



Загрязнение воздуха мелкими твердыми частицами связано с хроническими заболеваниями печени?

Колпакова А. Ф.¹, Шарипов Р. Н.^{2,3}, Колпаков Ф. А.^{1,2,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), (ул. Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия)

² Общество с ограниченной ответственностью «БИОСОФТ.РУ», (ул. Русская, 41/1, г. Новосибирск, 630058, Россия)

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, (ул. Пирогова, 2, г. Новосибирск, 630090, Россия)

⁴ Научно-технологический университет «Сириус», (Олимпийский просп., 1, поселок городского типа Сириус, Краснодарский край, 354340, Россия)

Для цитирования: Колпакова А. Ф., Шарипов Р. Н., Колпаков Ф. А. Загрязнение воздуха мелкими твердыми частицами связано с хроническими заболеваниями печени?. 2025;(8): 99–109 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-99-109

✉ Для переписки:
**Шарипов Руслан
Нильевич**
shrus79@gmail.com

Колпакова Алла Федоровна, д. м. н., профессор, в. н. с. лаборатории моделирования геоэкологических систем (совместно с ИВЭП СО РАН)

Шарипов Руслан Нильевич, Руководитель проектов, Старший преподаватель кафедры биологии

Колпаков Федор Анатольевич, д. б. н., зав. лаборатории биоинформатики ФИЦ ИВТ; технический директор; научный руководитель направления «Вычислительная биология», Научный центр генетики и наук о жизни

Резюме

В обзоре освещены современные представления о роли загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами (particulate matter, PM) в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний печени (ХНЗП). Для этой цели были использованы материалы статей, индексируемых в базах PubMed и РИНЦ. PM с аэродинамическим диаметром $\leq 2,5$ мкм признаны самыми опасными. Выявлено, что длительное воздействие мелких твердых частиц (PM_{2,5}) особенно содержащих металлы, значительно увеличивает риск развития и смертность от рака, цирроза и неалкогольной жировой болезни печени. Воздействие PM_{2,5} может способствовать развитию ХНЗП, вызывая окислительный стресс, системное воспаление, нарушение регуляции липидного обмена. Повреждение кишечного эпителия и нарушение микробиотического гомеостаза, вызывает стресс эндоплазматического ретикулума клеток, индуцируя аномальную экспрессию специфических микроРНК или воспалительных факторов. В обзоре обсуждаются современная терминология и гипотезы патогенеза наиболее распространенных ХНЗП. К сожалению, ни одна гипотеза не дает ясной характеристики роли PM в патогенезе обсуждаемых болезней печени, в частности, на молекулярно-генетическом уровне. Создание формализованного описания процессов, опосредующих влияние PM на организм человека, помогает лучше понять их роль в патогенезе различных заболеваний, в частности ХНЗП, что может способствовать совершенствованию способов ранней диагностики, лечения и мер профилактики.

Ключевые слова: загрязнение воздуха, взвешенные частицы, PM, патогенез хронических неинфекционных заболеваний печени, ХНЗП

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

EDN: RRKJCD



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-240-8-99-109>

Association Between Fine Particulate Air Pollution and Chronic Liver Diseases

A. F. Kolpakova¹, R. N. Sharipov^{2,3}, F. A. Kolpakov^{1,2,4}

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, (8, Ak. Lavrentieva Ave., Novosibirsk, 630090, Russia)

² Limited liability company BIOSOFT.RU, (41/1, Russkaya Str., Novosibirsk, 630058, Russia)

³ Novosibirsk State University, (2, Pirogov Str., Novosibirsk, 630090, Russia)

⁴ Sirius University of Science and Technology, Sirius, (1, Olympic Ave., urban-type settlement of Sirius, Krasnodar Krai, 354340, Russia)

For citation: Kolpakova A. F., Sharipov R. N., Kolpakov F. A. Association Between Fine Particulate Air Pollution and Chronic Liver Diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(8): 99–109. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-99-109

✉ **Corresponding author:**

Ruslan N. Sharipov
shrus79@gmail.com

Alla F. Kolpakova, MD, Professor, Senior Researcher of Laboratory for Modeling Geo-Ecological Systems, FRC ICT (jointly with the Institute for Water and Environmental Problems of the SB RAS); ORCID: 0000–0001–5544–2744

Ruslan N. Sharipov, Project manager; senior teacher in the Specialized Educational Scientific Center; ORCID: 0000–0003–2182–5493, Scopus Author ID: 6603966277

Fedor A. Kolpakov, PhD, the head of the bioinformatics laboratory, FRC ICT; technical director; scientific director of the “Computational Biology” department of the Research Center for Genetics and Life Sciences; ORCID: 0000–0002–0396–0256

Summary

The review highlights current understanding of the role of air pollution with particulate matter (PM) in the pathogenesis of chronic non-infectious liver diseases (CLD). For this purpose, the materials of articles indexed in the PubMed and Russian Science Citation Index (RSCI) databases were used. PM with an aerodynamic diameter of $\leq 2.5 \mu\text{m}$ are recognized as the most dangerous. It was found that long-term exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}), especially those containing metals, significantly increases the risk and mortality from liver cancer, cirrhosis, and non-alcoholic fatty liver disease. Exposure to PM_{2.5} can contribute to the development of CLD by causing oxidative stress, systemic inflammation, and dysregulation of lipid metabolism. Damage to the intestinal epithelium and disruption of microbiotic homeostasis causes stress to the endoplasmic reticulum of cells, inducing abnormal expression of specific microRNAs or inflammatory factors. The review discusses modern terminology and hypotheses of the pathogenesis of the most common chronic non-infectious liver diseases. Unfortunately, no hypothesis clearly characterizes the role of PM in the pathogenesis of the discussed liver diseases, in particular, at the molecular genetic level. Creating a formalized description of the processes mediating the effect of PM on the human body helps to better understand their role in the pathogenesis of various diseases, in particular CLD, which can contribute to the improvement of early diagnostic methods, treatment, and preventive measures.

