



Источники химической опасности. Опасные химические вещества

УДК 504.06

DOI: 10.25514/CHS.2023.2.25002

Химическое пространство опасных веществ

И. К. Журкович¹, Б. Л. Мильман¹✉

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение “Научно-клинический центр токсикологии имени акад. С.Н. Голикова ФМБА России”, Санкт-Петербург, Россия,
e-mail: bormilman@yandex.ru

Поступила в редакцию: 08.06.2023 г.; после доработки: 27.09.2023 г.; принята в печать: 16.11.2023 г.

Аннотация – Мера общей химической опасности может быть представлена в виде множества существующих опасных веществ, как их пространство. Для описания составляющих этого и других химических пространств (соединений и веществ) и оценки размера последних хорошо подходят химические базы данных. Размер пространства опасных веществ составляет приблизительно 1,2 млн соединений и веществ и имеет тенденцию к росту. Выделено подпространство веществ, вызывающих растущую озабоченность («новые загрязнители» окружающей среды, несколько процентов множества опасных веществ) и попадающих в новые регулирующие документы, которые обеспечивают химическую безопасность.

Ключевые слова: химическая безопасность, химическое пространство, базы данных, нецелевой химический анализ, загрязнители окружающей среды.

Chemical hazard sources. Hazardous chemical substances

UDC 504.06

DOI: 10.25514/CHS.2023.2.25002

A Chemical Space of Dangerous Substances

Inna K. Zhurkovich¹, and Boris L. Milman¹✉

¹Acad. S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, FMBA of Russia,
St. Petersburg, Russia

Received: June 6, 2023; Revised: September 27, 2023; Accepted: November 16, 2023

Abstract – A measure of overall chemical hazard can be represented by a set of existing hazardous substances, called their space. Chemical databases are well suited to describe the components of this and other chemical spaces (compounds and substances) and to estimate the size of the latter. The size of the space of hazardous substances is approximately 1.2 million compounds and substances and tends to grow. A subspace of substances of emerging concern ("emerging pollutants", a few per cent of the set of hazardous substances) that fall within the new regulatory framework that provides chemical safety has been identified.

Keywords: chemical safety, chemical space, databases, non-target chemical analysis, environmental pollutants.

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение химической безопасности – многосторонняя задача [1]. Необходимо, в частности, уверенное обнаружение и идентификация опасных веществ в окружающей среде, производственных помещениях, продуктах питания, физиологических жидкостях (кровь, моча) и тканях органов человека с использованием методов и инструментов химического анализа. Обязательно создание соответствующих информационных систем, сообщающих об опасных веществах, их свойствах и характеристиках, присутствии в указанных средах. Как следствие, снижение химических рисков обусловлено развитием аналитической химии и информатики, которое, как выясняется в последние годы, носит взаимозависимый характер. Современная аналитика, благодаря применению новейших аналитических приборов, таких как масс-спектрометры и хроматографы высокого разрешения, способствовала обнаружению многих новых опасных соединений (веществ) в перечисленных выше объектах анализа [2–4]. Эти соединения и вещества включены в химические и родственные базы данных (БД), количество и наполнение которых резко увеличивается. В свою очередь, присутствие тех или иных опасных веществ в основных химических БД способствует их уверенной идентификации в анализируемых образцах [4].

Множество химических соединений принято называть химическим пространством [2]. Выделение отдельного пространства тех или иных веществ, например, опасных для окружающей среды, предоставляет возможности глубокого изучения связи между структурой и свойствами таких соединений и совершенствования химико-аналитических методов [5–7]. В настоящей статье рассмотрено отдельное пространство опасных веществ (соединений), полная информация о которых необходима для оценки всех факторов опасности (физических факторов, угроз здоровью человека и окружающей среде). Эта информация должна относиться ко всем опасным соединениям/веществам, всем их свойствам (характеристикам), присущим этим объектам как опасным, главным способам обращения с ними, регулирующим документам и т.д. Химические БД – это хранилище такой необходимой информации, и они представляют собой своеобразную виртуальную оболочку для химического пространства (пространств) и позволяют оценить размер последнего как условную информационную меру суммы химических опасностей.

Итак, учитывая актуальность развития информатики в обеспечении химической безопасности, мы хотели бы в настоящей статье, во-первых, кратко представить наиболее новые сведения об основных БД, характеризующих пространство опасных веществ и «родственные» химические пространства, и, во-вторых, оценить размерности этих пространств (число соединений/веществ).

