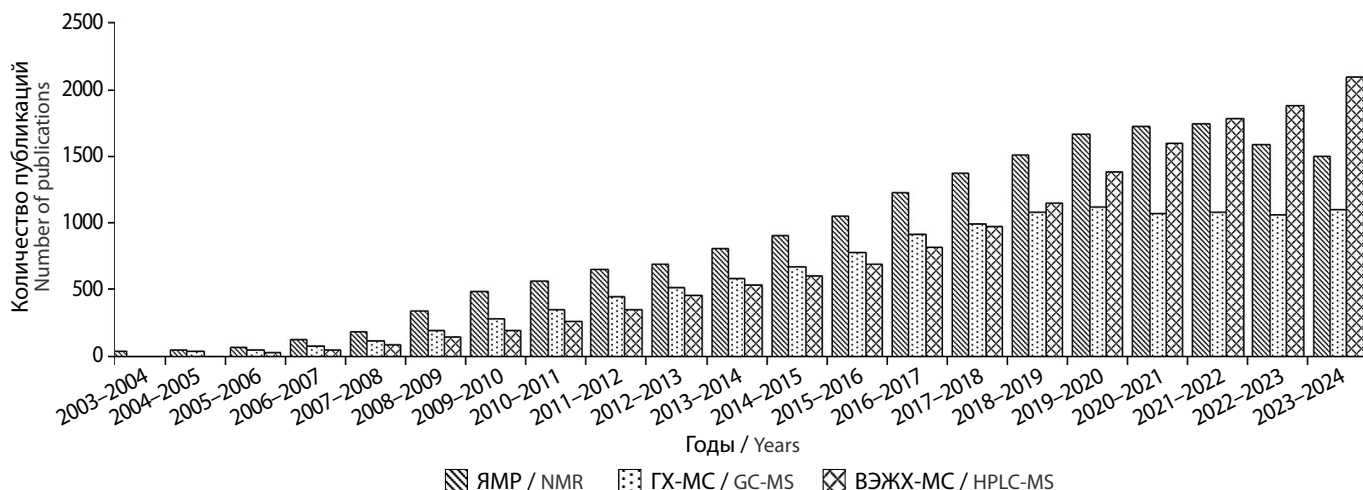


Рис. 2. Количество публикаций по ключевым словам: «метаболомика ЯМР», «метаболомика ГХ-МС», «метаболомика ВЭЖХ-МС».

Fig. 2. Number of publications on the keywords: "NMR metabolomics", "GC-MS metabolomics", "HPLC-MS metabolomics".

ядерного магнитного резонанса (ЯМР), последние начали использовать для детектирования метаболитов в немодифицированных биологических образцах, в последние же годы абсолютное лидерство остается за методом ВЭЖХ-МС/МС, особенно в сочетании с детектированием в режиме высокого разрешения. Сложившаяся тенденция наглядно представлена на рис. 2, где проанализировано количество публикаций PubMed по запросам «метаболомика ЯМР», «метаболомика ГХ-МС» и «метаболомика ВЭЖХ-МС» за определенные периоды времени.

К достоинствам ЯМР в анализе метаболома мочи относят высокую воспроизводимость, минимальную подготовку образцов и простоту применения, однако метод характеризуется относительно низкой чувствительностью и сложностью идентификации аналитов [46]. Масс-спектрометрические методы имеют большую чувствительность и дают больший охват исследуемых веществ. Сочетание различных метаболомных подходов может обеспечить более широкий спектр информации и максимально увеличить возможности метаболомного анализа [47]. Есть также упоминания о методиках, выполняемых без предварительного разделения метаболитов на колонке, с применением техники прямого ввода или поточным анализом [48].

Таким образом, признано, что масс-спектрометрические методы, в частности ВЭЖХ-МС/МС, являются оптимальными для целевой метаболомики [49, 50].