Key words: air pollution, particulate matter, PM, pathogenesis of chronic non-infectious liver diseases; CLD

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

С ростом урбанизации, индустриализации и экономического роста среди развивающихся/развитых стран мира загрязнение воздуха и связанная с ними эпидемия хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) стала одной из крупнейших проблем общественного здравоохранения в XXI веке. По данным Всемирной организации здравоохранения, 9 из 10 человек дышат воздухом с высоким содержанием загрязняющих веществ, включая газы и твердые частицы, которые в совокупности являются причиной более 8 миллионов преждевременных смертей в год. Твердые взвешенные частицы (англ. particulate matter, PM) являются наиболее опасной формой загрязнения воздуха [1, 2, 3].

Многочисленные эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования подтвердили, что длительное воздействие загрязненного воздуха PM связано с повышенным риском

развития хронических заболеваний печени [4–7]. Мелкие твердые частицы с диаметром 2,5 и менее мкм (PM_{2.5}) являются наиболее опасной формой загрязнения воздуха [8, 2]. Также выявлено, что длительное воздействие PM_{2.5} значительно увеличивает риск и смертность от рака печени, цирроза печени и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [4, 5, 9–13]. В частности, в обзоре Wu X. и соавт. (2025) обсуждается положительная корреляция между длительным воздействием загрязненного воздуха и повышенной заболеваемостью и смертностью от рака печени. Кроме того, было показано, что загрязнение воздуха ухудшает результаты выживаемости у пациентов с данной патологией, особенно у тех, у кого диагноз поставлен на ранних стадиях. Мы разделяем мнение, что снижение загрязнения воздуха мелкими взвешенными частицами может иметь

решающее значение для снижения рисков рака печени и улучшения результатов общественного здравоохранения [14, 15].

НАЖБП включает в себя несколько клинико-морфологических форм: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит и фиброз с возможным исходом в цирроз и развитием гепатоцеллюлярной карциномы. НАЖБП является наиболее распространенным ХНЗП в мире, оказывающим все большее бремя на здоровье человека, приводящее к ухудшению качества жизни, инвалидизации и летальности [16, 17]. Распространенность НАЖБП в мире среди взрослых составляет 32%, причем среди мужчин она выше, чем среди женщин, и достигает 40%. При этом распространенность данной патологии существенно варьируется в зависимости от региона мира, ей способствуют различная склонность к ожирению населения, а также генетические и социально-экономические факторы [18, 19, 20]. Высокий уровень диагностированной НАЖБП зарегистрирован в Южной Америке, на Ближнем Востоке, в Азии, США и Европе [21–25].

Установлено, что НАЖБП относится к сложным многофакторным заболеваниям, включающим генетические, метаболические и экологические факторы риска [5, 26]. Анализ госпитализаций с 2001 по 2011 гг с использованием Nationwide Inpatient Sample, репрезентативной административной базы данных по стационарному общенациональному лечению всех платящих в США, показал, что высокое загрязнение воздуха PM_{2,5} увеличивает вероятность развития данной патологии [6]. Длительное воздействие РМ ассоциировано с прогрессирующим фиброзом печени у пациентов с НАЖБП, при этом PM_{2,5} играют доминирующую роль [27, 28].

Выявлено, что воздействие загрязненного PM_{2,5} во время беременности способствует возникновению метаболических нарушений, в том числе заболеваний печени у потомства [2, 29, 30, 31]. При этом длительное воздействие PM_{2,5} на мать приводило к увеличению числа случаев мертворождения; снижению срока беременности и массы тела при рождении, изменению органогенеза и предрасположенности потомства к долгосрочным метаболическим дефектам в зависимости от возраста, органа и пола [29].

Установлено, что механизм действия РМ на организм зависит от их состава и размера, от дозы и времени воздействия. Так, X. Bai и соавт. (2018) изучили состав 63 образцов PM_{2,5} и пришли к следующим заключениям:

- 1) только определенные их компоненты ответственны за окислительный стресс (ОС), клеточный апоптоз и цитотоксичность;

- 2) каждый специфический компонент этих частиц (например, мышьяк, свинец, хром) влияет на определенный орган-мишень;

- 3) клеточный ОС и апоптоз относятся к одним из основных механизмов цитотоксичности, обусловленной частицами;

- 4) частицы и их компоненты могут оказывать синергетическое или просто аддитивное влияние [32].

Согласно литературным данным, металлы являются одним из основных компонентов PM_{2,5} [33, 34]. В систематическом обзоре P. Sadighara и соавт. отметили положительную связь между воздействием загрязненного воздуха РМ, содержащими мышьяк, кадмий, железо, свинец, ртуть и НАЖБП [35].

В рамках исследования «Влияние низкого уровня загрязнения воздуха мелкими взвешенными частицами: исследование в Европе» (ELAPSE), шесть Европейских когорт взрослых наблюдались в период с 1985 по 2005 год, после чего у них отслеживали заболеваемость раком печени до 2011–2015 гг. Большинство компонентов, выявленных в PM_{2,5}, были связаны с риском рака печени. Наиболее значимая связь наблюдалась с серой и ванадием. Показано, что длительное воздействие загрязненного воздуха может увеличить риск рака печени, даже при концентрациях РМ ниже действующих в Евросоюзе стандартов [36].