СОЕДИНЕНИЯ И ВЕЩЕСТВА – ТОЧКИ ХИМИЧЕСКОГО ПРОСТРАНСТВА

Химические пространства включают как химические вещества, так и химические соединения. Различия между ними отражены в таблице 1.

Таблица 1. Терминология, относящаяся к химическому пространству**Table 1.** Terminology of chemical space

Термин	Английский термин	Определение	Комментарии
Химическое соединение	Chemical compound	Вещество, молекулы которого идентичны, имеют одинаковый атомный состав и одинаковую структуру	Другие термины – однокомпонентное вещество, компонент (вещества, смеси, раствора, образца)
Химическое вещество	Chemical substance	Химическое соединение или смесь соединений	Варианты терминологии – однокомпонентное или многокомпонентное вещество, материал
Опасное вещество	Hazardous substance, substance/material of concern	“... вещество... способное оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье человека и окружающую природную среду” [1]	Взрывчатые и горючие вещества включают в эту категорию
Вещества, вызывающие растущую озабоченность (ВВРО), “новые загрязнители” [8]	Chemicals/ compounds/ substances of emerging concern, emerging pollutants/ contaminants	Загрязнители воды и других объектов окружающей среды, которые, как правило, недостаточно регулируются (или не регулировались до последнего времени) действующими законодательствами об охране окружающей среды	Необязательно новые соединения. Новым является частое обнаружение в объектах окружающей среды и осознание повышенного риска использования. К ВВРО причисляют многие лекарственные соединения, средства личной гигиены, пестициды, микроцистины, ПАВ, пластификаторы, наночастицы и др.

Термины «соединение» и «однокомпонентное вещество» – синонимы, первый из них традиционен, понятен химикам. «Соединение» лучше, чем более широкое понятие «вещество», подходит при описании свойств и характеристик индивидуальных молекулярных образований, их теоретического рассмотрения и соответствующих расчетов (молекул *in silico*), представлении результатов химического молекулярного анализ и т.д. Понятие «вещество» лучше соответствует готовой химической продукции, ее разновидностям и образцам, реактивам, другим материальным объектам, например отобраным для распознавания и анализа. Смеси соединений, как правило, относят к веществам («многокомпонентным веществам»).

Терминология БД (см. ниже), прежде всего наиболее крупных, не всегда совпадает. Так, БД ChemSpider [9] различает одно- (single-component structures) и многокомпонентные (multi-component structures) вещества при явном преобладании первых (соединений). Соли органических кислот и оснований (аминов), например, относят к многокомпонентным структурам, т.е. к веществам. В другой большой БД, PubChem [10], такие соли, как показывают отдельные примеры, относят и к соединениям (compounds), и к веществам

(substances). В этой БД на 116 млн соединений приходится 308 млн веществ, к которым относят, во-первых, соединения в составе различных смесей и в виде разных товаров и, во-вторых, формально эти же вещества, включенные в другие БД. Так, в случае перфтороктановой кислоты (распространенное ПАВ, представитель группы «веществ, вызывающие растущую озабоченность»), на одно соединение приходится 181 «различных» веществ, которые представляют собой (а) реактивы и химикаты, различающиеся чистотой, размером упаковок, фирмами-производителями и другими характеристиками и (б) виртуальные вещества – записи об этом соединении/веществе в других БД и отдельных документах [10].

Опасными считают, как соединения, так и вещества. «Опасные вещества» – более общий термин, тем более, если рассматриваются практические аспекты получения и использования химикатов. В особую группу опасных веществ выделяют сравнительно давно известные соединения, названные ВВРО (табл. 1). Внимание к ним связано с успехами нецелевого анализа, который обнаружил многие из таких соединений в водных и других объектах окружающей среды (назовем их также «новыми загрязнителями», прямой перевод английского названия таких соединений – «возникающие загрязнители»).

БАЗЫ ДАННЫХ

Наиболее современный и полный источник сведений об опасных веществах – химические базы данных. Основные БД, относящиеся к теме статьи и отобранные среди многих родственных массивов информации, охарактеризованы в таблице 2. Их можно разделить на несколько категорий.

