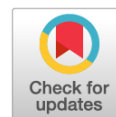


DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1406>

Развитие концепции экспосома в оценке взаимодействия между внутренней и внешней средой при аллергии

Н.Г. АстафьеваСаратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,
Саратов, Российская Федерация**АННОТАЦИЯ.**

Публикация продолжает серию образовательных обзоров/лекций РААКИ в области аллергологии и иммунологии для аллергологов-иммунологов и практикующих врачей разных специальностей. В настоящей статье представлены современные данные об инновационных подходах к изучению сложного взаимодействия генетических и негенетических факторов окружающей среды при аллергии. Для определения эффективных вмешательств, снижения рисков аллергии в дополнение к геномно-ориентированной модели изучения болезней человека важно развивать экспосомориентированные проекты. Концепция по изучению экспосома может быть интегрирована в существующие исследовательские программы, которые имеют решающее значение для формирования новых подходов к лечению и профилактике аллергии.

Ключевые слова: экспосом; окружающая среда; аллергические заболевания

Для цитирования: Астафьева Н.Г. Развитие концепции экспосома в оценке взаимодействия между внутренней и внешней средой при аллергии // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 1. С. 41–55. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1406>

Development of the concept of exosome in assessing the interaction between the internal and external environment in allergy

N.G. AstafyevaMinistry of Health and Social Development of the Russian Federation State Educational Institution
of Higher Professional Education Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,
Saratov, Russian Federation**ABSTRACT.**

This publication extends RAACI education in the field of allergology and immunology for allergologists, immunologists and other specialists, as well as for practitioners. It presents recent data and innovative approaches to the study of complex interactions of genetic, non-genetic and environment factors in allergies. It explains the importance of exposome-oriented approaches aimed to increase the treatment effectiveness and to decrease risks of allergy in addition to genome-oriented models of human diseases. Exposome concepts can be integrated into existing research programmes which are crucial in shaping new approaches to allergy treatment and prevention

Keywords: exposom; environment; allergic disease

For citation: Astafyeva NG. Development of the concept of exposome in assessing the interaction between the internal and external environment in allergy. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(1):41–55. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1406>

Статья поступила 02.11.2020
Received: 02.11.2020Принята к печати 29.01.2021
Accepted: 29.01.2021Опубликована 18.02.2021
Published: 18.02.2021**Введение**

Важнейшей жизненной ценностью человека является здоровье, а проблемы его сохранения приобретают особую значимость для всего человечества в связи с обострением в последнее время экологической, демографической ситуации, истощением ресурсов, глобальными эпидемиями, включая пандемию коронавируса COVID-19 в 2020 г. Много-

образие глобальных проблем поражает, темпы развития их устрашающие.

Проблемы сохранения здоровья, увеличения продолжительности жизни и активности в течение всего жизненного цикла затрагивают каждого человека, живущего на Земле — а это по меньшей мере 7 809 320 722 человека (общее число людей, живущих на Земле, по данным Всемирного докла-

да о старении и здоровье Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)¹.

Статистика здоровья населения свидетельствует о кризисе здоровья в мире. Хорошее состояние здоровья зависит от генетики, социального, экологического и духовного развития, а также здоровой окружающей среды. Наиболее хрупкими в условиях демографических, социально-экономических, медицинских, экологических кризисов и катастроф оказывается иммунная система человека.

Актуальность проблемы иммуноопосредованных и аллергических заболеваний обусловлена их продолжающимся ростом среди детей, подростков и взрослых (до 30–40% населения имеют одно или более аллергических заболеваний). Все чаще встречается поливалентная сенсibilизация: аллергия становится полиорганный, мультиморбидной. Масштабы аллергии расширяются вследствие появления новых факторов, неблагоприятно влияющих на здоровье, а также причин глобального (климат, радиация, озоновые дыры, загрязнённость воздуха, глобальное потепление и т.д.) и индивидуального (курение, наркотики, алкоголь, питание и т.п.) характера.

Высокая распространённость аллергических заболеваний во всём мире, их рост, тяжесть течения, недостаток проработанных рекомендаций по предотвращению новых случаев требуют других концептуальных подходов к изучению роли внутренних (генетических) и внешних факторов для улучшения стратегий, направленных на профилактику, особенно первичную, и лечение аллергии.

Здоровье индивидуума формируют два главных фактора — его генетика и окружающая среда. Чтобы понять сложность взаимодействия окружающей среды и генетики, недостаточно знать только условия жизни человека, качество его питания, стрессоустойчивость, социально-экономический статус, воздействие инфекционных агентов, влияние климата и различных классов внешних загрязнителей, аллергенов и пр., но следует учитывать также, как эти совокупные факторы уже с внутриутробного периода и до глубокой старости влияют на здоровье и развитие аллергии.

Омиксные технологии в изучении внутренних факторов здоровья

Роль генетических факторов изучалась многими специалистами, однако мощный толчок к развитию передовых технологий в самых разных отраслях дала реализация международного проекта «Геном человека» (Human Genome Project, HGP). Международный научно-исследовательский проект стал крупнейшим международным сотрудничеством, проводившимся когда-либо в биологии. Он по-

зволил определить последовательность нуклеотидов, которые составляют ДНК, идентифицировать 20–25 тыс. генов в человеческом геноме.

Можно считать, что с момента успешного завершения проекта «Геном человека» (обобщённые результаты опубликованы в журнале *Nature* в 2001 г.) [1] началась постгеномная эпоха, предложившая новые подходы к вирусологии, иммунологии, фармакологии и медицине. Новые эффективные научные направления, так называемые омиксные технологии (по одинаковому окончанию *-omics*: геномика, протеомика, транскриптомика, метаболомика), изучают, как устроен геном (все ДНК организма). Транскриптом (по совокупности всех РНК-транскриптов) позволяет установить, какие клеточные процессы были активны в тот или иной момент времени. После геномики и транскриптомики следующий шаг в изучении биологических систем — протеомика (протеом — совокупность всех белков в данной клетке). Основная задача протеомики заключается в идентификации новых белков, определении того, как реализуется закодированная в организме информация, и как она преобразуется в структуру белков. Поскольку данные об экспрессии мРНК генов и данные протеомного анализа не раскрывают полностью всего того, что может происходить в клетке, на помощь приходит метаболомика, направленная на систематическое изучение уникальных химических «отпечатков пальцев», специфичных для процессов, протекающих в живых клетках, изучение их низкомолекулярных метаболитических профилей. Интегрирование данных протеомики, транскриптомики и метаболитической информации важно для более целостного представления о живых организмах, определения каких-то признаков организма, которые могут иметь значение для диагностики и лечения заболеваний.

Современная наука наряду с традиционными исследованиями единичных генов охватывает особенности всего генотипа (совокупности генов) конкретного пациента, что важно для развития персонализированной медицины. Ожидается, что лечение и диагностика пациентов с применением геномных методов будут более эффективными. Это связано с тем, что большинство социально значимых заболеваний (атеросклероз, сахарный диабет, злокачественные опухоли, аллергия) зависят от совокупного эффекта многих генов. Если говорить о постгеномной медицине, то это ещё один шаг вперёд, позволяющий оценить, как функционирует геном человека в конкретных условиях его жизни.

По мере развития омиксных наук накапливаются большие массивы сложноорганизованных данных (Big Data), что приводит к тесному взаимодействию этой категории наук с биоинформатикой для обеспечения качественной статистической обработки и анализа сверхбольших массивов данных.

¹ Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available from: www.who.int

Таким образом, новые прорывные омикс-технологии — геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, метагеномика, синтез биологических и математических знаний — обеспечивают глубинное понимание биологического процесса на клеточном и молекулярном уровне. С развитием современных перечисленных биотехнологий существенно улучшаются процессы диагностики, лечения, прогнозирования конкретных заболеваний и понимания естественного течения процесса.

Развитие эпигеномики и микробиомики

Для полного представления о механизмах развития заболевания, межклеточных взаимосвязях в организме важно принимать во внимание процессы фундаментального взаимодействия между внутренней и внешней средой, поэтому закономерно, что традиционные науки, изучающие геном и закодированную в нём информацию, дополняются эпигеномикой, микробиомикой, экспосомикой. Их совокупность формирует масштабный и в то же время уникальный профиль человека с беспрецедентным объёмом информации, которая по мере развития медицины будет становиться всё более доступной и полезной.

Связующим звеном между окружающим миром и генами, которое так долго искали учёные, стала эпигенетика.