R. Chen и соавт. (2019) изучили связь между воздействием ртути как компонента РМ с риском развития НАЖБП. Проанализирована выборка данных 6389 подростков США, участвовавших в Национальном исследовании здоровья и питания (NHANES) в 1999–2014 гг. Выявлена положительная связь между повышенным уровнем ртути в крови и уровнем сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также риском развития НАЖБП [37]. В рамках того же национального исследования 2003–2018 гг с участием 5548 взрослых было показано, что высокое содержание тяжелых металлов в моче жителей США было ассоциировано с НАЖБП и метаболической жировой болезнью печени (МАЗБП) [38]. В Китае R. Huang и соавт. (2021) изучили эффект воздействия токсичных тяжелых металлов на функцию печени в популяционных исследованиях с привлечением 3590 взрослых, проживающих и работающих в горнодобывающих районах провинции Западный Хунань. Выявлено, что длительное воздействие повышенных концентраций мышьяка, свинца и кадмия было связано с нарушением функции печени у шахтеров. Экспериментальные исследования в лабораториях показали, что совместное воздействие этих металлов может усиливать дисфункцию печени у мышей по сравнению с группой, получавшей воздействие одного металла ($p < 0,05$) [39].

Механизмы действия РМ и хронические болезни печени

Анализ многочисленных литературных данных подтвердил, что ОС и воспалительная реакция, вызванные вдыханием PM_{2,5}, способствуют увеличению риска развития ХНИЗ, в том числе хронических неалкогольных болезней печени [16, 40, 41].

Популяционное продольное исследование с участием 102918 человек из 15 городов Китая показало, что аномальные изменения функции печени были в значительной степени связаны с длительным воздействием PM_{2,5}. Уровни АЛТ, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы,

прямого билирубина и триглицеридов в сыворотке крови увеличивались на 2,05%, 2,04%, 0,58%, 2,99% и 1,46% соответственно при увеличении PM_{2,5} на каждые 10 мкг/м³. Эксперименты на мышах, подвергавшихся хроническому действию PM_{2,5}, выявили системное воспаление, стеатоз и фиброз печени. Исследования *in vitro* подтвердили, что воздействие PM_{2,5} приводило к дозозависимому повреждению печени, главным образом характеризующемуся развитием стеатоза и фиброза [42].

В Южной Корее, в результате анализа данных 2953 участников в возрасте 19 лет и старше, полученных в рамках III цикла Корейского национального исследования состояния окружающей среды и здоровья (Korean National Environmental Health Survey; KoNEHS), выявлена значимая ассоциация воздействия тяжелых металлов, входящих в состав PM с повреждением печени среди взрослого населения [43]. В работе D. Lee и соавт. (2024) были проанализированы данные 1505 подростков в возрасте 12–17 лет, полученные в рамках III и IV циклов KoNEHS в 2015–2017 и 2018–2020 гг. Выявлено, что повышенные уровни ртути в крови и моче были существенно связаны с биомаркерами НАЖБП у подростков и могут быть потенциально факторами риска развития данного заболевания [44].

Установлено, что тяжелые металлы, входящие в состав PM, играют важную роль в апоптозе, индуцированном PM_{2,5} [45, 46, 47]. Анализ результатов экспериментов *in vitro* и *in vivo* подтвердил, что воздействие PM_{2,5} приводило к значительному снижению уровня ядерного фактора 2, родственного эритроидному производному 2 (Nrf2) который регулирует клеточную защиту от воздействия токсичных веществ и окислителей, наряду с заметным снижением экспрессии различных белков-антиоксидантов [48].

Экспериментальные исследования L. Jin и соавт. (2022) выявили, что воздействие высоких концентраций шестивалентного хрома индуцирует апоптоз гепатоцитов и повреждение печени за счет образования активных форм кислорода (АФК) и подавления передачи сигналов от Nrf2 [46].

На культурах клеток человека установлено, что повышенные концентрации ионов меди в клетках могут вызывать их гибель вследствие взаимодействия ионов с липоилированными компонентами цикла трикарбоновых кислот (ЦТК). Это приводит к образованию агрегатов липоилированных белков и потере железо-серных белков, что вызывает накопление поврежденных белков (протеотоксический стресс) и запускает механизм гибели клетки. Термин «купроптоз» был введен для обозначения этого типа апоптоза, связанного с накоплением меди в клетках. При этом установлено, что медь напрямую связывается с липоилированным ферментом дигидролипоилтрансацилазой, входящий в состав пируватдегидрогеназного комплекса, вызывает его олигомеризацию и нарушение работы ЦТК [49, 50]. Кроме того, избыточное поступление меди в организм может вызвать структурные изменения в печени и вызвать характерные морфологические преобразования в митохондриях по типу ферроптоза (запрограммированной гибели клетки, которая связана с железо-зависимым перекисным

окислением липидов (ПОЛ)). Воздействие меди увеличивало выработку малонового диальдегида и перекисей липидов, одновременно снижая содержание восстановленного глутатиона и активность глутаматцистеиновой лигазы [51].

Эпидемиологические исследования выявили, что воздействие кадмия, свинца, мышьяка и ртути связано как с повышенным риском НАЖБП, так и с изменением биохимических маркеров поражения печени. Лабораторные исследования показали, что механизмы повреждения гепатоцитов при развитии металл-индуцированного стеатоза печени включают ОС, стресс эндоплазматического ретикулума (СЭР), пироптоз, ферроптоз и нарушение регуляции аутофагии. Также обнаружено, что эпигенетические эффекты металлов, а также непосредственное влияние на микробиоту кишечника и целостность стенок кишечника играют роль в развитии НАЖБП [52].

A. Firoozichahak и соавт. (2022) изучили влияние хронического воздействия свинца на сывороточные липиды, липопротеины и печеночные ферменты в когортном исследовании рабочих иранской свинцовой шахты. Уровни свинца в крови у рабочих свинцовой шахты были выше рекомендуемого уровня и в сравнении с контрольной группой. Выявлена достоверная положительная связь между уровнем свинца и уровнями лактатдегидрогеназы, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и билирубина ($p < 0,01$). Таким образом подтверждено, что хроническое воздействие свинца является фактором риска развития НАЖБП [53].