Таблица 2. Химические базы данных и опасные соединения/вещества (сентябрь 2023 г.)

Table 2. Chemical databases and dangerous compounds/substances (September, 2023)

№	БД, их тематика и владельцы	Количество объектов	Комментарии, источники информации
Общехимические БД			
1	PubChem [10], биологически важные соединения и вещества, Национальный институт здравоохранения (NIH), США	116 млн соединений, 308 млн веществ	936 источников информации. Описание наиболее распространенных соединений по 20 и более рубрикам. Количество соединений в классификационных группах: безопасность и опасность (Safety and Hazards) – 185057; токсичность (Toxicity) – 118133; химическая безопасность (Chemical Safety) – 180959; соединения из БД EPA (№ 3) – 249670; соединения из БД NORMAN SLE (№ 4) – 115752
2	БД ChemSpider [9], распространенные соединения, Королевское химическое общество (RSC), Великобритания	128 млн соединений и, в меньшей степени, веществ	Разнообразный поиск соединений по многочисленным свойствам и характеристикам. Данные из 277 источников. Характеристики безопасности (Safety) и токсичности (Toxicity) - во вкладке «Свойства» (Properties) справок для многих соединений

№	БД, их тематика и владельцы	Количество объектов	Комментарии, источники информации
Химические БД опасных соединений/веществ			
3	CompTox Chemistry Dashboard [11], химическая опасность, Агентство по охране окружающей среды (EPA), США	1200059 соединений и веществ	Наиболее объемная и детальная из специализированных БД. Подробное описание соединений, характеристики различных видов химической опасности, многочисленные гиперссылки (рис. 1)
4	NORMAN-SLE [12], загрязнители окружающей среды, NORMAN, Европа	115752 соединений, > 117 тыс. веществ (по данным PubChem)	NORMAN - европейская ассоциация лабораторий и исследователей, занимающихся анализом объектов окружающей среды. Эта БД интегрирована в PubChem, состоит из отдельных фрагментов, которые могут рассматриваться и отдельно. В частности, коллекция CECscreen: Screening List for Chemicals of Emerging Concern охватывает соединения группы ВВРО (> 50 тыс. соединений и веществ по данным PubChem, > 70 тыс. по другим данным [12, 13]).
Товарная химическая продукция			
5	eChemPortal [14] химическая опасность, Организация экономического сотрудничества и развития (OECD)	от ~ 900000 до ~ 1200000 веществ (наша оценка)	Компиляция из 35 БД. Опасные вещества и их описания. Поиск по идентификаторам веществ, их свойствам и характеристикам, классификационным категориям опасности (GHS)
6	CHEMLIST [15], химическая продукция, Chemical Abstracts Service (CAS), США	> 417000 веществ	Информация о химикатах, выпускаемых в товарном виде и регулируемых международными и национальными нормативными актами. Некоторые свойства и характеристики; нормативные требования и поиск по ним. Нет свободного доступа
7	REACH [16], регулируемые вещества, Европейское химическое агентство (ECHA)	22480 веществ	REACH: Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation - регулирование химических веществ: регистрация, оценка, разрешение и ограничения. Регулируемые в ЕС вещества, разнообразные характеристики их опасности, регулирование обращения и работы с ними
8	Haz-Map [17], химия и медицина, фирма Haz-Map, США	13347 соединений (по данным PubChem)	Информация об опасных химических веществах и профессиональных заболеваниях. Бумажные и электронные источники данных. Поиск по веществам, заболеваниям и симптомам
9	GHS [18, 19] классификация и маркировка веществ, ООН	183788 соединений (по данным PubChem)	UN Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) - Глобальная гармонизированная система классификации опасности и маркировки химической продукции ООН. Описание, классификация и маркировка факторов физических угроз, опасности для человека и окружающей среды. Поиск информации по отдельным соединениям удобно проводить, используя БД PubChem

1. Общехимические БД, к ним относятся PubChem и ChemSpider (№№ 1 и 2). Они охватывают существенную долю известных химических соединений (веществ), общее количество которых, по-видимому, составляет сотни миллионов (см. ниже). Первая из этих БД описывает химическое пространство более детально – за счет большего количества информации и многочисленных гиперссылок на другие источники информации. Эта БД поглотила многие более ранние информационные ресурсы. Тем не менее, источником данных ChemSpider, как минимум, нельзя пренебрегать, поскольку эта БД развивается, в основном, независимо и весьма удобна при поиске соединений по их многочисленным свойствам и характеристикам.