Базы данных. Поскольку объем получаемых данных очень велик, для его обработки и анализа необходим определённый статистический аппарат, включающий базы данных известных веществ и метаболитов. В настоящее время ис-

пользуют несколько статистических инструментов для анализа наборов данных метаболомики (MS-DIAL [51], XCMS, MZmine, MetAlign, MathDAMP, LCMStats) [52, 53]. Среди наиболее значимых баз метаболитов выделяются Human Metabolome Data-Base (HMDB), Madison Metabolomics Consortium Database, METLIN, и LipidMaps. Для понимания биологической роли идентифицированных метаболитов могут быть использованы порталы баз:

- HMDB (<https://www.hmdb.ca/>),
- METLIN (<https://metlin.scripps.edu/>),
- MassBank (<https://www.massbank.jp/>),
- PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>),
- KEGG (<https://www.genome.jp/kegg/>).

Ниже более подробно остановимся на описании некоторых из этих баз данных.

За последние 10 лет отмечается значительное возрастание интереса к исследованию эндогенных метаболитов, что связано с выявленными возможностями применения подобных знаний для диагностики заболеваний, а также для идентификации новых биомаркеров лекарственных препаратов. В 2005 г. в лаборатории Г. Сиузда Исследовательского института Скриппса была разработана первая база данных спектров МС/МС METLIN (<https://metlin.scripps.edu/>) для характеристики метаболитов человека. Свободный доступ является одним из существенных плюсов этой платформы. METLIN содержит аннотированный список информации о структуре известных метаболитов, который легко сопоставляется с каталогом спектров масс-спектрометрии с преобразованием Фурье высокого разрешения (FTMS), спектров тандемной масс-спектрометрии и данных ВЭЖХ-МС [54].

С момента своего создания список аналитов METLIN был значительно расширен, и по состоянию на декабрь 2023 г. содержит экспериментальные данные МС/МС по более чем 930 тыс. химических соединений, каждое из которых имеет экспериментальные данные тандемной масс-спектрометрии, полученные с помощью стандартов при различных энергиях столкновения и в режимах положительной и отрицательной ионизации.

База данных метаболомов человека (Human Metabolome Database, Канада) (<http://www.hmdb.ca/>) представляет собой электронную базу со свободным доступом, содержащую подробную информацию о метаболитах, обнаруженных в организме человека. База содержит три вида данных: 1) химические данные; 2) клинические данные; 3) данные молекулярной биологии/биохимии. Эта база данных предназначена для применения в области метаболомики, клинической химии, идентификации биомаркеров. В базе данных содержится более 100 тыс. данных о метаболитах, среди которых есть как водорастворимые, так и липофильные образцы. Каждая запись MetaboCard содержит 130 полей данных, причём 2/3 содержащейся там информации посвящено химическим/клиническим данным, а 1/3 – ферментативным или биохимическим данным. Многие данные имеют гиперссылки на другие базы данных (KEGG, PubChem, MetaCyc, ChEBI, PDB, UniProt и GenBank). Еще четыре базы данных (DrugBank, T3DB, SMPDB и FooDB) также являются частью набора баз данных метаболомов человека. DrugBank содержит эквивалентную информацию приблизительно о 2500 лекарственных средствах и их метаболитах, T3DB содержит информацию приблизительно о 3670 общих токсинах и загрязнителях окружающей среды, SMPDB содержит диаграммы путей приблизительно для 25 тыс. человеческих метаболитов в норме и при патологии, в то время как FooDB содержит эквивалентную информацию приблизительно о 28 тыс. пищевых компонентах и пищевых добавках [55].

В ходе недавних работ по определению метаболома мочи человека с использованием методов спектроскопии ЯМР (в большинстве случаев 1H-ЯМР), ГХ-МС, жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией с прямым вводом (ВЭЖХ-МС/МС), масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) были идентифицированы приблизительно 2500 метаболитов мочи. Подробная информация о структуре метаболитов, концентрациях, соответствующих литературных источниках и ассоциациях с заболеваниями находится в открытом доступе через онлайн-базу данных (<https://www.urinemetabolome.ca/>) [56].