На различных моделях животных изучено воздействие на организм таких металлов, как алюминий, мышьяк, бериллий, кадмий, хром, кобальт, медь, железо, свинец, ртуть, молибден, никель, платина, таллий, титан, ванадий и цинк. В частности, выявлено, что никель может вызвать нарушения функций печени вследствие повреждения митохондрий и развития ферроптоза — процесса гибели клеток, характерной особенностью которого является железозависимое ПОЛ. R. Teschke впервые показал, что при повреждении печени, вызванном воздействием титана, изменилось разнообразие кишечной микробиоты и модифицировались ее метаболические функции, что привело к увеличению выработки липополисахаридов, которые могут вызывать и закреплять повреждение печени на уровне «кишечник-печень» [54].

Установлено, что микроРНК являются важным регулятором митохондриальной функции и митохондриального гомеостаза. Исследование G. Zhong и соавт. (2023) выявило влияние воздействия меди на профили экспрессии *mitomiR* в куриной печени, а также идентифицировало *mitomiR-12294-5p* и его целевой ген *CISD1* в качестве основных регуляторов, участвующих в медь-индуцированной гепатотоксичности. Эти результаты позволяют предположить, что повреждение митохондрий, опосредованное осью *mitomiR-12294-5p/CISD1*, является новым молекулярным механизмом, участвующим в регуляции медь-индуцированной гепатотоксичности у кур [55].

Известно, что аутофагия является ключевым механизмом противодействия стрессу и представляет

собой механизм самозащиты эукариотов от токсических веществ. В обзоре Y. Shao и соавт. (2024) описаны классические молекулярные пути аутофагии, индуцированной кадмием, включая АФК-зависимые сигнальные пути, путь СЭР у млекопитающих [56]. В ходе исследований роли аутофагии при кадмий-индуцированной цитотоксичности в гепатоцитах птиц выявлено, что гепатотоксичность, индуцированная хлоридом кадмия, была обусловлена повышенным образованием АФК, а также снижением уровня антиоксидантных ферментов и выраженной активацией маркеров СЭР. Аутофагия снижала гепатотоксичность кадмия за счет снижения образования АФК и регулирования СЭР [47].

J. Peng и соавт. (2021) подвергали воздействию PM_{2,5}, содержащих металлы (цинк, медь, кадмий), клетки L02 (линия клеток фетальных гепатоцитов человека). Результаты показали, что четыре ключевых гена, а именно: субъединица альфа-2 Na⁺/K⁺-зависимой АТФазы (ATP1A2), металлотронеин 1М (MT1M), нейтральный аминокислотный транспортер системы В(0) 1 (B0AT1) (SLC6A19) и кальциевый канал, играющий важную роль в поглощении кальция и поддержании его равновесия в организме, особенно в кишечнике и плаценте (TRPV6), были связаны с токсичностью PM_{2,5}, главным образом, в регулировании пути транспорта ионов металлов. Авторы пришли к заключению, что ATP1A2, MT1M, SLC6A19 и TRPV6 могут способствовать абсорбции металлов из PM_{2,5}, индуцируя апоптоз, опосредованный АФК [57].

В исследовании Н. Guo и соавт. (2023) воздействие хлорида никеля вызывало гистопатологические изменения в печени у мышей, набухание и деформацию митохондрий гепатоцитов. Кроме того, хлорид никеля может вызывать повреждение митохондрий в печени мышей, а также дисфункцию биогенеза митохондрий, динамики митохондрий и митофагии, участвующих в молекулярном механизме гепатотоксичности, индуцированной данным веществом [58].

Исследователи пришли к выводу, что воздействие PM_{2,5} может способствовать развитию НАЖБП, разрушая кишечный эпителий и микробиотический гомеостаз, вызывая СЭР, индуцируя аномальную экспрессию специфических микроРНК или воспалительных факторов [59].

В. Gao и соавт. (2017) изучили влияние свинца как компонента РМ на кишечный микробиом мышей C57BL/6. Метагеномное секвенирование и метаболомное профилирование показали, что воздействие свинца не только изменило структуру/разнообразие сообщества микробиома кишечника, но также сильно повлияло на метаболические функции [60]. В другой работе выявлено, что длительное воздействие PM_{2,5} может создать воспалительную микросреду, усугубляющую острое повреждение печени у мышей. Этот эффект связан с NLRP3-опосредованной поляризацией классически активированных макрофагов (M1 фенотип) в клетках Купфера [61].

Результаты исследования здоровья детей Meta-AIR когорты Children's Health Study (CHS), подвергавшихся воздействию загрязненного PM_{2,5}, PM₁₀ и оксидами азота воздуха в жилых помещениях,

в составе 170 молодых людей, показали связь между загрязнителями окружающего воздуха, сетями микроРНК и риском НАЖБП. Результаты экспериментов, полученные на моделях животных, подтвердили, что воздействие высоких концентраций РМ может способствовать нарушению липидного профиля и риску НАЖБП среди молодых людей за счет изменения экспрессии профилей микроРНК [62].

В обзоре Л. Б. Лазебник и соавт. (2019) отметили, что транскрипционная регуляция системного воспаления является ведущим механизмом формирования НАЖБП. Белок-активатор AP-1 и транскрипционный фактор NF-κB (ядерный фактор «каппа-би») — наиболее важные ядерные транскрипционные факторы отвечают на большую часть внешних и внутренних стимулов, провоцирующих воспаление, и активируют или подавляют транскрипцию множества генов, участвующих в воспалительной реакции [16].

Метаболомный и транскриптомный анализы в экспериментах на мышах C57BL/6J показали, что воздействие PM_{2,5} может вызвать обширные метаболические нарушения, особенно метаболическую дисрегуляцию липидов и аминокислот. Обнаружено 128 метаболитов и 502 гена, характеризующихся различной экспрессией между группой воздействия PM_{2,5} и контрольной группой. Анализ обогащения, проведенный с помощью Киотской энциклопедии генов и геномов (база KEGG) показал, что выборка из 502 генов была значительно обогащена компонентами двух путей, ассоциированных с заболеваниями: НАЖБП и сахарным диабетом, тип 2, а также трех сигнальных путей: TGFβ, AMPK и mTOR. Накопление липидов указывает на развитие стеатоза печени. Более того, aberrantная экспрессия трех ключевых факторов транскрипции выявила потенциальные регуляторные эффекты при нарушениях липидного обмена: пероксисомальные рецепторы, активируемые пролиферативными агентами (PPAR), включая PPARα и PPARγ, ингибируются, а SREBP1 гиперэкспрессируется [63].