Опасные вещества с известными свойствами и характеристиками – составная часть этих БД, но сравнительно небольшая (на уровне 1%). В PubChem число таких соединений измеряется малыми сотнями тысяч (см. табл. 2). По-видимому, это заниженная оценка пространства опасных веществ: соответствующие характеристики не всех веществ этой группы введены в БД. При детальном поиске информации необходимо переходить к специализированным сводкам данных (БД № 3 и другие).

2. Химические БД опасных соединений/веществ. Наибольшая и наиболее информативная из них – CompTox Chemistry Dashboard (№ 3, табл. 2). Она охватывает более 1 млн соединений (веществ), охарактеризованных различными показателями опасности для человека и окружающей среды – характеристиками токсичности, канцерогенности, биodeградации, бионакопления и многими другими. Основные данные присутствуют в БД, другие – можно найти по гиперссылкам на различные источники информации и ресурсы, в том числе позволяющие предсказывать спектральные и другие свойства (рис. 1).

В пространстве опасных веществ выделена группа ВВРО (табл. 1). Для ее прямой характеристики подходит объединенная БД NORMAN-SLE и ее фрагменты (№ 4, табл. 2), один из которых весьма релевантен этой группе «новых загрязнителей». Поиск соединений в БД NORMAN-SLE удобнее осуществлять через платформу PubChem.

В набор информационных ресурсов ассоциации NORMAN входит также БД EMPODAT – данные по присутствию химикатов (Chemical Occurrence Data) в водоемах и, в гораздо меньшей степени, других объектах окружающей среды [20]. Этот массив информации включает 4506 веществ, обнаруженных, что очень значимо, в результате ~ 95 млн наблюдений.

3. В последнюю группу электронных источников информации, представленных в табл. 2, входят БД с №№ 5–9. Их содержание частично повторяет данные из уже рассмотренных БД, но они характерны тем, что в них вещества рассматриваются как товарная химическая продукция с ее классификацией, маркировкой, регулированием, характеристиками опасности, ссылками на принадлежность к разным спискам химикатов и др. За исключением CHEMLIST, доступ к этим БД является открытым; поиск весьма удобен через платформу PubChem. Номенклатура химических товаров массового производства, представляющих собой опасные в той или иной мере

вещества, включает сотни тысяч наименований (см. табл. 2), хотя по заказу можно получить гораздо большее количество реактивов (БД ZINC [21])



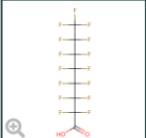
United States
Environmental Protection
Agency

Environmental Topics
Laws & Regulations
About EPA

Search EPA.gov

Home
Search
Lists
About
Tools
Submit Comments

Search all data



Perfluorooctanoic acid

335-67-1 | DTXSID8031865

Searched by Approved Name.

Chemical Details
Executive Summary
Physchem Prop.
Env. Fate/Transport
Hazard Data
Safety > GHS Data
ADME > IVIVE
Exposure
Bioactivity

General

ACS Reagent Chemicals
CAMEO Chemicals
ChEBI
ChemAgora
ChEMBL
Chemspider
Consumer Product Information Database
CPCat
DrugBank
ECHA Brief Profile
ECHA Infocard
EPA Substance Registry
Service

Toxicology

BindingDB
CalEPA OEHHA
Chemical Checker
ChemView
CTD
DrugPortal
eChemPortal
ECOTOX
National Air
Toxics Assessment
NIOSH IDLH
Values

Publications

Bielefeld Academic Search Engine
BioCaddie DataMed
CORE Literature
Search
Federal Register
Google Books (Structure Search)
Google Books (Text Search)
Google Patents (Structure search)
Google Patents (Text search)

Analytical

IR Spectra on PubChem
MassBank
MONA: MassBank
North America
mzCloud
National Environmental Methods Index
NIST NIST Antoine Constants
NIST NIST IR Spectrum
NIST NIST Kovats Index values

Prediction

2D NMR
HSQC/HMBC
Prediction
Carbon-13 NMR
Prediction
ChemRTP
Predictor
LSERD
Proton NMR
Prediction

Рис. 1. Скриншот экрана верхней части страницы Link (гиперссылки), относящейся к справке для перфтороктановой кислоты в БД CompTox Chemistry Dashboard.