Широко известная фраза английского иммунолога, биолога, зоолога, лауреата Нобелевской премии сэра Питера Медавара (Peter Medawar) «Genetics proposes; epigenetics disposes» (генетика предполагает, а эпигенетика располагает) раскрывает особую роль эпигенетики, которая исследует краткосрочные и долгосрочные изменения в работе генов. Эпигенетика позволяет понять, как факторы окружающей среды, образ жизни воздействуют на ДНК. В ДНК в виде «кода» заключена вся наша генетическая информация. Гены — это участки ДНК, каждый из которых несёт информацию об одной молекуле белка или РНК, определяющей, как организм будет расти и функционировать. Гены человека имеют разную активность, некоторые из них неактивны или заблокированы, другие гены, несущие основную информацию о том, как должна быть устроена клетка, как ей следует функционировать, активны в течение всей жизни. «Режим» работы генов зависит от факторов внешней среды, которые могут включать одни гены (например, ответственные за формирование оптимального функционирования клеток) и выключать другие (например, несущие негативные последствия). При таких внешних воздействиях сама структура ДНК остаётся неизменной. В роли такого регулятора или своеобразного «командира», отдающего «приказы» генам усилить или ослабить свою активность, выступают эпигенетические механизмы. Процессы эпигене-

тической регуляции связаны с тремя важными событиями — метилированием ДНК, модификацией гистонов и микро-РНК (mRNA)-опосредованными изменениями (рис. 1, адаптировано [2]).

Метилирование ДНК (добавление метильной группы — одного атома углерода и трёх атомов водорода к цитозиновым основаниям ДНК) имеет наибольшее прикладное значение из всех эпигенетических механизмов, так как оно напрямую связано с пищевым рационом, эмоциональным статусом, мозговой деятельностью и другими внешними факторами. Метилирование ДНК может ограничить доступ к ДНК для транскрипции в mRNA.

Модификация гистона (присоединение или удаление ацетиловых групп) определяет накопление ДНК и способность клеток к доступу и чтению соответственной последовательности. Генная экспрессия может регулироваться на посттранскрипционном уровне с помощью mRNA.

Эпигенетика как новая научная дисциплина не сразу получила признание, хотя серьёзные исследования в этом направлении молекулярной биологии, инициированные английским генетиком Конрадом Уоддингтоном (Conrad Hal Waddington) [3], начались в 40-х годах прошлого столетия. Некоторые выводы, сделанные в то время, подрывали устоявшиеся в генетике догмы и не находили понимания и одобрения. Таким образом, потребовалось не одно десятилетие, прежде чем эпигенетика оформилась в самостоятельное отдельное направление биомедицины. Блестящие эксперименты, проведённые на рубеже тысячелетий, подтвердили важнейшую роль эпигенетических механизмов в регуляции генома, работе систем организма и подтвердили возможности эпигенетического наследования путём изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванных механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК. Главным отличием генетических и эпигенетических механизмов наследования является стабильность и воспроизводимость эффектов. В то время как генетическая информация относительно стабильна, эпигенетические «метки», как правило, обратимы [4]. Считается, что изучение даже одного генома (а все геномы клеток одинаковы) открывает путь к пониманию многих процессов в организме. Кроме этого, у каждого человека есть ещё тысячи разных эпигеномов, расшифровка которых приведёт к формированию новых подходов для диагностики, лечения, профилактики самых разных заболеваний, включая опухоли, инфицирование вирусом иммунодефицита человека, многие иммуноопосредованные и аллергические заболевания. Не вызывает сомнений, что таким образом генетика, омикс-технологии, эпигенетика вносят неопределимый вклад в биомедицинскую революцию XXI века. Новые научные направления стирают границы между человеком и внешней средой. К уже

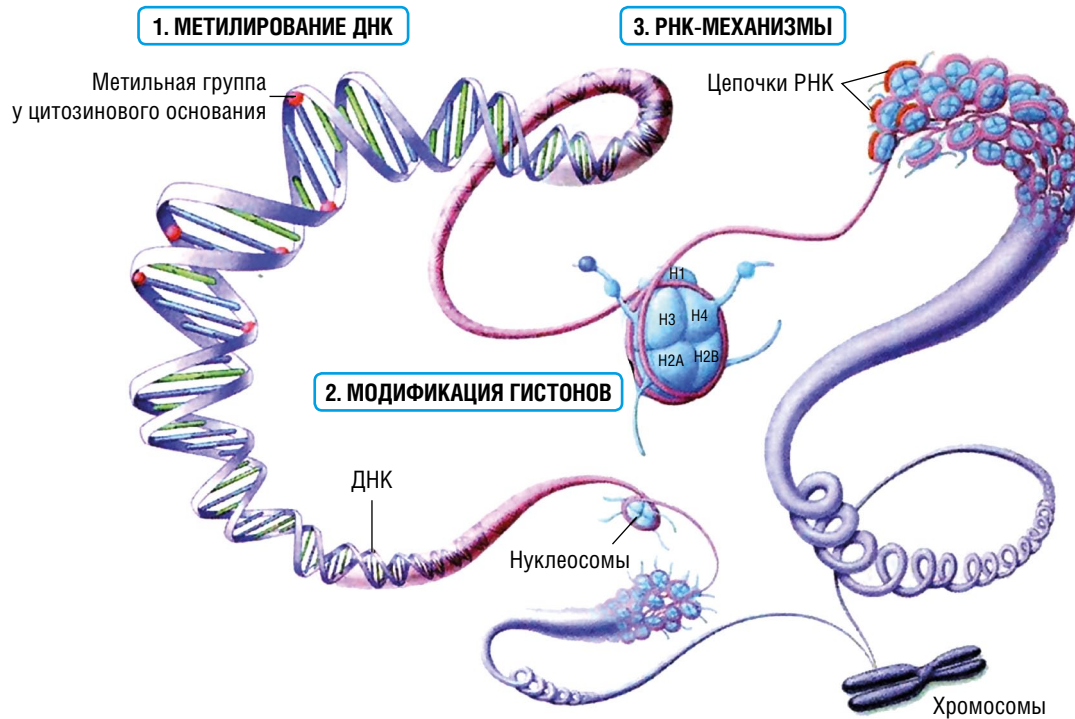


Рис. 1. Основные механизмы эпигенетических модификаций (адаптировано [2]): представлены три важных процесса эпигенетической регуляции — метилирование ДНК (1); модификация гистона (2); генная экспрессия на посттранскрипционном уровне с помощью мРНК (3).

Fig. 1. The main mechanisms of epigenetic modifications (adapted [2]): 3 three important processes of epigenetic regulation are presented — DNA methylation (1); modification of histone (2); gene expression at the post-transcriptional level using mRNA (3).

известным фактам добавляется новая информация.

После реализации проекта изучения человеческого генома фундаментальные исследования были сосредоточены на расшифровке генов различных микробов, населяющих организм человека. Используя некоторые методы расшифровки ДНК, которые применяются в человеческой генетике, 200 учёных из 80 крупнейших научно-исследовательских центров США и других стран в течение 5 лет смогли расшифровать около 3 млн генов различных микроорганизмов, что примерно в 150 раз превышает набор генов человека. Эти прорывные работы стали возможными в связи с осуществлением проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project, HMP). Результаты создания своеобразной истории «переписи» микроорганизмов, проживающих на всех биотопах (местах обитания) человека, были опубликованы в июне 2012 г. в виде отчётов в журналах *Nature* и *Public Library of Science*.

Одновременно осуществлялись другие крупные международные многопрофильные проекты по изучению микробиома — II фаза HMP, известная как Проект интегративного микробиома человека (Integrative Human Microbiome Project, iHMP), Инициатива metaHIT (METAgenomics of the Human Intestinal Tract — Метагеномика кишечного тракта человека), Международный консорциум микробио-

ма человека (The International Human Microbiome Consortium). В России в рамках консорциума «Русский метагеном» шла реализация международного проекта «Исследование состава биоты желудочно-кишечного тракта человека» (Metagenomics of the Human Intestinal Tract Consortium, MetaHIT).

Информация по микробиому постоянно обновляется, дополняется и анализируется. Установлено, что микробиом регулирует временную организацию и функциональный исход транскрипции и эпигенетических программ, происходящих в организме хозяина. Суточная ритмика микрофлоры кишечника программирует колебания активности транскриптома хозяина.

Сегодня всё большее подтверждение находят концепции возможного целенаправленного регулирования различных процессов в организме. Эпигенетическая история, состав микробиома, другие события в организме человека подвержены постоянному воздействию факторов внешней среды (например, колебаниям температуры, влажности, количеству и качеству пищи и т.д.). Их совокупность может изменять морфологические и физиологические характеристики организмов, влиять на интенсивность выработки клетками специфических белков, от которых зависят особенности развития и поведения организма, его фенотип, появление новых свойств.