У мышей C57BL/6, которые подвергались воздействию концентрированных PM_{2,5} в течение 12 недель с использованием Шанхайской системы метеорологического и экологического воздействия на животных (Shanghai-METAS) выявлены стеатоз, раздувание гепатоцитов, дольковое и портальное воспаление в печени, а также набухание бурых адипоцитов, более высокая экспрессия IL-6, TNFα, NF-κB по сравнению с контролем [64].

Исследование Z. Yan и соавт. (2023) в экспериментах на животных продемонстрировало значительные различия в степени накопления липидов в печени после воздействия PM_{2,5} из атмосферного воздуха разных городов Китая, подтверждая, что компоненты PM_{2,5} определяют их токсичность для печени. По данным метаболомного анализа, нарушение липидного обмена в печени преимущественно концентрировалось в метаболизме линолевой, α-линолевой и арахидоновой кислот. Корреляционный анализ показал, что медь и другие неорганические компоненты PM_{2,5} связаны с изменениями биомаркеров стеатоза печени. Эти эффекты сопровождалась повышенной

экспрессией генов, связанных с синтезом липидов и синтезом липидных капель; измененной экспрессией генов, связанных с транспортом липидов; сниженной экспрессией синтеза жирных кислот [65].

Эксперименты на мышах показали, что после 8 недель воздействия PM_{2,5} масса белой жировой ткани гонад и подкожной белой жировой ткани значительно увеличилась, что сопровождалось увеличением размера адипоцитов. Мультиомиксный анализ подтвердил дисбаланс липидного обмена, а транскриптомный анализ выявил существенно измененные сигнальные пути, связанные с метаболизмом жирных кислот. Под воздействием PM_{2,5} в печени увеличивались число копий мтДНК, митохондриальная активность и окисление жирных кислот [66].

Z. Kurlawala и соавт. (2023) повергали мышей дикого типа воздействию воздуха, загрязненного РМ в течение 9 дней и обнаружили снижение уровень циркулирующих сложных липидов и увеличение количества свободных жирных кислот и ацилкарнитинов. Изменения липидов в плазме сопровождалось изменениями экспрессии генов, которые регулируют метаболизм липидов (например, усиление биосинтеза липидов, подавление митохондриального/пероксисомального метаболизма жирных кислот) в печени [67].

Важную роль в развитии стеатоза печени играет лептинорезистентность — снижение чувствительности тканей к лептину, которая является одним из основных регуляторов обмена липидов в организме. Угнетение митохондриального пути окисления избыточного количества липидов приводит к активации пероксисомального механизма их окисления и накоплению конечных химических продуктов, обладающих токсичностью по отношению к мембранам и органеллам клеток печени. Повреждение и гибель гепатоцитов в совокупности с пролиферацией клеток соединительной ткани переводит процесс жировой дистрофии в хроническое воспаление (стеатогепатит) с возможным исходом в цирроз печени [68].

С использованием безмембранной платформы «печень-кишечник-на-чипе» (liver-gut-on-chip; L-GOC) для исследования нарушения регуляции метаболизма, вызванного PM_{2,5}, была создана органоидная система со структурой печень-кишечник и двумя путями циркуляции (пути циркуляции «печень-кишечник» и «кишечник-печень»). Были выявлены нарушения метаболизма после воздействия PM_{2,5} в концентрации 200 мкг/мл. Показано, что PM_{2,5} в первую очередь нарушают метаболизм холестерина в печени, а затем метаболизм желчных кислот в печени (первичный биосинтез желчных кислот) и кишечнике (вторичный биосинтез желчных кислот) через соответствующие метаболические пути [69].

Ось «кишечник-печень» включает в себя двуполосный путь взаимодействия между желудочно-кишечным трактом и печенью через желчные пути, воротную вену и системный кровоток, позволяющий транспортировать продукты, полученные из кишечника, непосредственно в печень, где они влияют на функции печени, и путь обратной связи от печени в кишечник, где происходит

контроль метаболических функций и наблюдается влияние на целостность кишечного барьера и состав микробиоты [70].

Прогрессирование НАЖБП, по-видимому, связано с возникновением «параллельных множественных» повреждений, таких как ОС-индуцированная митохондриальная дисфункция, СЭР, индуцированное эндотоксином TLR4 (толл-подобный рецептор 4)-зависимое высвобождение воспалительных цитокинов и перегрузка железом, среди многих других. Эти вредные факторы ответственны за запуск ряда сигнальных каскадов, приводящих к воспалению, гибели клеток и фиброзу, признакам неалкогольного стеатогепатита [71].

В обзоре Z. Chen и соавт. (2020) обсуждалась механистическая точка зрения на роль ОС в патогенезе НАЖБП, согласно которой нарушения липидного обмена приводят к накоплению липидов в печени, что влияет на различные генераторы АФК, включая митохондрии, эндоплазматический ретикулум и НАДФН-оксидазу. Увеличение образования АФК вызывает изменение чувствительности клеток к инсулину, а также изменение экспрессии и активности ключевых ферментов, участвующих в метаболизме липидов. Более того, взаимодействие между передачей окислительно-восстановительных сигналов и врожденных иммунных сигналов образует сложную сеть, которая регулирует воспалительные реакции [72].