Fig. 1. Top of Link page screenshot (hyperlinks) related to the record for perfluorooctanoic acid in the CompTox Chemistry Dashboard database.

В целом, совокупность современных БД, охватывающих пространство опасных веществ, можно рассматривать как некую единую сеть, объединяемую многими сходными/идентичными веществами и взаимными гиперссылками.

ХИМИЧЕСКИЕ ПРОСТРАНСТВА

Пространство опасных веществ – это условная совокупность всех угроз здоровью человека и окружающей среде, а также физических факторов опасности. Это пространство не стационарно, оно пополняется новыми вредными соединениями, прежде всего из «окружающего» пространства известных веществ – по мере их подробного изучения, обнаружения в объектах окружающей среды и других объектах. Поэтому имеет смысл охарактеризовать разные химические пространства, по отношению к которым рассматриваемое множество является подпространством или надпространством.

Виртуальное пространство – совокупность всех возможных химических соединений. Им чаще всего оперируют специалисты по поиску и разработке новых лекарственных веществ. Число низкомолекулярных соединений (органических, с молекулярной массой до 500 Да), которые возможно

синтезировать при учете правил валентности и известных химических реакций, составляет от 10^{20} до 10^{200} по разным оценкам [2]. Очевидно, то, что известно нам сегодня (10^8 соединений по порядку величины) – это астрономически малая часть (от $\sim 10^{-12}$ до 10^{-192}) всей химической «Вселенной». Для сравнения укажем, что диаметр Земли составляет $\sim 10^{-19}$ от размера реальной Вселенной (оценка по данным [22]).

Пространство известных химических соединений. Его размерность можно приблизительно оценить по двум наиболее крупным химическим БД, здесь не рассмотренным. Первая из них, Chemical Abstracts (CAS) [23], наиболее авторитетный массив информации для многих поколений химиков, не имеющий в последние годы открытого доступа. Сейчас CAS включает данные для 204 млн веществ. К ним относятся прежде всего индивидуальные органические соединения, а также их естественные смеси (например рацематы, смеси углеводов или липидов), комплексные соединения, металлы, сплавы, минералы и др. Указанное число – верхняя граница для пространства известных индивидуальных соединений и их естественных смесей, поскольку к ним относятся не все из перечисленных объектов, и часть веществ в этой БД может быть виртуальной (молекулы *in silico*).

Вторая из БД, ZINC 20 [21], включает вещества из каталогов фирм, поставляющих реактивы и другую химическую продукции. Заявлена информация о 230 млн химикатов, готовых к продаже, и 750 млн соединений, чей синтез возможен по требованию. Эти данные, однако, с трудом поддаются проверке, и неясно, относится ли второе число к известным, так или иначе охарактеризованным соединениям или же к виртуальным объектам. Объединяя приведенные статистические данные, предположим, что пространство известных химических соединений и их естественных смесей находится в диапазоне $150 \div 250$ млн, и это нижняя граница оценки.

Пространство опасных химических веществ. Размер этого пространства в целом можно оценить по размеру самых больших специализированных БД, CompTox Chemistry Dashboard и eChemPortal (№№ 3 и 5, табл. 2), которые включают до 1,2 млн соединений и веществ. Это сегодняшняя граница для размера данного пространства. Необходимо иметь в виду, что большинство известных веществ (см. выше) получены в единичных лабораториях в малых количествах и изучены недостаточно, если рассматривать их факторы опасности. По мере вовлечения в оборот каких-то из этих веществ, их опасные свойства могут обнаружиться, и обсуждаемое подпространство должно увеличиться.

Пространство ВВРО. Это малая часть множества опасных соединений, которые обнаруживают прежде всего в воде. Группами, насчитывающими десятки и сотни соединений, они входят в различные официальные списки контролируемых химикатов последних лет (см. например [24]). Общее их количество, по-видимому, хорошо соотносится с европейской БД CECscreen, входящей в состав NORMAN-SLE (№ 4, табл. 2) и, таким образом, составляет $\sim 50\text{--}70$ тыс. соединений (веществ).