Следует отметить необходимость стандартизации или тщательного учёта всех возможных источников ошибок при планировании экспериментов по исследованию метаболомики мочи. Чтобы преодолеть возможные ограничения и подводные камни метаболомического подхода, необходимы конкретные рекомендации по сбору мочи, обработке образцов, хранению, сбору данных и статистической проверке.

Критерии. Вместе с увеличением объёма исследований возникла потребность в систематизации и обобщении фактических данных об эффективности методов метаболомики в области оценки профессиональных рисков [57].

Как отмечено в [58], во многих странах существуют списки предельного содержания вредных веществ (или их метаболитов) в биологических средах или уровня биологического ответа. Сравнение результатов биологического контроля с рекомендованными предельными величинами соответствующего показателя позволяет выявлять отдельных лиц или группы работающих, подвергающихся повышенной опасности и нуждающихся в принятии необходимых мер по предупреждению неблагоприятных эффектов. Важную роль биологический контроль играет в диагностике профессиональных интоксикаций, особенно в отсутствии патогномичных признаков, а также когда наличие экспозиции к веществу в анамнезе больного документально не отражено.

При этом благодаря высокой чувствительности и специфичности современных аналитических методов большое количество опасных веществ и/или их метаболитов в биологических материалах может быть обнаружено у населения, не подвергающегося профессиональному воздействию [59]. Если концентрация опасного вещества и/или его метаболита превышает определённый (пороговый) уровень, можно говорить о воздействии токсичного вещества, связанного с профессиональной деятельностью.

В последние годы важность учёта фонового воздействия для оценки данных профессионального биомониторинга возросла, поскольку значительно увеличилось как количество биомаркеров, так и доступность методов их определения на фоновом уровне.

Заключение

Рассмотренные исследования демонстрируют мощные возможности метаболомики в определении метаболических фенотипов и биологического отклика на профессиональное воздействие. Дальнейшее применение такого подхода к работающим группам населения потенциально

позволяет охарактеризовать тысячи химических соединений, присутствующих в биологических образцах, а также привести к открытию новых биомаркеров воздействия химических веществ, выявлению новых механизмов действия веществ и улучшению понимания биологических эффектов, повышающих риск заболеваний, связанных с профессиональным воздействием.

Вместе с тем, несмотря на растущее количество исследований, по-прежнему актуальна разработка систематического подхода и обобщение фактических данных об эффективности применения методов метаболомики в профессиональной медицине [60]. Омиксные технологии в области промышленной медицины еще не заняли полагающегося им места.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 3–10, 12–16, 18, 19, 21–30, 32–54, 56, 57, 59, 60 см. в References)