Формирование новых свойств особи может происходить благодаря наследственной и модификационной изменчивости. Наследственная (генотипическая) изменчивость связана с изменением самих генов или возникновением новых комбинаций генетического материала, и эти изменения наследуются. Модификационная (ненаследственная) изменчивость характеризует способность организмов с одинаковым генотипом развиваться по-разному в разных условиях окружающей среды. При этом изменяется фенотип (совокупность характеристик, присущих индивиду на определённой стадии развития), но не изменяется генотип. Для обозначения модификационной изменчивости в настоящее время преимущественно используется термин «фенотипическая пластичность».

Поскольку при многих известных заболеваниях отмечается нарушение эпигенетических механизмов при воздействии неблагоприятных факторов среды, то методы и стратегии устранения эпигенетических модификаций с помощью медикаментов или изменения образа жизни становятся перспективным подходом в лечении и профилактике распространённых болезней.

Эволюция исследований по влиянию факторов среды на иммунное и респираторное здоровье на примере Саратовской области

Влияние факторов окружающей среды на здоровье человека признавалось ещё со времён Гиппократа. Тем не менее накопленный к сегодняшнему дню массив фактов о воздействии окружающей среды на популяционное и индивидуальное здоровье можно рассматривать лишь в качестве первой ступени в расшифровке как отдельных факторов риска, так и совокупного их влияния на здоровье.

В многочисленных публикациях разного уровня обобщения и сложности представлены общепризнанные факторы воздействия, детальная характеристика вредных факторов среды обитания человека, их классификация (физические: шум, климат, свет, радиация, озоновые дыры, парниковый эффект и т.д.; химические: химические вещества, в том числе в воде, воздухе, продуктах питания; поллютанты, пыль, медикаменты, табак, аллергены, ирританты, пищевые добавки, консерванты и т.п.; биологические: бактерии, вирусы, паразиты, микроорганизмы; психосоциальные: стресс, снижение уровня жизни, отношения между людьми).

Повышенное внимание к связям между факторами окружающей среды и здоровьем как отдельного индивидуума, так и популяции в целом способствовало бурному развитию нового направления в клинической и фундаментальной медицине — расшифровке экологической обусловленности заболеваний человека.

Системы мониторинга за внешними факторами среды

Комплексные наблюдения за состоянием окружающей среды, компонентами природной среды, естественными экологическими системами, происходящими в них процессами и явлениями проводятся в разных странах. К концу XX века появилась многоцелевая информационная система долгосрочных наблюдений — мониторинг, созданная для оптимизации отношений человека с природой и экологической ориентации хозяйственной деятельности.

Масштабы систем мониторинга могут быть различными — точечные, локальные, региональные, национальные, глобальные.

К числу важнейших относится социально-гигиенический мониторинг. Так, в России это государственная система наблюдения, анализа, оценки и прогноза состояния здоровья населения и среды обитания человека, а также определения причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием факторов среды обитания. Социально-гигиенический мониторинг проводится на федеральном уровне, на уровне субъектов Российской Федерации, муниципальных образований для формирования единого информационного фонда данных на основе многолетних наблюдений за состоянием здоровья населения, физическими, химическими, биологическими и социальными факторами среды обитания, природно-климатическими факторами, структурой и качеством питания, безопасностью пищевых продуктов. Контроль за пищевыми продуктами направлен также на обеспечение безопасности продукции и кормов для сельскохозяйственных животных и птиц, их соответствия требованиям санитарных правил и ветеринарным нормам, недопущение попадания на стол потребителю недоброкачественной продукции, способной причинить вред здоровью. Но пища, безопасная для подавляющего большинства лиц в популяции, может становиться причиной аллергии у конкретного индивида. Пища может вызывать как истинную IgE-опосредованную аллергию, так и различные неиммунологические реакции, связанные с прямым высвобождением медиаторов или токсической активностью.

Наблюдения за окружающей средой включают непосредственный контроль качества пищевых продуктов, а также физический мониторинг (влияние разнообразных физических факторов на окружающую нас природу). Мониторинг, осуществляемый при помощи биоиндикаторов, можно рассматривать как истинный мониторинг. Оценка двух составляющих (химического и биологического мониторинга) есть основа экобиохимического мониторинга. Система наблюдения за химическими составляющими природного или антропогенного происхождения

является сутью химического мониторинга окружающей среды.

Глобальное загрязнение химического характера прямым образом влияет на человечество и может в будущем привести к экологической катастрофе. Углекислый газ и ледниковые испарения приведут к изменению климата, исчезновению континентов. Загрязнение окисью азота губительно для всех живых существ.

Установлено, что двуокись азота, двуокись серы, озон и частицы выхлопных газов у больных аллергией индуцируют синтез провоспалительных медиаторов GM-CSF, TNF- α , IL-8 и растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1) эпителиальными клетками бронхов. Эти химические субстанции индуцируют увеличение активных форм кислорода в дендритных и тучных клетках, влияют на хемотаксис нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, клеток врождённого иммунитета (ILC), что приводит к усилению продукции провоспалительных медиаторов.

Существование чёткой сезонной корреляции между загрязнителями воздуха и обострением астмы у детей Саратовской области показано на модели зимнего (индустриального) и летнего (фотохимического) смога. В зимнее время наиболее значимыми факторами для обострения астмы оказались диоксид серы и фенол: коэффициенты корреляции (r) между числом вызовов бригад скорой медицинской помощи и концентрацией загрязнителя в воздухе при высокой степени достоверности ($p < 0,05$) составили соответственно 0,4069 и 0,3648. Важным оказалось то, что поллютанты даже без превышения предель-

но допустимой концентрации могут существенно влиять на формирование патологии.

В летнее время в Саратове нередко формируется фотохимический смог, не менее опасный, чем зимний. В весенне-летний период в городе отмечается интенсивное воздействие солнечной радиации на воздух, насыщенный различными загрязнителями. Анализ данных Росгидромета за 2014 г. показал высокую степень загрязнения воздуха в Саратове за счёт бенз(а)пирена, диоксида азота, формальдегида и аммиака.

До последнего времени в Саратовской области основным источником загрязнения окружающей среды остаются выбросы устаревшего автомобильного транспорта, которые в 5–10 раз превышают норму, составляя 47,1% всего объёма выбросов в атмосферный воздух. В 2014 г. в эксплуатации оставалось более 6300 автобусов и 400 тыс. легковых автомобилей старше 10 лет, которые в составе выхлопных газов выбрасывают огромное количество оксида азота. Под влиянием солнечной радиации происходит расщепление молекул диоксида азота на оксид азота и атомарный кислород. В результате реакции соединений с высокорекреационными олефинами выхлопных газов образуются фотооксиданты (озон, органические перекиси, нитриты и др.), которые раздражают слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, лёгких и органов зрения.

На рис. 2 представлена динамика изменений максимальной концентрации диоксида азота в летнее время в Саратове и частоты вызовов СМП в связи с обострением астмы ($r=0,5910$).

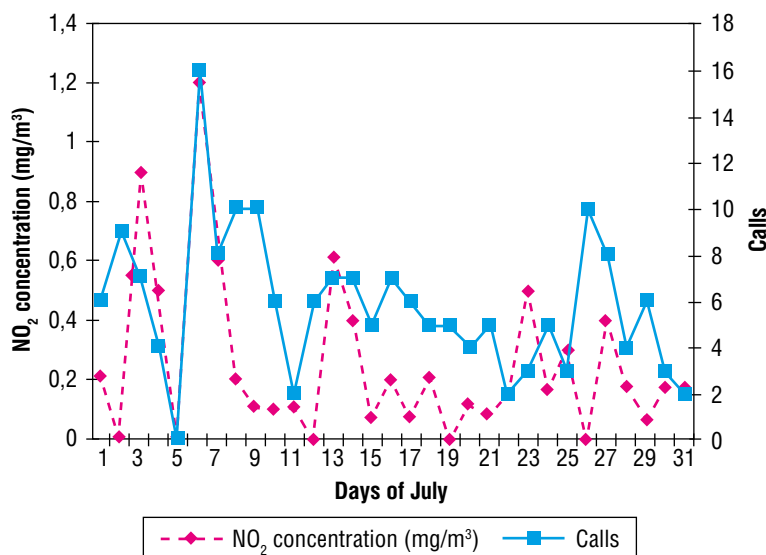


Рис. 2. Динамика изменений максимальной концентрации диоксида азота в летнее время в Саратове и частота вызовов службы скорой медицинской помощи в связи с обострением астмы: по оси Calls: число телефонных вызовов бригад скорой помощи (сплошная линия); по оси NO₂ concentration — концентрация оксида азота в мг/м³ (пунктирная линия) в городском воздухе в июле (Days of July) [5].