За последние несколько десятилетий исследований патогенеза, диагностики и лечения выявлены различные аспекты НАЖБП, которые ставят под сомнение точность определения и терапевтическую стратегию для клинической практики. Эксперты пришли к единому мнению, что НАЖБП не отражает современные знания, а в качестве более подходящего термина предлагается метаболическая жировая болезнь печени (МАЗБП). В 2020 году было опубликовано консенсусное заявление группы международных экспертов из 22 стран, предлагающее новое адаптивное понятие — МАЗБП: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease/ Метаболическая (дисфункция), связанная с жировой болезнью печени) [73]. Предложенная трактовка заболевания позволяет не только подчеркнуть системность и многофакторность патогенеза унифицированного поражения печеночной паренхимы, но и персонализировать объемы и направления лечебно-диагностической помощи при различных клинических вариантах МАЗБП-ассоциированной коморбидности. Однако международная группа экспертов (NAFLD multi-society Delphi nomenclature consensus group) во главе с М. Rinella сочла эту номинацию недостаточной [74].

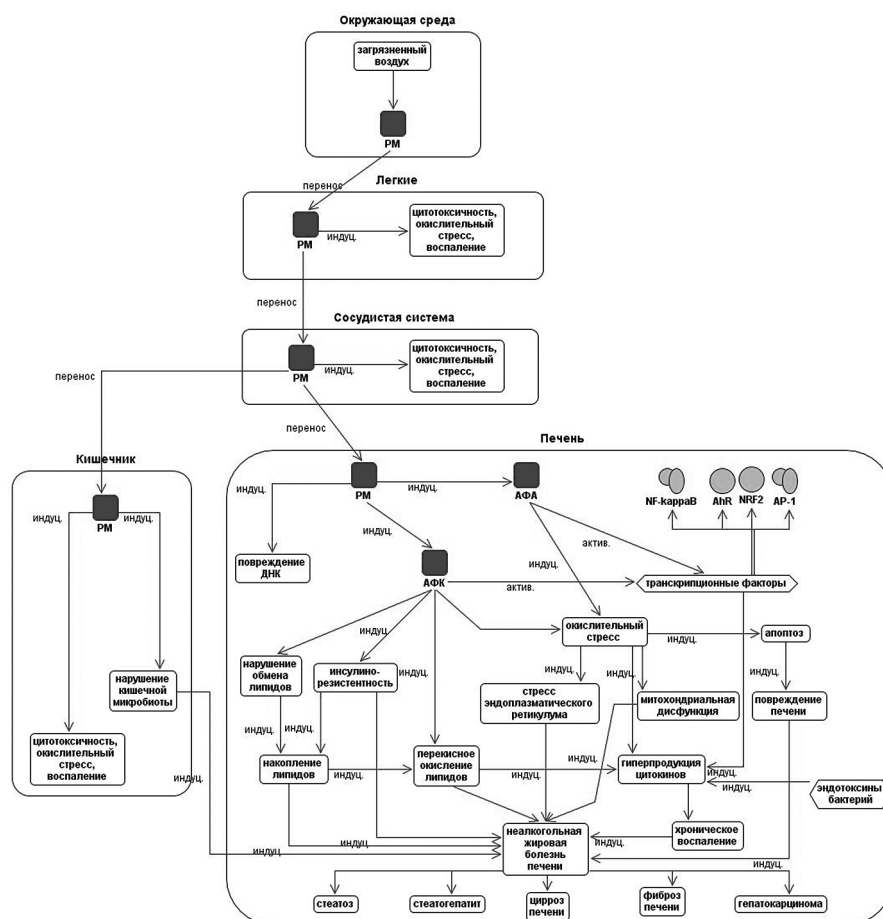
На состоявшемся в Вене (Австрия) Конгрессе EASL — 2023 (European Association Study of the Liver) было обсуждение и принятие финальных результатов международного консенсуса «Multi-Society and Multi-Stakeholder Consensus Revision of the NAFLD Nomenclature». Предложено заменить широко распространенный термин NAFLD (НАЖБП) на SLD (Steatotic Liver Disease — стеатозная болезнь

Рисунок 1

Влияние взвешенных частиц (PM) на патогенез хронических неинфекционных заболеваний печени человека. Формализованное описание, платформа BioUML.

Figure 1

The influence of particulate matter (PM) on the pathogenesis of human chronic non-infectious liver diseases. Formalized description, the BioUML platform.



Примечание: индуц. — индуцирует, актив. — активирует, АФА — активные формы азота, АФК — активные формы кислорода, AhR — рецептор ароматических углеводов, AP-1 — активирующий белок-1, NF-kappaB — ядерный фактор «каппа-би», NRF-2 — ядерный фактор-2, подобный выделенному из эритроидных клеток-2, PM — взвешенные частицы.

Note: индуц. — induces, актив. — activates, АФА — reactive nitrogen species, АФК — reactive oxygen species, AhR — aryl hydrocarbon receptor, AP-1 — activating protein-1, NF-kappaB — nuclear factor kappa-B, NRF-2 — nuclear factor-2 erythroid cell-like-2, PM — particulate matter.

печени), используя его в виде «зонтика» для включения в это понятие метаболической и алкогольной болезни печени, лекарственных ее поражений и других системных заболеваний печеночной паренхимы. Однако нерешенным остается вопрос уточнения морфологического подтверждения стадии или степени заболевания (стеатоз — стеатогепатит — фиброз — цирроз — гепатокарцинома), и, соответственно, вероятных синхронных комбинаций этих стадий [75].

Современные представления об этиологии и патогенезе НАЖБП рассматриваются в рамках концепции «множественных параллельных ударов». Согласно этой модели, развитие и прогрессирование заболевания происходят в результате взаимодействия множественных генетических, средовых и адаптационных факторов [18, 76].