1. Лохов П.Г., Балашова Е.Е., Трифонова О.П., Маслов Д.Л., Арчаков А.И. Десять лет российской метаболомики: история развития и основные результаты. *Биомедицинская химия*. 2020; 66(4): 279–93.
2. Кадин С.В. *Метаболическое профилирование — путь к прецизионной профилактике. Сетевой ресурс*. <https://www.groupmmc.ru/articles/diagnostika/metabolicheskoe-profilirovanie-put-k-precizionnoy-profilaktike/> (дата обращения 06.05.2025)
11. Постоева А.В., Дворяшина И.В., Сельченкова Е.И. Использование концепции метаболитических фенотипов для оценки сердечно-сосудистого риска: обзор литературы. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2024; 13(1): 80–8.
17. Рейнюк В.Л., Луковникова Л.В., Козлов В.К., Яцеленко Ю.В., Пильник Е.Н. О совершенствовании диагностики химической патологии на основе биомониторинга. *Medline.ru*. 2023; 24: 1033.
20. Федотова А.А., Тяглик А.Б., Семьянов А.В. Влияние диеты как фактора экспозома на работу головного мозга. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2021; 107(4–5): 533–67.
31. Тлегинов А.Ш., Абылайулы Ж., Богенбай Г.А., Метаболические исследования: взгляды клинициста. *Вестник КазНМУ*. 2017; 1: 158–60.
54. Джайн К.К., Шарипов К.О. *Основы персонализированной медицины. Медицина XXI века: омикс-технологии, новые знания, компетенции и инновации*. М.: Издательство «Литтерра»; 2020.
58. Биологический контроль производственного воздействия вредных веществ. Методические рекомендации. М.: 07.12.1990 n 5205-90.
1. Lokhov P.G., Balashova E.E., Trifonova O.P., Maslov D.L., Archakov A.I. Ten years of Russian metabolomics: history of development and main results. *Biomedicinskaya khimiya*. 2020; 66(4): 279–93. (in Russian)
2. Kadin S.V. *Metabolic profiling is the way to precision prevention. Network resource*. <https://www.groupmmc.ru/articles/diagnostika/metabolicheskoe-profilirovanie-put-k-precizionnoy-profilaktike/> (accessed 05/06/2025). (In Russian)
3. Qiu S., Cai Y., Yao H., Lin C. et al. Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023; 8: 132.
4. Marciano D.P., Snyder M.P. Personalized Metabolomics. In: *High-Throughput Metabolomics: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, vol. 1978.
5. Bar N., et al. A reference map of potential determinants for the human serum metabolome. *Nature*. 2020; 588: 135–40.
6. Ogawa T. et al. Novel regulation of cardiac branched-chain amino acid metabolism through AMP deaminase: a possible therapeutic target for diabetic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2020; 41: ehaa946.3619.
7. Wilmski T. et al. Blood metabolome predicts gut microbiome α -diversity in humans. *Nat. Biotechnol.* 2019; 37: 1217–28.
8. Coyle S. et al. Predicting dying from lung cancer: Urine metabolites predict the last weeks and days of life. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39: 12030.
9. Di'Narzo A.F. et al. Integrative analysis of the inflammatory bowel disease serum metabolome improves our understanding of genetic etiology and points to novel putative therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2022; 162: 828–43.
10. Ginsberg H.N. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2021; 42: 4791–806.
11. Postoeva A.V., Dvoryashina I.V., Sel'chenkova E.I. Using the concept of metabolic phenotypes to assess cardiovascular risk: a literature review. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2024; 13(1): 80–8. (in Russian)
12. Mayo-Martinez L., Ruperez F.J., Martos-Moreno G.A., Unveiling Metabolic Phenotype Alterations in Anorexia Nervosa through Metabolomics. *Nutrients*. 2021; 13(12): 42–9. <https://doi.org/10.3390/nu13124249>
13. Viegas S., Zare Jeddi M., Bessems J., Palmen N. Biomonitoring as an underused exposure Assessment Tool in Occupational Safety and Health Context—Challenges and Way Forward. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(16): 5884. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165884>
14. Dennis K.K., Marder E., Balshaw D.M., Cui Y., Lynes M.A. Biomonitoring in the Era of the Exposome. *Environmental Health Perspectives*. 2017; 125(4): 502–10. <https://doi.org/10.1289/EHP474>
15. Louro H., Heinala M., Bessems J., Buekers J., Vermeire T., Woutersen M., Human biomonitoring in health risk assessment in Europe: current practices and recommendations for the future. *Int J Hyg Environ Health*. 2019; 222(5): 727–37.