Fig. 2. Dynamics of changes in the maximum concentration of nitrogen dioxide in summer time in Saratov and the frequency of calls ambulance services in connection with exacerbated asthma: on the Calls axis: the number of telephone calls of the brigades ambulance (solid line); along the NO₂ concentration axis. concentration of nitrogen oxide in mg/m³ (dashed line) in urban air in July (Days of July) [5].

Оказалось, что загрязнители воздуха играют ключевую роль в этиопатогенезе воспалительного ответа на аллергены и в клинических проявлениях аллергического заболевания. Изменение климата, урбанизация, другие процессы, сопровождаемые утратой биоразнообразия, влияют на источники, выбросы и концентрации основных аэроаллергенов и загрязнителей воздуха и являются важной проблемой сохранения здоровья и качества жизни пациентов с аллергией.

Озон, двуокись азота, двуокись серы, повышение температуры повышают экспрессию транскриптов (транскриптома), кодирующих аллергенные белки пыльцы. В сочетании с нарушением влажности могут происходить активация производства биомассы и ускоренный рост растений с одновременной утратой биоразнообразия.

Ярким примером влияния комбинированных факторов окружающей среды и моделью *in vivo* для понимания механизмов работы при респираторной аллергии является связанная с грозой астма (thunderstorm-associated asthma — *грозовая астма*).

Респираторные симптомы при «грозовой астме» также связаны с озоном, поскольку электрические разряды (молнии) способствуют превращению кислорода в озон. До настоящего времени считалось, что увеличение приземной концентрации озона происходит только во время грозы, однако теперь установлено, что этот процесс регистрируется гораздо раньше — за несколько часов до начала атмосферного явления. Электрические разряды между намагниченными кучево-дождевыми облаками и земной поверхностью обуславливают дополнительное поступление озона из верхних слоёв атмосферы вследствие вертикального перемешивания воздушных масс. Дополнительное образование озона вызывают коронные разряды (увеличение напряжённости электрического поля на остриях предметов — кончиков ветвей и т.п.). В результате наблюдается повышение участвующего в окислительно-восстановительных реакциях никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH), генерирование активных форм кислорода, сверхэкспрессия белков (супероксиддисмутаза, аскорбатпероксидаза, каталаза и др.) и, как следствие, синергетический эффект токсического воздействия загрязнителей воздуха и агрессивности аэроаллергенов (осмотический разрыв пыльцевых зёрен при дожде способствует глубокому проникновению субмикронных фрагментов в дыхательные пути; изменяются свойства пыльцы — жизнеспособность, форма, размер, физиологические особенности и метаболизм пыльцевого зерна) [6].

Информация, полученная при анализе комплексного влияния поллютантов и распространённых аэроаллергенов (пыльца, пылевые клещи, споры плесневых грибов, перхоть животных), не является

исчерпывающей, хотя имеет важное значение для аллергологии. В результате прямого воздействия поллютантов на слизистую оболочку дыхательных путей отмечается не только повышение проницаемости вследствие окислительного повреждения и нарушение работы мукоцилиарного клиренса, но и прямой адьювантный эффект — стимуляция синтеза IgE в ответ на пыльцевой аллерген. Поллютанты модифицируют аллергенные белки пыльцы путём стабилизации белка (увеличение продолжительности воздействия аллергена, в том числе на процесс презентации) и перекрёстного связывания аллергенных белков с изменением существующих свойств.

Учёные считают, что промышленные выбросы могут оказаться виновником роста заболеваемости аллергией в последние годы. Короткоживущие загрязнители атмосферного воздуха (метан; черный, или технический углерод, сажа; некоторые гидрофторуглероды) на 30–40% ответственны за глобальное потепление. Климатические изменения в виде колебания температур приводят к более раннему старту палинации растений и увеличению её периода.

Анализ результатов пыльцевого мониторинга в Саратове за 2014 г. показал продолжительное пыление берёзы (один из распространённых видов аллергенных растений) в сравнении с предыдущими периодами — с 19 апреля по 2 июня (45 дней вместо 20 по средним данным), злаков — с середины мая до конца июля (более 2 мес против 1), сорных трав — с начала июля до середины октября (более 4 мес вместо обычных двух).

Для Саратова характерна преимущественно ветреная и сухая погода в летний период, что усиливает распространение пыльцы и интенсивность её воздействия на слизистые оболочки. Неблагоприятные погодные условия, такие как грозы, дожди, наводнения, тропические штормы, ураганы, могут изменить образование и распределение грибковых аэроаллергенов и уровень сенсibilизации к ним.

Таким образом, поллютанты, являясь самостоятельной причиной развития астмы, ринита и других аллергических заболеваний, могут изменять чувствительность к действию распространённых пыльцевых аллергенов. Концентрация до 10 пыльцевых зёрен на 1 м³ воздуха при сопоставлении аэропалеонтологических и клинических данных была безопасной для пациента с поллинозом. Простой подсчёт пыльцевых зёрен не всегда коррелирует с распространённостью пыльцевой сенсibilизации или аллергическими респираторными симптомами. Вместо этого ряд исследователей предлагает определять не количество пыльцевых зёрен, а содержание аллергенов в воздухе. Молекулярный анализ, в том числе геномная и протеомная масс-спектрометрия, — надёжная детерминанта, характеризующая воздействие окружающей среды на основные аллергенные молекулы [7, 8].

Подсчитано, что в окружающей среде человека распознаётся более 85 000 химических веществ, которые могут действовать как поллютанты, раздражители или аллергены. Поскольку обработка объёмных и сложных наборов данных (Big Data) невозможна с традиционным программным обеспечением, то необходимо разрабатывать программное и аппаратное обеспечение, способное нести, изучать и идентифицировать релевантные данные, на что требуется больше ресурсных затрат. На основе объединения информационных, коммуникационных технологий, пространственного анализа экологических данных, нацеленных на предупреждение и решение возможных проблем со здоровьем, разрабатываются другие подходы.

Географические информационные системы

Развитие компьютерных средств и информационных технологий позволило усовершенствовать комплексный учёт и анализ многомерных биомедицинских, экологических данных на основе принципиально новых подходов, используемых в новой современной научной дисциплине — геоинформатике.

Географические информационные системы (ГИС) обеспечивают сбор, хранение, доступ, отображение пространственно-организованных данных в интерактивном формате и могут использоваться для принятия научно обоснованных управленческих решений в разных сферах деятельности человека, включая экологию, биологию, медицину.

В последние годы благодаря геоинформационным технологиям, анализ, прогноз, учёт, наглядная визу-

ализация, моделирование и управление окружающей средой стали неотъемлемыми компонентами цифрового здравоохранения. ГИС стал мощным инструментом интеграции разнородных данных. С одной стороны, их используют для изучения некоторых генетических процессов, вопросов экологической генетики, генетической эпидемиологии. Так, в Медико-генетическом научном центре (ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова, ранее МГНЦ РАМН) была разработана и апробирована уникальная ГИС-технология по изучению генетических процессов, затрагивающих генофонд народов России [9]. С другой стороны, ГИС-технологии незаменимы при анализе взаимосвязи природных компонентов (рельефа, климата, почв, вод, растительности, животных), социально-экономических, промышленных, сельскохозяйственных факторов, особенностей жизни и деятельности людей с популяционными и индивидуальными показателями здоровья.

В качестве примера подобного рода исследований, проведённых учёными двух университетов (Саратовский университет имени Н.Г. Чернышевского и Саратовский медицинский университет имени В.И. Разумовского), можно привести работы по медико-экологическому анализу в регионе. Используя географические информационные системы как инструмент сбора, хранения, анализа и графической визуализации пространственных (географических) данных и связанной с ними информации о необходимых объектах, была получена карта техногенных загрязнений в регионе (рис. 3).