В обзоре Салль Т. С. и соавт. (2021) представлены молекулярные механизмы развития и прогрессирования НАЖБП. Патогенез НАЖБП рассматривается в рамках гипотезы «множественных параллельных ударов», главную роль в которой играют накопление липидов и развитие хронического воспаления. Угнетение митохондриального пути

окисления избытка липидов приводит к индукции перекисисомального механизма их окисления и накоплению химических продуктов, обладающих токсичностью по отношению к мембранам и органеллам клеток печени. Первым «ударом» является накопление в гепатоцитах избытка триглицеридов. Отложение свободных жирных кислот в виде избытка триглицеридов на фоне инсулинорезистентности приводит к ПОЛ и ОС, что индуцирует повышенную продукцию провоспалительных цитокинов клетками печени и жировой тканью — это второй «удар». Выброс провоспалительных цитокинов также может быть индуцирован попадающими из кровотока в печень эндотоксинами бактерий, например, липополисахаридами, посредством активации рецептора TLR4 — так называемый, TLR4-зависимый выброс воспалительных цитокинов. Также к «множественным ударам» относятся: изменение выработки адипокинов, вызванное ОС, митохондриальная дисфункция, СЭР, перегрузка железом. Изменения в микробиоте кишечника могут способствовать развитию НАЖБП, опосредуя воспаление, инсулинорезистентность, нарушения метаболизма желчных кислот и холина [77].

Изменения в кишечной микробиоте показаны как дополнительный параллельный «удар» в патогенезе НАЖБП [71].

В результате анализа приведенных выше литературных источников с использованием BioUML (Biological Universal Modeling Language; <http://biouml.org>) — отечественной компьютерной платформы для поддержки исследований в области биоинформатики и системной биологии — создано формализованное описание влияния PM_{2,5}

на патогенез ХНИЗ. Рисунок 1 содержит часть этого описания и приводится в качестве примера. Создание формализованных описаний процессов, опосредующих влияние РМ на организм человека, позволит лучше понять роль загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе различных заболеваний, и, в частности, хронических неинфекционных болезней печени, что может способствовать совершенствованию способов лечения и мер профилактики [78].

Заключение

1. Результаты исследований показали, что загрязнение воздуха РМ является новым модифицируемым фактором риска ХНЗП.

2. Снижение концентрации РМ в воздухе, независимо от его исходного уровня, особенно в период беременности, приводит к уменьшению риска развития ХНИЗ, в том числе ХНЗП.

3. Роль РМ в патогенезе ХНЗП, особенно на молекулярном и клеточном уровнях, не совсем ясна. Создание формализованных описаний процессов, опосредующих влияние РМ на организм человека, позволит лучше понять роль загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе ХНЗП, в частности, неалкогольной жировой болезни

печени, рака печени, цирроза печени. Это будет способствовать совершенствованию способов их диагностики, лечения и мер профилактики.

Источник финансирования: Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для Федерального исследовательского центра информационных и вычислительных технологий.

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the Federal Research Center for Information and Computational Technologies.

Литература | References

- World Health Organization. Ambient (outdoor) air pollution. 2022. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health).
- Pryor J. T., Cowley L. O., Simonds S. E. The physiological effects of air pollution: particulate matter, physiology and disease. *Front Public Health*. 2022;10:882569. doi: 10.3389/fpubh.2022.882569.
- Kolpakova A. F., Sharipov R. N., Kolpakov F. A. The role of air pollution by the particulate matter in pathogenesis of the chronic noninfectious diseases. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;33(1): 7–13. (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-7-13.
Колпакова А. Ф., Шарипов Р. Н., Колпаков Ф. А. О роли загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2018;33(1): 7–13. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-7-13.
- Sui J., Xia H., Zhao Q. et al. Long-term exposure to fine particulate matter and the risk of chronic liver diseases: a meta-analysis of observational studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16): 10305. doi: 10.3390/ijerph191610305.
- Guo B., Guo Y., Nima Q. et al. China Multi-Ethnic Cohort (CMC) collaborative group. Exposure to air pollution is associated with an increased risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *J Hepatol*. 2022;76(3): 518–525. doi: 10.1016/j.jhep.2021.10.016.
- VoPham T., Kim N. J., Berry K. et al. PM_{2.5} air pollution exposure and nonalcoholic fatty liver disease in the Nationwide Inpatient Sample. *Environ Res*. 2022;213: 113611. doi: 10.1016/j.envres.2022.113611.
- Deng P., Tang H., Zhu L. et al. Association of long-term ambient fine particulate matter (PM_{2.5}) and incident non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults. *Environ Pollut*. 2023;329: 121666. doi: 10.1016/j.envpol.2023.121666.
- World Health Organization. Global Health Observatory: Ambient Air Pollution. Geneva: World Health Organization (2021). <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/ambient-air-pollution>.
- Lee C. H., Hsieh S. Y., Huang W. H. Association between ambient particulate matter 2.5 exposure and mortality in patients with hepatocellular carcinoma. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16(14): 2490. doi: 10.3390/ijerph16142490.
- Wu Z. H., Zhao M., Yu H., Li H. D. The impact of particulate matter 2.5 on the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2022;95(3): 677–683. doi: 10.1007/s00420-021-01773-0.
- Wang M. W., Sun L., Wen W. et al. Explore the relationship between short-term ambient air pollution exposure and daily outpatient visits for metabolic related fatty liver. *Risk Manag Healthc Policy*. 2022;15: 1751–1759. doi: 10.2147/RMHP.S364270.
- Gan T., Bambrick H., Tong S., Hu W. Air pollution and liver cancer: a systematic review. *J Environ Sci (China)*. 2023;126: 817–826. doi: 10.1016/j.jes.2022.05.037.
- Li F. R., Liao J., Zhu B. et al. Long-term exposure to air pollution and incident non-alcoholic fatty liver disease and cirrhosis: a cohort study. *Liver Int*. 2023;43(2): 299–307. doi: 10.1111/liv.15416.
- Wu X., Zhang X., Yu X. et al. Exploring the association between air pollution and the incidence of liver cancers. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2025;290: 117437. doi: 10.1016/j.ecoenv.2024.117437.
- Kolpakova A. F. On the relationship of anthropogenic air pollution by particulate matter with cancer risk. *Hygiene*