16. Ladeira C., Viegas S., Human biomonitoring – an overview on biomarkers and their application in Occupational and Environmental Health. *Biomonitoring*. 2016; 3: 15–24.
17. Rejnyuk V.L., Lukovnikova L.V., Kozlov V.K., Yacelenko Yu.V., Pil'nik E.N. On improving the diagnosis of chemical pathology based on biomonitoring. *Medline.ru*. 2023; 24: 1033. (In Russian)
18. Rappaport S.M., Barupal D.K., Wishart D., Vineis D.P., Scalbert A. The blood exposome and its role in discovering causes of disease. *Environ Health Perspect.* 2014; 122: 769–74. <https://doi.org/10.1289/ehp.1308015>
19. Rappaport S.M., Smith M.T. Environment and disease risks. *Science*. 2010; 330: 460–1. <https://doi.org/10.1126/science.1192603>
20. Fedotova A.A., Tyaglik A.B., Sem'yanov A.V. The effect of diet as an exposome factor on brain function. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2021; 107(4–5): 533–67. (in Russian)
21. Wild C.P. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol.* 2012; 41: 24–32. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>
22. Vlaanderen J., Moore L.E., Smith M.T., Lan Q., Zhang L., Skibola C.F., et al. Application of OMICS technologies in occupational and environmental health research; current status and projections. *Occup Environ Med.* 2010; 67(2): 136–43.
23. Faisandier L., Bonnetterre V., De Gaudemaris R., Bicot D.J. Occupational exposome: a network-based approach for characterizing Occupational Health problems. *J Biomed Inf.* 2011; 44(4): 545–52.
24. Dehghani F., Yousefinejad S., Walker D.I., Omid F. Metabolomics for exposure assessment and toxicity effects of occupational pollutants: current status and future perspectives. *Metabolomics*. 2022; 18(9): 73–9.
25. Sobsey C.A., Ibrahim S., Richard V.R., Gaspar V., Mitsa G., Lacasse V., et al. Targeted and untargeted proteomics approaches in Biomarker Development. *Proteomics*. 2020; 20(9): e1900029.
26. Walker D.I., Valvi D., Rothman N., Lan Q., Miller G.W., Jones D.P. The metabolome: a key measure for exposome research in epidemiology. *Curr Epidemiol Rep.* 2019; 6: 93–103.
27. Nikolskiy I., Siuzdak G., Patti G.J. Discriminating precursors of common fragments for large-scale metabolite profiling by triple quadrupole mass spectrometry. *Bioinformatics*. 2015; 31: 2017–23.
28. Liang B., Zhong Y., Chen K., Zeng L., Li G., Zheng J., et al. Serum plasminogen as a potential biomarker for the effects of low-dose benzene exposure. *Toxicology*. 2018; 410: 59–64.
29. Hong W.X., Liu W., Zhang Y., Huang P., Yang X., Ren X., et al. Identification of serum biomarkers for occupational medicamentosa-like dermatitis induced by trichloroethylene using mass spectrometry. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013; 273(1): 121–9.
30. Guo X., Zhang L., Wang J., Zhang W., Ren J., Chen Y., et al. Plasma metabolomics study reveals the critical metabolic signatures for benzene-induced hematotoxicity. *JCI Insight*. 2022; 7(2): e154999.
31. Tlegenov A.Sh., Aby'ajuly' Zh., Bogenbay G.A. Metabolomic research: the views of a clinician [Metabolicheskie issledovaniya: vzglyady klinicista]. *Vestnik kazanskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta*. 2017; 1: 158–60. (in Russian)
32. Vitale G.A., Geibel C., Minda V., Wang M., Aron A.T., Petras D. Connecting metabolome and phenotype: recent advances in functional metabolomics tools for the identification of bioactive natural products. *Nat Prod Rep.* 2024; 41(6): 885–904. <https://doi.org/10.1039/d3np00050h>
33. Yu T., Park Y., Johnson J.M., Jones D. P. apLCMS – adaptive processing of high-resolution LC/MS data. *Bioinformatics*. 2009; 25 (15): 1930–36. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp291>
34. Uppal K., Soltow Q.A., Strobel F.H. et al. xMSAnalyser: automated pipeline for improved feature detection and downstream analysis of large-scale, non-targeted metabolomics data. *BMC Bioinformatics*. 2013; 14: 15–25. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-15>
35. Walker D.I., Uppal K., Zhang L., Vermeulen R., Smith M., Hu W. High-resolution metabolomics of occupational exposure to trichloroethylene. *International Journal of Epidemiology*. 2016; 45(5): 1517–27. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw218>
36. Dehghani F., Yousefinejad S., Walker D.I., Omid F. Metabolomics for exposure assessment and toxicity effects of occupational pollutants: current status and future perspectives. *Metabolomics*. 2022; 18(9): 73–80.