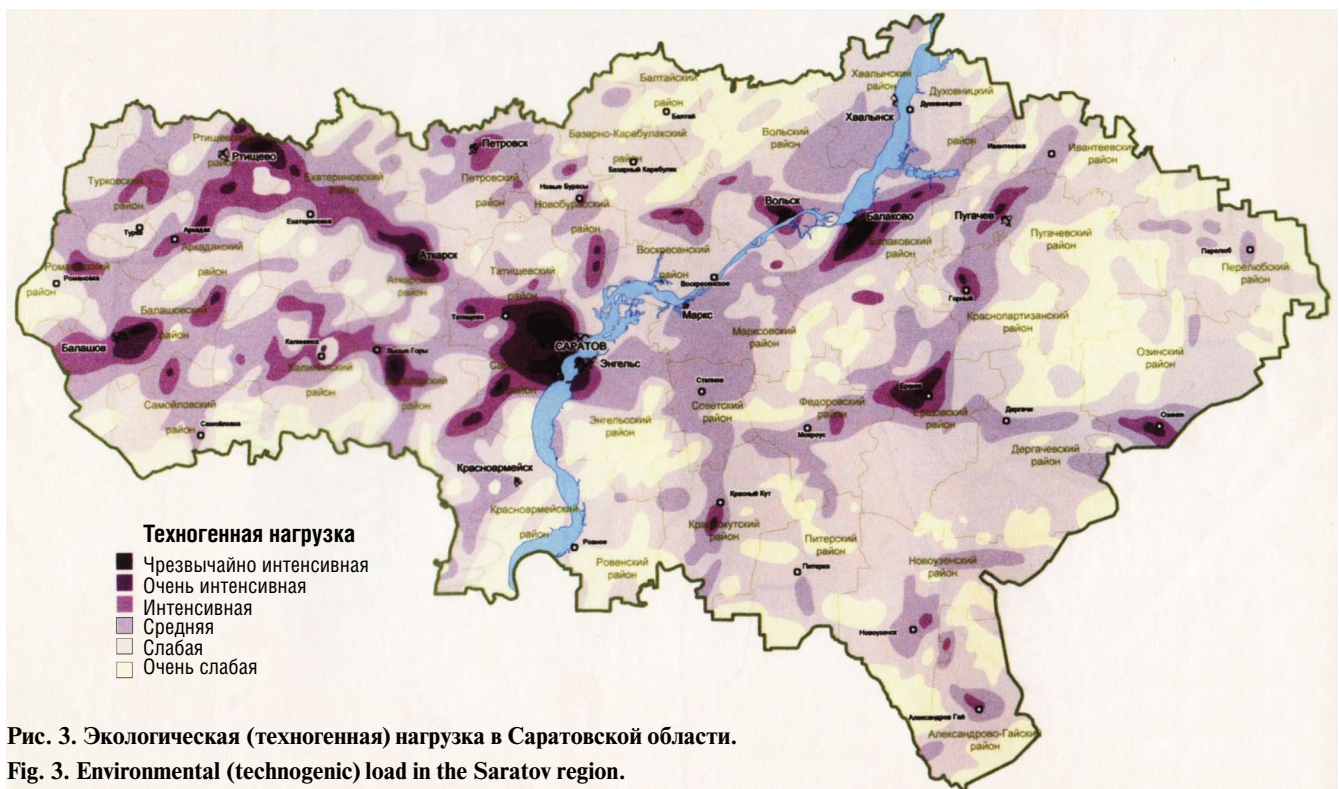


Рис. 3. Экологическая (техногенная) нагрузка в Саратовской области.
 Fig. 3. Environmental (technogenic) load in the Saratov region.

Картографическая визуализация различных типов респираторной заболеваемости (бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких), проведённая на основании медицинской статистики, позволила оценить здоровье населения в целом, выявить различия по административно-территориальным образованиям, но при сравнении показателей первичной заболеваемости, распространённости, инвалидности вследствие бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких в 7 зонах с высоким (Саратов, Энгельс, Вольск, Ершов, Аткарск, Ртищево, Балашов) и 8 зонах с низким (Балтайский, Базарно-Карабулакский, Дергачёвский, Новоузенский, Алгайский, Ровенский, Духовницкий районы) уровнем техногенной нагрузки достоверных различий не получено.

Результаты анализа не вступают в противоречие с теоретическими посылами о том, что процессы индустриализации и урбанизации способствуют увеличению числа больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью лёгких, и могут быть объяснены следующими причинами.

Распространение поллютантов в воздушной среде в значительной степени определяется микроклиматическими, природно-ландшафтными, градостроительными особенностями, уровнем озеленения и т.д., поэтому необходимо, рассматривая проблему экологии, использовать для сравнительного анализа однотипные операциональные территориальные единицы. Взяв за основу изучения морфотипы жилой застройки в пределах одной формы рельефа, с одним типом микроклимата и сравнивая показатели заболеваемости и распространённости в различных морфотипах, была получена эколого-медицинская карта, свидетельствующая о том, что наиболее высокие показатели обращаемости (5–10 и более случаев на 1000) выявляются у лиц, проживающих вблизи зон промышленных предприятий (комсомольский посёлок, район завода «Серп и Молот»), вдоль напряжённых автомобильных магистралей и железных дорог.

Мониторинг с использованием ГИС-технологий расширяет функциональные исследования в области экопатологии и позволяет выделить приоритетные направления в комплексной (включая экологическую) реабилитации лиц, проживающих на территориях с разным уровнем техногенного загрязнения.

Таким образом, причинно-следственные связи между экологическими факторами и показателями здоровья носят сложный характер, они не всегда могут подтверждаться элементарной корреляцией, требуются более сложные аналитические инструменты. Анализ экологических рисков, медико-географическая оценка отдельных элементов природы, природных комплексов и экономических условий, влияющих на состояние здоровья человека, с по-

мощью ГИС требуют своего дальнейшего глубокого изучения.

Ещё один пример медицинского использования ГИС-системы — космический мониторинг, позволяющий оперативно выявлять очаги и характер изменений окружающей среды, проследить интенсивность процессов и амплитуды экологических сдвигов, изучать взаимодействие техногенных систем. С его помощью осуществляется ландшафтно-экологический анализ природных факторов заболеваемости. Отдельной задачей использования данных космической съёмки в области здравоохранения выступает оперативная съёмка территории и картирование для медицины катастроф, т.е. развивается новое направление в медицинской науке — кризисная климатология. Так, в XXI веке на территории России и других стран мира прогнозируется нарастание осадков в виде отдельных резких ливней или снегопадов, сильных паводков и наводнений, штормовых ветров. Масштабные лесные пожары и разрушительные наводнения, аномальная жара или непривычный для лета холод — все эти природно-погодные катаклизмы сказываются на здоровье человека и его самочувствии.

Применение климатических прогнозов к здоровью человека имеет большое значение. Оценка динамики изменения ветра, волн в водоёмах, экстремальные погодные явления, их возникновение, продолжительность и интенсивность, такие как волны тепла или наводнения, антропогенный рост атмосферной концентрации парниковых газов и глобальное потепление важны для выработки мер по уменьшению влияния климатических факторов риска.

Разработка концепции единого здоровья

Не только человек, но животные и растения являются своеобразным барометром климатического и экологического благополучия. Внезапное исчезновение каких-либо видов животных или растений — яркий признак неблагополучия экосистемы.

Английский натуралист, учёный-зоолог, писатель Джеральд Малкольм Даррелл (Gerald Malcolm Durrell; 1925–1995), чья жизнь была наполнена любовью к людям и животным, которых надо охранять и защищать, писал: «Охрана животных и растений, по своей сути, — охрана нас самих... Надо защищать их, ведь если уйдут они, уйдём и мы».

Биоразнообразии (т.е. жизнь во всех её проявлениях) — ключевой феномен жизни на земле, который с недавнего времени кроме генетического, видового и экосистемного элемента включает понятие «молекулярное разнообразие». Сложность биологической системы, разнокачественность её компонентов рассматриваются важнейшим эколого-экономическим индикатором благополучия и приоритетом ценности живой природы на ре-

гиональном, национальном и глобальном уровне. Утрата биоразнообразия с точки зрения видов существенно влияет на живой макромир, микроорганизмы, окружающую среду и имеет необратимые последствия. Снижение биоразнообразия, обусловленное изменением климата, урбанизацией, воздействием различных природных и промышленных источников, загрязнением воздуха и использованием химических веществ, выбросами и изменением концентрации основных аэроаллергенов и поллютантов, является проблемой, определяющей здоровье и качество жизни возрастающего числа пациентов с аллергией в настоящем и будущем.

Сохранение биоразнообразия становится одним из направлений масштабной деятельности по достижению устойчивого развития человечества. Этот принцип подразумевает как высокий уровень международного сотрудничества, так и основательную и выверенную законодательную и научную поддержку.