Размеры пространства известных и опасных соединений/веществ соотносятся приблизительно как 10^2 к 1. Такое же соотношение по порядку величины - между опасными веществами и «новыми загрязнителями». Эти пропорции показаны приблизительно на рис. 2, где оболочки пространств полупрозрачны, что означает пополнение подпространств – элементами надпространств, например получение новых, в т.ч опасных, соединений, ранее считавшихся виртуальными.

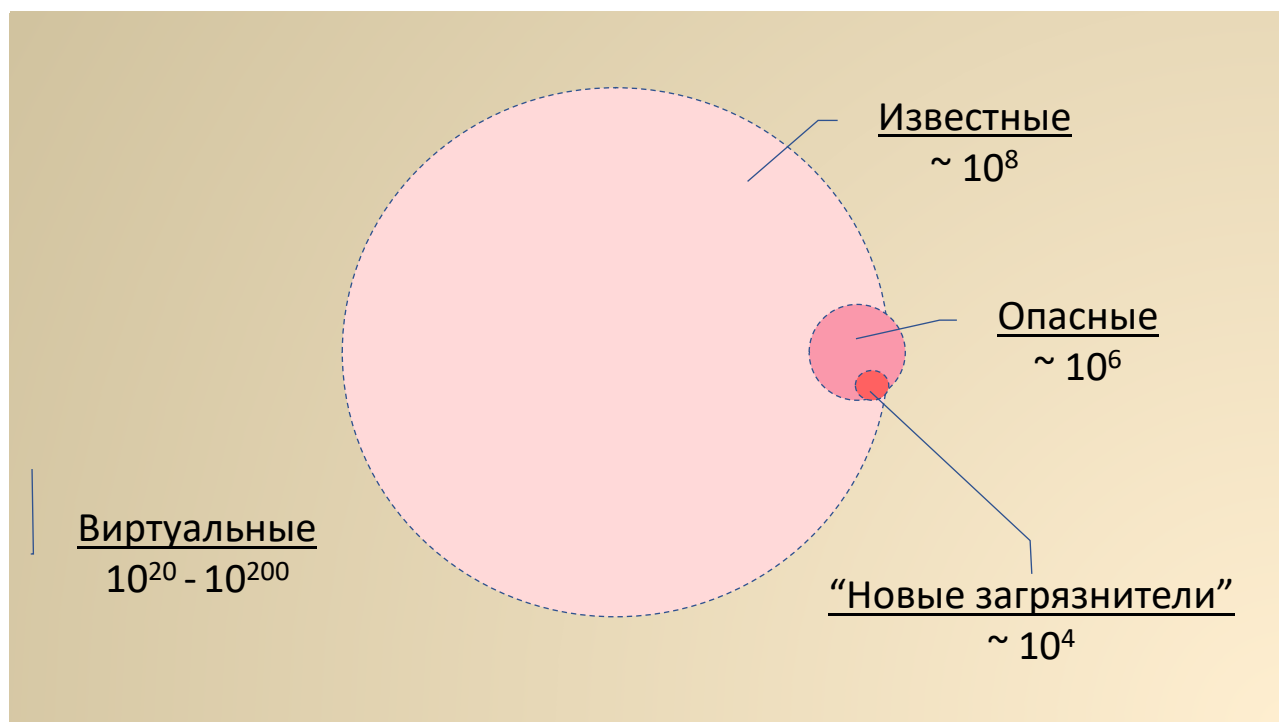


Рис. 2. Схематическое изображение пространств известных, опасных и новых опасных соединений (веществ).

Fig. 2. Schematic representation of the spaces of known, hazardous and new hazardous compounds (substances).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы представили совокупный источник химической опасности как множество существующих опасных веществ, называемое их пространством. Для описания элементов этого и других химических пространств (индивидуальные соединения, а также их некоторые смеси) и оценки их размерности хорошо подходят химические БД. Наиболее релевантные из них охарактеризованы в статье. Они позволяют заключить, что размер пространства опасных веществ составляет приблизительно 1,2 млн и имеет тенденцию к росту. Выделяется подпространство «новых загрязнителей» окружающей среды (несколько процентов пространства опасных веществ), попадающих в последние редакции документов, которые обеспечивают химическую безопасность. Выделение и разграничение различных химических пространств – стартовая позиция для исследования корреляций между структурой и свойствами опасных соединений и получения новых данных о них – в соответствии с последними тенденциями развития химической и

экоинформатики, информационных и химико-аналитических аспектов химической безопасности.