37. Ivanisevic J., Want E.J. From samples to insights into metabolism: uncovering biologically relevant information in LC-HRMS metabolomics data. *Meta*. 2019; 9(12): 308–15.
38. Naser F.J., Mahieu N.G., Wang L., Spalding J.L., Johnson S.L., Patti G.J. Two complementary reversed-phase separations for comprehensive coverage of the semipolar and nonpolar metabolome. *Anal Bioanal Chem*. 2018; 410(4): 1287–97. <https://doi.org/10.1007/s00216-017-0768-x>
39. Chen L., Lu W., Wang L., Xing X., Chen Z., Teng X. Metabolite discovery through global annotation of untargeted metabolomics data. *Nat Methods*. 2021; 18(11): 1377–85. <https://doi.org/10.1038/s41592-021-01303-3>
40. Stricker T., Bonner R., Lisacek F., Hopfgartner G. Adduct annotation in liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry to enhance compound identification. *Anal Bioanal Chem*. 2021; 413: 503–17. [PubMed: 33123762]
41. Wang L., et al. Peak Annotation and Verification Engine for Untargeted LC-MS Metabolomics. *Anal. Chem*. 2019; 91: 1838–46. [PubMed: 30586294]
42. Sindelar M., Patti G.J. Chemical Discovery in the Era of Metabolomics. *J. Am. Chem. Soc*. 2020; 142: 9097–105.
43. Souza A.L., Patti G.J. A Protocol for Untargeted Metabolomic Analysis: From Sample Preparation to Data Processing Methods. *Mol Biol*. 2021; 2276: 357–82. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1266-8_27
44. Marciano D.P., Snyder M.P. Personalized metabolomics. In: D'Alessandro A., ed. *High-Throughput Metabolomics. Methods in Molecular Biology*, vol. 1978. New York: Humana; 2019. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9236-2_27
45. Guo P., Furnary T., Vasilou V., Yan Q., Nyhan K., Jones D.P. Non-targeted metabolomics and associations with per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) exposure in humans: A scoping review. *Environ Int*. 2022; 162: 107159. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107159>
46. Barhoum A., Garcia-Betancourt M.L., Rahier H., van Assche G. Chapter 9. Physicochemical characterization of nanomaterials: Polymorph, composition, wettability, and thermal stability. In: Barhoum A., Makhoulf A.S.H., eds. *Emerging Applications of Nanoparticles and Architectural Nanostructures: Current Prospects and Future Trends*. Amsterdam: Elsevier; 2018: 255–78.
47. Zhang A., Sun H., Yan G., Wang P., Wang X. Metabolomics for biomarker discovery: moving to the clinic. *BioMed Res Int*. 2015; 2015: 354671.
48. Goodacre R., Vaidyanathan S., Dunn W.B., Harrigan G.G., Kell D.B. Metabolomics by Numbers: Acquiring and Understanding Global Metabolite Data. *Trends Biotechnol*. 2004; 22: 245–52. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2004.03.007>
49. González-Riño C., Dudzik D., García A., Gil-De-La-Fuente A., Gradillas A., Godzien J., López-González Á., Rey-Stolle F., Rojo D., Ruperez F.J., et al. Recent Developments along the Analytical Process for Metabolomics Workflows. *Anal. Chem*. 2020; 92: 203–26. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b04553>
50. Alseekh S., Aharoni A., Brotman Y., Contrepoint K., D'Auria J. et al. Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices. *Nature Methods*. 2021; 18: 747–56.
51. Tsugawa H., Cajka T., Kind T., Ma Y., Higgins B., Ikeda K., Kanazawa M. MS-DIAL: data-independent MS/MS deconvolution for comprehensive metabolome analysis. *Nat Methods*. 2015; 12(6): 523–6.