Интеграция знаний о взаимосвязи между здоровьем человека, животных, растений и состоянием окружающей среды позволила сформулировать новую парадигму: «Один мир — одно здоровье» (One Health), что предполагает многостороннее сотрудничество во многих культурных, дисциплинарных, институциональных и секторальных областях. Инициатива по развитию подхода One Health поддерживается региональными бюро ВОЗ многих стран и специалистами таких секторов, как общественное здравоохранение, медицина, здравоохранение животных, охрана здоровья растений, окружающая среда. Так, ведётся тесное сотрудничество ВОЗ с Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) и Всемирной организацией по охране здоровья животных (World Organisation for Animal Health; историческое название — Международное эпизоотическое бюро, МЭБ), с тем чтобы укреплять межсекторальные ответные меры на риски в области безопасности на границе соприкосновения экосистем людей и животных и предоставлять рекомендации в отношении путей снижения этих рисков².

В развитии концепции единого здоровья особое значение придаётся слаженным совместным, многопрофильным и межсекторальным действиям в отношении потенциальных или реальных рисков, возникающих при контактах между людьми, животными и экосистемой. Актуальность такого подхода не вызывает сомнений, что можно проследить на примере межвидовых заболеваний, обусловленных современным типом экономического развития на

земле. Человечество в связи с этим подвергается разнообразным угрозам. Например, растущая плотность населения, большая зависимость питания людей от мясных продуктов приводит к необходимости увеличения поголовья домашнего скота, возрастают глобальные перевозки животных и животноводческой продукции, перемещаются сотни видов дикой фауны, птиц. Глобальные процессы миграции (естественной или искусственной) способствуют также свободному перемещению опасных бактерий, вирусов, грибов, носителями которых являются животные и птицы. Это относится и к прионным белкам, роль которых выявлена при развитии тяжёлых, иногда смертельно опасных болезней, таких как губчатый энцефалит (коровье бешенство), трансмиссивная губчатая энцефалопатия, поражающая семейство оленьих (хроническая изнуряющая болезнь оленей и лосей), скрап (scrapie) у овец и коз. Природные и искусственные факторы, таким образом, влияют на здоровье человека, однако изучение простых ассоциаций для оценки риска болезни с точки зрения генетики уже недостаточно для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения. В свете концепции единого здоровья среди описанных эпидемиологических, генетических, экологических, иммунологических факторов риска необходимо выделять первопричинные, второстепенные, а также требующие разработки новой методологии исследований и анализа.

Важным примером объединения усилий в сфере анализа взаимодействий в области окружающей среды и медицины является новая коронавирусная пандемия, продемонстрировавшая стремительное распространение вируса по планете.

Коронавирусы — большое семейство РНК-вирусов, способных инфицировать животных (их естественных хозяев) и человека. Коронавирусная инфекция распространена повсеместно и регистрируется в течение всего года с пиками заболеваемости зимой и ранней весной. В структуре острых респираторных вирусных инфекций круглогодично присутствуют четыре коронавируса (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей лёгкой и средней степени тяжести. Большинство патогенных коронавирусов относится к роду *Betacoronavirus*, к нему также принадлежат особо опасные возбудители летальных пневмоний SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome — *тяжёлый острый респираторный синдром*) и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus — *ближневосточный респираторный синдром*).

SARS-CoV (резервуар — летучие мыши) в 2002–2004 г. впервые стал причиной эпидемии, сопровождавшейся развитием тяжёлого острого респираторного синдрома или атипичной пневмонии с высоким уровнем летальности (774 под-

² Многосекторальный подход «Единое здравоохранение» [сентябрь, 2017]. Режим доступа: <http://www.who.int/features/qa/one-health/ru>. Дата обращения: 15.01.2021.

тверждённых случая) в 37 странах мира. После 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано. MERS-CoV (резервуар — одногорбые верблюды), впервые отмеченный на Аравийском полуострове (82% случаев в Саудовской Аравии), в настоящий момент продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания (в период 2012–2020 гг. зарегистрировано 866 летальных исходов).

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 — *тяжёлый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом 2*) является новым коронавирусом, которому 11 февраля 2020 г. Международным комитетом по таксономии вирусов присвоено официальное название COVID-19 (Coronavirus disease 2019).

По состоянию на 21 января 2021 г., по данным Университета Дж. Хопкинса (John Hopkins University), в ходе пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, было зарегистрировано 98 234 485 случаев заболевания в 188 странах (список может увеличиться) и территориях; 2 108 876 человек скончались и более 54,1 млн выздоровели³.

Приведённые факты говорят о том, что нельзя добиться глобального здоровья без радикального изменения мировоззрения. Подход «Единое здравоохранение» — парадигма, которая учитывает взаимосвязь здоровья человека, животных и экосистем. Он предусматривает слаженные совместные, многопрофильные и межсекторальные действия в отношении потенциальных или реальных рисков, возникающих при контактах между людьми, животными и экосистемой. Нужен более широкий и демократичный подход, основанный на понимании того факта, что мир у нас всего один, и здоровье тоже одно [10].

В ноябре 2018 г. Европейская академия аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) провела первый Европейский стратегический форум по аллергическим болезням и астме для объединения всех заинтересованных сторон, обсуждения проблем и возможных вариантов ответа на вызовы современности. Участники форума единодушно согласились с концепцией «Единого здоровья» и необходимостью развития и совершенствования новых подходов к оценке различных воздействий на организм в разные периоды жизни (внутриутробно, в постнатальном периоде, раннем детстве и позднем периоде жизни) [11].

³ Overview [17 January 2021]: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---19-january-2021>; GIS and Data Services Sheridan Libraries: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/>; CORONAVIRUS (COVID-19): <https://coronavirus-monitor.ru/>

Развитие концепции экспосома

В настоящее время не существует стандартного или систематического способа измерения влияния воздействия окружающей среды на здоровье. Сложным является сам процесс документирования воздействия, поскольку существуют различные классы провоцирующих факторов (физический, химический, биологический и психосоциальный); есть различия по источнику (вода, воздух, почва, продукты питания, потребительские товары и лекарства); месту (дома, в школе, на работе, в районе, сообществе, путешествиях и т.д.), периоду воздействия на разных этапах жизни (плод, ребёнок, подросток, взрослые и пожилые люди), особенностям контакта с нашим организмом через разные входные ворота (лёгкие, кожа, слизистые, желудочно-кишечный тракт), влиянию через различные биологические пути на разные ткани, органы, системы. Кратковременные или долгосрочные хронические воздействия, высокие или низкие их дозы, инструменты измерения, чувствительность методов определения найдут отражение в биологическом ответе организма. Сложность взаимодействий между человеком и средой требует новых подходов к анализу как экологических причин, так и особенностей биологического ответа организма в условиях латентного, кратковременного или долговременного воздействия различных факторов.

Для эффективного анализа требуется создание единого хранилища совместимых данных, в то время как охарактеризованные выше показатели и сведения по изучению окружающей среды, информация, основанная на омикс-технологиях, пока выглядят достаточно разрозненными и разноформатными. Для того чтобы заметно улучшить и даже революционизировать методы использования традиционных компонентов медицинской информатики, требуются новые подходы, способные улавливать даже слабые системные взаимодействия между максимально сложной структурой человек–среда.

Каковы возможности реализации такой идеи, объединяющей в единое теоретическое и практическое поле массив данных медицинских, биологических, психологических, педагогических, экологических и философских наук? Достижимо ли на современном этапе создание интегральной теории здоровья? Текущие события показывают, что прогнозирование фенотипов организма с учётом вклада окружающей среды необходимо для индивидуализированного подбора профилактики и лечения.

В 2005 г. С.Р. Wild ввел термин «экспонирование», «экспосом», чтобы описать возможные воздействия на окружающую среду, которая в качестве дополнения к геному может дать важные подсказки к пониманию хронических заболеваний [12]. В пред-

лагаемой концепции **экспосом** (exposome) имеет прямое отношение к области омиксных данных как термин, описывающий совокупность факторов окружающей среды, влияющей на регуляцию генов и индивидуальное развитие организмов. Для изучения аллергических и иммуноопосредованных заболеваний **экспосомный** подход становится особенно перспективным, так как он способен раскрыть не отдельные предикторы развития заболевания, но составить в целом профиль риска пациента.

В отличие от других «омов» (генома, транскриптома, метагенома), **экспосом** не является внутри- или межклеточным параметром — он объединяет воздействие окружающей среды на протяжении всей жизни, в том числе факторы образа жизни, начиная с дородового периода (*pre womb to tomb — от зачатия до смерти*).