Работа выполнена в соответствии с тематическим планом прикладных и научных исследований и разработок в сфере здравоохранения по государственному заданию ФМБА России (код: 64.001.23.800).

ACKNOWLEDGEMENT

The work was carried out in accordance with the thematic plan of applied and scientific research and development in the field of healthcare under the state assignment of FMBA of Russia (code: 64.001.23.800).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS:

The authors declare no conflict of interests.

Список литературы:

1. О химической безопасности в Российской Федерации. Проект Федерального закона. <https://base.garant.ru/56897108> (дата обращения 18.05.2023).
2. Milman B. L., Zhurkovich I. K. (2017). The chemical space for non-target analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 97, 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.09.013>.
3. Мильман Б.Л., Журкович И.К. (2022). Современная практика нецелевого химического анализа. *Журнал аналитической химии*, 77(5), 412–426. <https://doi.org/10.1134/S1061934822050070>.
4. Мильман Б.Л., Журкович И.К. (2024). Новое в методологии химической идентификации. *Журнал аналитической химии*, 79(2), в печати.
5. Black G., Lowe C., Anumol T., Bade J., Favela K., Feng Y. L., Knolhoff A., Mceachran A., Nucez J., Fisher C., Peter K., Quinete N. S., Sobus J., Sussman E., Watson W., Wickramasekara S., Williams A., Young T. (2023). Exploring chemical space in non-targeted analysis: a proposed ChemSpace tool. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 415(1), 35–44. <https://doi.org/10.1007/s00216-022-04434-4>.
6. Borrel A., Conway M., Nolte S. Z., Unnikrishnan A., Schmitt C. P., Kleinstreuer N. C. (2023). ChemMaps.com v2.0: exploring the environmental chemical universe. *Nucleic Acids Research*, gkad380. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad380>.
7. Hulleman, T., Turkina, V., O'Brien, J. W., Chojnacka, A., Thomas, K. V., Samanipour, S. (2023). Critical assessment of covered chemical space with LC-HRMS non-targeted analysis. ChemRxiv. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2023-5x55c>.
8. Contaminants of emerging concern. https://en.wikipedia.org/wiki/Contaminants_of_emerging_concern (дата обращения 18.05.2023).
9. ChemSpider. <http://www.chemspider.com> (дата обращения 25.09.2023).
10. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (дата обращения 25.09.2023).
11. CompTox Chemistry Dashboard. <https://comptox.epa.gov/dashboard> (дата обращения 25.09.2023).
12. NORMAN-SLE. <https://www.norman-network.com/nds/SLE> (дата обращения 25.09.2023).

13. Meijer J., Lamoree M., Hamers T., Antignac J. P., Hutinet S., Debrauwer L., Covaci A., Huber C., Krauss M., Walker D.I., Schymanski E.L., Vermeulen R., Vlaanderen J. (2021). An annotation database for chemicals of emerging concern in exposome research. *Environment International*, 152, 106511. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106511>.
14. eChemPortal. <https://www.echemportal.org/echemportal> (дата обращения 19.05.2023).
15. CHEMLIST. <https://www.cas.org/support/documentation/regulated-chemicals> (дата обращения 20.05.2023).
16. REACH Registration statistics. <https://echa.europa.eu/registration-statistics> (дата обращения 25.09.2023).
17. Haz-Map. <https://haz-map.com> (дата обращения 20.05.2023).
18. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). <https://unece.org/about-ghs> (дата обращения 20.05.2023).
19. Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции. https://unece.org/sites/default/files/2022-04/GHS_Rev9R.pdf (дата обращения 20.05.2023).
20. Norman Empodat Database. <https://www.norman-network.com/nds/empodat/chemicalStatistics.php> (дата обращения 25.09.2023).
21. ZINC20. <https://zinc20.docking.org> (дата обращения 20.05.2023).
22. Таблица размеров существующих во вселенной. Микро и макромир. <https://dpva.ru/Guide/GuidePhysics/Length/SizesInUniverse> (дата обращения 20.05.2023).
23. CAS. <https://www.cas.org/about/cas-content> (дата обращения 25.09.2023).
24. Pandey A., Kasuga I., Furumai H., Kurisu F. (2023). Concurrent Analysis of 84 Compounds among Emerging Contaminants Listed by the Ministry of the Environment, Japan, in Domestic Wastewater Treatment Plants Using Liquid Chromatography and High-resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS). *Journal of Water and Environment Technology*, 21(2), 108–118. <https://doi.org/10.2965/jwet.22-076>.