52. Krumsiek J., Suhre K., Evans A.M., Mitchell M.W., Mohney R.P., Milburn M.V. Mining the unknown: a systems approach to metabolite identification combining genetic and metabolic information. *PLoS Genet*. 2012; 8(10): e1003005.
53. Zhou B., Wang J., Ransom H.W. MetaboSearch: tool for mass-based metabolite identification using multiple databases. *PLoS One*. 2012; 7(6): e40096.
54. Smith C.A., O'Maille G., Want E. J., Qin C., Trauger S.A., et al. METLIN A Metabolite Mass Spectral Database. *Ther Drug Monit*. 2005; 27: 747–51.
55. Jain K.K., Sharipov K.O. *Fundamentals of personalized medicine. Medicine of the 21st century: omix technologies, New knowledge, Competencies and innovations [Osnovy' personalizirovannoj' mediciny'. Medicina XXI veka: omiks-tekhnologii, novy'e znaniya, kompetencii i innovacii]*. Moscow: Izdatel'stvo "Litterra"; 2020. (in Russian)
56. Khamis M.M., Adamko D.J., El-Aneel A. Mass spectrometric based approaches in urine metabolomics and biomarker discovery. *Mass Spectrom Rev*. 2015; 36(2): 115–34. <https://doi.org/10.1002/mas.21455>
57. Dehghani F., Yousefinejad S., Walker D.I., Omid F. Metabolomics for exposure assessment and toxicity effects of occupational pollutants: current status and future perspectives. *Metabolomics*. 2022; 18(9): 73–8.
58. Biological control of industrial exposure to harmful substances. Methodological recommendations. Moscow; 07.12.1990 n 5205-90. (in Russian)
59. Göen T., Schaller K.-H., Drexler H. Biological reference values for chemical compounds in the work area (BARs): an approach for evaluating biomonitoring data. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012; 85: 571–8.
60. Faisandier L., Bonnetterre V., De Gaudemaris R., Bicout D.J. Occupational exposome: a network-based approach for characterizing Occupational Health problems. *J Biomed Inf*. 2011; 44(4): 545–52.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Орлова Ольга Игоревна – ведущий научный сотрудник, кандидат хим. наук, ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России 188663, Ленинградская область, г. пос. Кузьмолловский, Россия. E-mail: orlova@yandex.ru

Уколов Антон Игоревич – кандидат хим. наук; заведующий отделом токсикологии ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, г. пос. Кузьмолловский, Россия. E-mail: ukolov.ai@gpech.ru

Радилов Андрей Станиславович – доктор мед. наук, профессор; и. о. директора ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, г. пос. Кузьмолловский, Россия. E-mail: a.radilov@icloud.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Olga I. Orlova – Candidate of Chemical Sciences, Leading Researcher, Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Leningrad region, Kuzmolovsky settlement, 188663, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0000-6619-2744> E-mail: orlova@yandex.ru

Anton I. Ukolov – Candidate of Chemical Sciences, Head of the Department of Toxicology, Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Leningrad region, Kuzmolovsky settlement, 188663, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2911-1260> E-mail: Ukolov.ai@gpech.ru

Andrei S. Radilov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Director, Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, 188663, Russian Federation, Leningrad region, Leningrad region, Kuzmolovsky settlement, 188663, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0776-7434> E-mail: no-reply@subs.elpub.ru