Экспосом включает в себя 3 вида воздействия на живой организм:

1) **общую среду**, включая городскую или сельскую местность, климат, загрязнение воздуха, образование;

2) **конкретную внешнюю среду**, в том числе диету, физическую активность, воздействие табака, инфекцию, род занятий;

3) **внутреннее тело окружающей среды (внутренние факторы)**.

Требуется точная оценка полной истории воздействия, чтобы понять сложное взаимодействие с генетической восприимчивостью, поскольку большинство генетических изменений будет способствовать бремени болезней населения только при наличии специфических воздействий окружающей среды. Упрощённая схема взаимосвязи генома, **экспосома** и фенома (фенотипа) представлена на рис. 4 (адаптировано [13]).

Взаимодействие генов с окружающей средой стало лейтмотивом научных исследований в аллергологии последних лет. Секвенирование и картирование генома человека обеспечивает основу для выяснения экспрессии генов и функции белков, а также определения биохимических путей, вовлечённых в естественную историю хронических заболеваний. Хотя риски развития хронических заболеваний связаны как с генетическими факторами, так и с факторами окружающей среды (при этом на долю последних приходится от 70 до 90% рисков заболеваний), тем не менее медицинская наука, в том числе и эпидемиология, для поиска ответов на вопросы о рисках болезней опирается

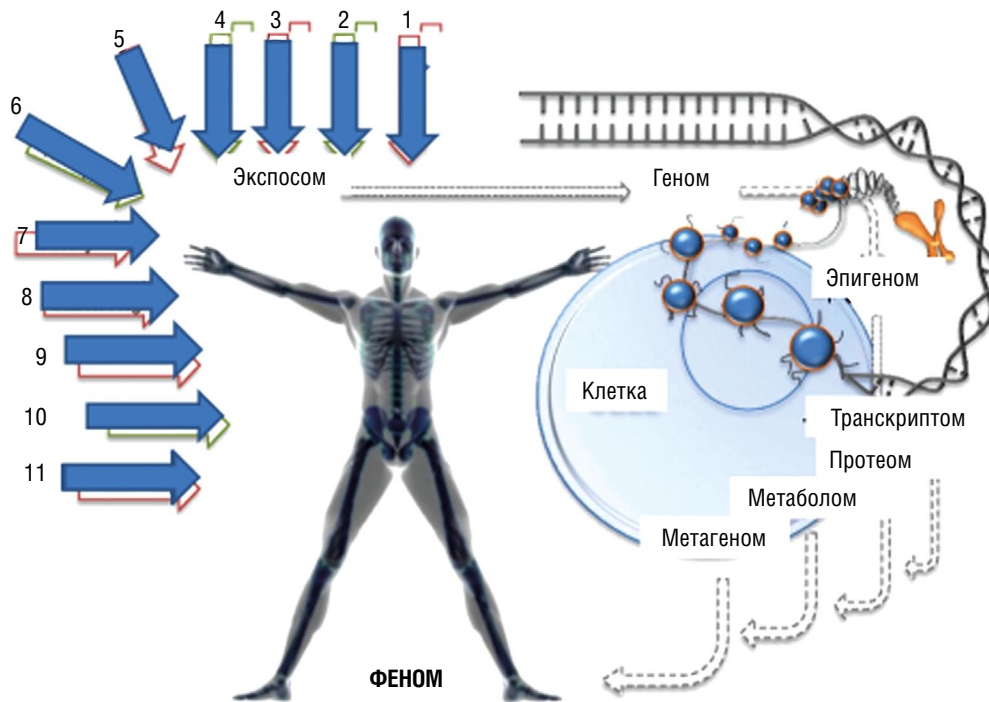


Рис. 4. Представление о взаимодействии между **экспосомом** (негенетическими элементами, с которыми сталкивается организм) и поддающимися количественному определению элементами человеческого организма: стрелками обозначены некоторые возможные факторы влияния на фенотип пациента при аллергии: семейный анамнез атопии (1); тип кормления при рождении (2); экология — воздух, вода (3); характер питания (4); ожирение (5); курение (6); физическая активность (7); стресс (8); профессиональные сенсibilизаторы (9); контакт с аллергенами (10); приём антибиотиков и других лекарств (11). Адаптировано [13].

Fig. 4. The idea of the interaction between the **exposome** (non-genetic elements that the body encounters) and the quantifiable elements of the human body: arrows indicate some possible factors influencing the patient’s phenotype with allergies: family history of atopy (1); type of feeding at birth (2); ecology — air, water (3); the nature of the diet (4); obesity (5); smoking (6); physical activity (7); stress (8); professional sensitizers (9); contact with allergens (10); taking antibiotics and other medications (11). Adapted [13].

на полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Association Studies, GWAS), опасаясь необъективных выводов по генно-средовому взаимодействию из-за фрагментированной или неточной информации по факторам окружающей среды. Однако ценность дорогостоящей генетической информации будет, несомненно, выше, если будут использоваться исследования ассоциаций в масштабе эпигенома (полноэпигеномные ассоциации; Epigenome-wide association studies, EWAS), а также исследования ассоциаций в масштабе всей окружающей среды (Environment-Wide Association Study, EWAS).

Следующей задачей, стоящей перед учёными, является определение степени, в которой поиск взаимодействия генов с окружающей средой может быть успешно интегрирован в концепцию экспосома. Потенциальная роль экспосома как воздействия на человека совокупности всех экзогенных и эндогенных источников во «внутренней химической среде» организма предполагает, что воздействие включает не только химические вещества, попадающие в организм из внешней окружающей среды (например, воздух, вода, еда, пыль), но также и соединения, образуемые в организме в результате воспаления, окислительного стресса, перекисного окисления липидов, инфекции, изменения микробиома и других естественных процессов. Внутренняя химическая среда динамична в течение жизни благодаря воздействию разных факторов и процессов.

Концепция экспосома была предложена для улучшения здоровья человека, её принципы могут быть расширены и распространены на разнообразные экологические проблемы. Чтобы понять сложность воздействия, с которым сталкиваются индивидуумы на протяжении жизни, вероятно, можно использовать систему больших данных (Big Data), традиционные и нетрадиционные методы биомониторинга. В отличие от геномных данных, которые состоят из стабильных линейных последовательностей, экспосомные характеристики являются гетерогенными, нелинейными переменными, которые меняются во времени и пространстве. Именно поэтому для качественной и полной оценки генно-средовых взаимодействий важно не просто анализировать большое количество разнообразных данных (здесь действует принцип «больше данных — не эквивалент лучшей информации»), а необходим их правильный и актуальный отбор. Работа с гигантскими массивами данных составляет суть технологий Big Data. Но объём данных ещё «не делает погоды». Учёные взяли за основу ёмкую формулу Big Data, акцентируя внимание на таких важных характеристиках, как 4 V: *Variety* (разнообразие, гетерогенность без стандартов), *Velocity* (скорость — множество собранных данных в

секунду), *Volume* (объём — данные, накопленные в течение длительного времени из нескольких источников), *Veracity* (достоверность). При этом каждая «V» важна для понимания общей картины.

Посредством гибридных подходов и интеграции появляющихся методов стратегии биомониторинга могут быть максимизированы в исследованиях для определения экспосома. Одной из первых попыток описать ранний экспосом европейской популяции и разгадать его связь с маркерами омиксов и здоровьем в детстве стал проект «Экспозиция ранней жизни человека» (Human Early Life Exposome, HELIX). Проект ориентирован на период беременности и детства («ранняя жизнь») в качестве отправной точки для развития жизненного пути. Основой существующих данных станут 32 000 пар мать—ребёнок от рождения до зрелости (объединённые данные из 6 продольных европейских когорт).

Плод и младенец особенно уязвимы к экологическим опасностям: загрязнению окружающей среды, экологическому табачному дыму (environmental tobacco smoke, ETS), шуму, пестицидам, радиации и т.п. Чтобы охарактеризовать и связать факторы среды с данными об основных показателях здоровья детей (рост и ожирение, неврологическое развитие, здоровье органов дыхания), будут использованы новые инструменты и методы (биомаркеры, основанные на омиксах подходы, дистанционное зондирование и пространственные методы на основе ГИС, персональные датчики измерения экспосома, статистические инструменты для комбинированных воздействий и бремя методологий болезни). Понимание эффекта суммирования воздействия окружающей среды на протяжении всей жизни ребёнка необходимо для выявления экономически эффективных вмешательств, которые снижают риск атопии у детей.