References:

1. Chemical Safety in the Russian Federation. Draft Federal Law. <https://base.garant.ru/56897108> (accessed 18.05.2023), (in Russ.).
2. Milman B. L., & Zhurkovich I. K. (2017). The chemical space for non-target analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 97, 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.09.013>
3. Milman B. L., & Zhurkovich I. K. (2022). Present-Day Practice of Non-Target Chemical Analysis. *Journal of Analytical Chemistry*, 77(5), 537–549. <https://doi.org/10.1134/S1061934822050070>.
4. Milman B. L., & Zhurkovich I. K. (2024). New in the Procedure of Chemical Identification. *Journal of Analytical Chemistry*, 79(2), in print.
5. Black G., Lowe C., Anumol T., Bade J., Favela K., Feng Y. L., Knolhoff A., Mceachran A., Nucez J., Fisher C., Peter K., Quinete N. S., Sobus J., Sussman E., Watson W., Wickramasekara S., Williams A., & Young T. (2023). Exploring chemical space in non-targeted analysis: a proposed ChemSpace tool. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 415(1), 35–44. <https://doi.org/10.1007/s00216-022-04434-4>.
6. Borrel A., Conway M., Nolte S.Z., Unnikrishnan A., Schmitt C.P., & Kleinstreuer N.C. (2023). ChemMaps.com v2.0: exploring the environmental chemical universe. *Nucleic Acids Research*, gkad380. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad380>.
7. Hulleman, T., Turkina, V., O'Brien, J. W., Chojnacka, A., Thomas, K. V., & Samanipour, S. (2023). Critical assessment of covered chemical space with LC-HRMS non-targeted analysis. ChemRxiv. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2023-5x55c>.
8. Contaminants of emerging concern. https://en.wikipedia.org/wiki/Contaminants_of_emerging_concern (accessed 18.05.2023).
9. ChemSpider. <http://www.chemspider.com> (accessed 25.09.2023).

10. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (accessed 25.09.2023).
11. CompTox Chemistry Dashboard. <https://comptox.epa.gov/dashboard> (accessed 25.09.2023).
12. NORMAN-SLE. <https://www.norman-network.com/nds/SLE> (accessed 25.09.2023).
13. Meijer J., Lamoree M., Hamers T., Antignac J. P., Hutinet S., Debrauwer L., Covaci A., Huber C., Krauss M., Walker D.I., Schymanski E.L., Vermeulen R., & Vlaanderen J. (2021). An annotation database for chemicals of emerging concern in exposome research. *Environment International*, 152, 106511.
14. eChemPortal. <https://www.echemportal.org/echemportal> (accessed 19.05.2023).
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106511>.
15. CHEMLIST. <https://www.cas.org/support/documentation/regulated-chemicals> (accessed 20.05.2023).
16. REACH Registration statistics. <https://echa.europa.eu/registration-statistics> (accessed 25.09.2023).
17. Haz-Map. <https://haz-map.com> (accessed 20.05.2023).
18. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS).
<https://unece.org/about-ghs> (accessed 20.05.2023).
19. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS).
https://unece.org/sites/default/files/2021-09/GHS_Rev9E_0.pdf (accessed 20.05.2023).
20. Norman Empodat Database. <https://www.norman-network.com/nds/empodat/chemicalStatistics.php> (accessed 25.09.2023).
21. ZINC20. <https://zinc20.docking.org> (accessed 20.05.2023).
22. Table of dimensions existing in the universe. Micro and macrocosm.
<https://dpva.ru/Guide/GuidePhysics/Length/SizesInUniverse> (accessed 20.05.2023) (in Russ.).
23. CAS. <https://www.cas.org/about/cas-content> (accessed 25.09.2023).
24. Pandey A., Kasuga I., Furumai H., Kurisu F. (2023). Concurrent Analysis of 84 Compounds among Emerging Contaminants Listed by the Ministry of the Environment, Japan, in Domestic Wastewater Treatment Plants Using Liquid Chromatography and High-resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS). *Journal of Water and Environment Technology*, 21(2), 108–118.
<https://doi.org/10.2965/jwet.22-076>.