Потребность в системном решении проблем, связанных с усилением мер по охране, сохранению и укреплению здоровья, многократно обсуждалась в связи с проектом человеческого экспосома (Human Exposome, HEP), аналогичного проекту генома человека, но пока он ждёт своего финансирования и поддержки.

Совместный документ PRACTALL (Практическая аллергология), созданный в результате сотрудничества EAACI и Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI), даёт оценку текущих концепций и неудовлетворённых потребностей о роли экспосома при аллергических заболеваниях и астме [14].

Создана первая база данных по биомаркерам воздействия на окружающую среду (Exposome-Explorer⁴). Предложены классификация биомар-

⁴ Exposome-Explorer. Available from: <http://exposome-explorer.iarc.fr>

керов воздействия для последующего анализа факторов риска с подробной информацией о природе биомаркеров, их концентрации в различных биологических образцах человека, исследуемой популяции, а также аналитические методы, используемые для измерения, корреляции между измерениями внешнего воздействия и данными о биологической воспроизводимости.

В Белой книге по аллергии (EAACI White Book, 2018), материалах Европейского стратегического форума по аллергическим болезням и астме, других документах [10, 11, 14] приведён обзор современных знаний об экспосоме, неудовлетворённых потребностях науки и клинической медицины в оценке воздействий и их связи с оценкой опасности различных факторов окружающей среды, которые влияют на распространённость и течение аллергических заболеваний, таких как астма, аллергический ринит, атопический дерматит, контактный дерматит. Окружающий климат может непосредственно влиять на каждого пациента, он также определяет тип флоры и фауны в определённых географических регионах и, таким образом, воздействует на источники пищевых и переносимых по воздуху аллергенов. Уже сейчас накопленные данные могут служить источником для поиска новых и эффективных методов профилактики и лечения аллергии в рамках персонализированной медицины.

Заключение

Таким образом, современное научное мировоззрение концептуально и практически ориентируется на интегрированные исследовательские программы, которые изучают развитие, лечение и профилактику практически всех заболеваний человека с помощью анализа гено-средовых взаимодействий. Основной вектор научных и клинических направлений в персонализированной медицине — «омиксные» науки, к которым в последние годы добавилась экспосомика. Пока нет полного представления о том, насколько обширен человеческий экспосом, какие составляющие компоненты максимально важны. Это очень трудная задача с большим количеством неизвестных. Но трудно — не значит невозможно: это означает, что придётся потрудиться. Специалисты измеряют такие параметры, как загрязнение воздуха и другие факторы, в широких масштабах на популяционном уровне, но никто не измерял биологические и химические воздействия на индивидуальном уровне. Экспосомика как молодая наука позволяет уйти от *традиционного (пусть даже улучшенного) механистического* понимания причинно-следственных связей между параметрами среды и здоровьем человека к пониманию последовательности биологических событий от начального молекулярного взаимодействия химического вещества с биологической мишенью.

Лучшее знание влияния экспосомы на развитие аллергии имеет решающее значение для того, чтобы побудить пациентов, работников здравоохранения и политиков к действиям по смягчению воздействия изменений окружающей среды. В ближайшие несколько лет мы станем свидетелями значительного прогресса в нашем понимании экспосомы и его влияния на болезни и здоровье.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и написании рукописи.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, проведение исследования и подготовка статьи, одобрение финальной версии перед публикацией).

Author contribution. Author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lander E.S., Linton L.M., Birren B., et al.; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature*. 2001. Vol. 409, N 6822. P. 860–921. doi: 10.1038/35057062
2. Zaidi S.K., Young D.W., Montecino M., et al. Architectural epigenetics: mitotic retention of mammalian transcriptional regulatory information // *Mol Cell Biol*. 2010. Vol. 30, N 20. P. 4758–4766. doi: 10.1128/MCB.00646-10
3. Waddington C.H. Canalization of development and the inheritance of acquired characters // *Nature*. 1942. Vol. 150, N 3811. P. 563–565. doi: 10.1038/150563a0
4. Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013, Т. 17, № 4-2, С. 805–832.
5. Astafieva N., Kobzev D. Role of airborne pollutants in the exacerbation of bronchial asthma: 16 World Congress of Asthma, Buenos Aires Argentina, 17–20 October 1999. *Int Proc Div*; 1999. P. 97–101.
6. D'Amato G., Annesi-Maesano I., Vaghi A., et al. How do storms affect asthma? // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018. Vol. 18, N 4. P. 24. doi: 10.1007/s11882-018-0775-9

7. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В. и др. Пыльцевая аллергия в Саратовской области // Российский аллергологический журнал. 2010. № 1. С.17–25.
8. Cecchi L. From pollen count to pollen potency: the molecular era of aerobiology // *Eur Respir J*. 2013. Vol. 42. N 4. P. 898–900. doi: 10.1183/09031936.00096413
9. Нурбаев С. Практическое использование ГИС-технологии в здравоохранении [интернет] // САПР и графика. 2000. №5. Режим доступа: <https://sapr.ru/article/7223> Дата обращения 15.11.2020.
10. Agache I, Akdis CA, Chivato T, et al. EAACI White Paper on Research, Innovation and Quality Care. Available from: www.eaaci.org/resources/books/white-paper.html. Accessed February 14, 2019.
11. Agache I., Annesi-Maesano I., Bonertz A., et al. Prioritizing research challenges and funding for allergy and asthma and the need for translational research: The European Strategic Forum on Allergic Diseases // *Allergy*. 2019. Vol. 74. N 11. P. 2064–2076. doi: 10.1111/all.13856
12. Wild C.P. The exposome: from concept to utility // *Int J Epidemiol*. 2012. Vol. 41, N 1. P. 24–32. doi: 10.1093/ije/dyr236
13. Franks P.W., Pearson E., Florez J.C. Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 diabetes: progress, pitfalls, and prospects // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36, N 5. P. 1413–1421. doi: 10.2337/dc12-2211
14. Agache I., Miller R., Gern J.E., et al. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 3. P. 449–463. doi: 10.1111/all.13690
3. Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*. 1942;150(3811):563–565. doi: 10.1038/150563a0
4. Vanyushin B. Epigenetics today and tomorrow. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2013;17(4-2):805–832. (In Russ).
5. Astafieva N, Kobzev D. Role of airborne pollutants in the exacerbation of bronchial asthma: 16 World Congress of Asthma, Buenos Aires Argentina, 17–20 October 1999. *Int Proc Div*; 1999. P. 97–101.
6. D'Amato G, Annesi-Maesano I, Vaghi A, et al. How do storms affect asthma? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(4):24. doi: 10.1007/s11882-018-0775-9
7. Astafieva NG, Udovichenko EN, Gamova IV, et al. Pollen allergy in the Saratov region. *Russian Journal of Allergy*. 2010;1:17–25.
8. Cecchi L. From pollen count to pollen potency: the molecular era of aerobiology. *Eur Respir J*. 2013;42(4):898–900. doi: 10.1183/09031936.00096413
9. Nurbaev S. Practical use of GIS-technology in health care [internet]. CAD and graphics. 2000;(5). (In Russ). Available from: <https://sapr.ru/article/7223>
10. Agache I, Akdis CA, Chivato T, et al. EAACI White Paper on Research, Innovation and Quality Care. Available from: www.eaaci.org/resources/books/white-paper.html. Accessed February 14, 2019.
11. Agache I, Annesi-Maesano I, Bonertz A, et al. Prioritizing research challenges and funding for allergy and asthma and the need for translational research: The European Strategic Forum on Allergic Diseases. *Allergy*. 2019;74(11):2064–2076. doi: 10.1111/all.13856
12. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):24–32. doi: 10.1093/ije/dyr236
13. Franks PW, Pearson E, Florez JC. Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 diabetes: progress, pitfalls, and prospects. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1413–1421. doi: 10.2337/dc12-2211
14. Agache I, Miller R, Gern JE, et al. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document. *Allergy*. 2019;74(3):449–463. doi: 10.1111/all.13690

REFERENCES

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al.; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):860–921. doi: 10.1038/35057062
2. Zaidi SK, Young DW, Montecino M, et al. Architectural epigenetics: mitotic retention of mammalian transcriptional regulatory information. *Mol Cell Biol*. 2010;30(20):4758–4766. doi: 10.1128/MCB.00646-10

ОБ АВТОРЕ

Астафьева Наталья Григорьевна, д.м.н., профессор; адрес: Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>; e-mail: astang@mail.ru

AUTHOR INFO

Natalia G. Astafieva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 112, Bolshaya Kazachia street, 410012, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>; e-mail: astang@mail.ru