- and Sanitation*. 2020;99(3): 298–302. (In Russ.) doi: 10.47470/0016-9900-2020-99-3-298-302.
- Колпакова А. Ф. О связи антропогенного загрязнения воздуха взвешенными частицами с риском развития онкологических заболеваний (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2020;9(3): 298–302. doi: 10.47470/0016-9900-2020-99-3-298-302.
20. Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Dzhadhadav S. N. et al. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5): 29–41. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41.
- Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н. и др. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;165(5): 29–41. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41.
21. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Zharkova M. S. et al. Clinical practice guidelines of the Russian scientific liver society, Russian gastroenterological association, Russian association of endocrinologists, Russian association of gerontologists and geriatricians and National society for preventive cardiology on diagnosis and treatment of non-alcoholic liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4): 104–140. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
- Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4): 104–140. doi: 10.22416/1382-4376.
22. Mayev I. V., Andreev D. N., Kucheryavy Yu. A. Metabolically associated fatty liver disease — a disease of the XXI century. *Consilium Medicum*. 2022;24(5): 325–332 (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2022.5.201532.
- Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени — заболевание XXI века. *Consilium Medicum*. 2022;24(5): 325–332. doi: 10.26442/20751753.2022.5.201532.
23. Teng M. L., Ng C. H., Huang D. Q. et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl): S32–S42. doi: 10.3350/cmh.2022.0365.
24. Riazi K., Azhari H., Charette J. H. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9): 851–861. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
25. Younossi Z. M. Non-alcoholic fatty liver disease — a global public health perspective. *J. Hepatol*. 2019;70(3): 531–544.
26. Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5: 16. doi: 10.21037/tgh.2019.09.08.
27. Xian Y. X., Weng J. P., Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2020;134(1): 8–19. doi: 10.1097/CM9.0000000000001263.
28. Li J., Zou B., Yeo Y. H. et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(5): 389–398. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30039-1.
29. He X., Zhang S., Bai Q. et al. Air pollution exposure and prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and related cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2025;289: 117469. doi: 10.1016/j.ecoenv.2024.117469.
30. Drapkina O. M., Bueverov A. O. Non-alcoholic fatty liver disease as a multidisciplinary pathology. Moscow: Vidoks, 2019. 104 p. (in Russ.)
- Драпкина О. М., Бугверов А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная патология. — Москва: Видокс, 2019. — 104 с.
31. Orioli R., Solimini A. G., Michelozzi P. et al. A cohort study on long-term exposure to air pollution and incidence of liver cirrhosis. *Environ Epidemiol*. 2020;4(4): e109. doi: 10.1097/EE9.0000000000000109.
32. Xing Y., Gao X., Li Q. et al. Associations between exposure to ambient particulate matter and advanced liver fibrosis in Chinese MAFLD patients. *J Hazard Mater*. 2023;460: 132501. doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.132501.
33. Wu G., Brown J., Zamora M. L. et al. Adverse organogenesis and predisposed long-term metabolic syndrome from prenatal exposure to fine particulate matter. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(24): 11590–11595. doi: 10.1073/pnas.1902925116.
34. Sun J., Liu H., Zhang C. et al. Predisposed obesity and long-term metabolic diseases from maternal exposure to fine particulate matter (PM2.5) — a review of its effect and potential mechanisms. *Life Sci*. 2022;310: 121054. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121054.
35. Lin Y. C., Shih H. S., Lai C. Y. Long-term nonlinear relationship between PM2.5 and ten leading causes of death. *Environ Geochem Health*. 2022;44(11): 3967–3990. doi: 10.1007/s10653-021-01136-1.
36. Bai X., Liu Y., Wang S. et al. Ultrafine particle libraries for exploring mechanisms of PM2.5-induced toxicity in human cells. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2018;157: 380–387.
37. Adamiec E., Jarosz-Krzemińska E. Human Health Risk Assessment associated with contaminants in the finest fraction of sidewalk dust collected in proximity to trafficked roads. *Sci Rep*. 2019;9(1): 16364. doi: 10.1038/s41598-019-52815-0.
38. Jandacka D., Durcanska D. Seasonal variation, chemical composition, and PMF-derived sources identification of traffic-related PM1, PM2.5, and PM2.5–10 in the air quality management region of Žilina, Slovakia. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19): 10191. doi: 10.3390/ijerph181910191.
39. Sadighara P., Abedini A. H., Irshad N. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and heavy metal exposure: a systematic review. *Biol Trace Elem Res*. 2023;201(12): 5607–5615. doi: 10.1007/s12011-023-03629-9.
40. So R., Chen J., Mehta A. J. et al. Long-term exposure to air pollution and liver cancer incidence in six European cohorts. *Int J Cancer*. 2021;149(11): 1887–1897. doi: 10.1002/ijc.33743.
41. Chen R., Xu Y., Xu C. et al. Associations between mercury exposure and the risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in US adolescents. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26: 31384–31391.
42. Xie Z., Aimuzi R., Si M. et al. Associations of metal mixtures with metabolic-associated fatty liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: NHANES 2003–2018. *Front Public Health*. 2023;11: 1133194. doi: 10.3389/fpubh.2023.1133194.

43. Huang R., Pan H., Zhou M. et al. Potential liver damage due to co-exposure to As, Cd, and Pb in mining areas: Association analysis and research trends from a Chinese perspective. *Environ Res.* 2021;201: 111598. doi: 10.1016/j.envres.2021.111598.
44. Xu M. X., Ge C. X., Qin Y. T. et al. Prolonged PM2.5 exposure elevates risk of oxidative stress-driven non-alcoholic fatty liver disease by triggering increase of dyslipidemia. *Free Radic Biol Med.* 2019;130: 542–556. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.016.
45. Chen H., Oliver B. G., Pant A. et al. Effects of air pollution on human health — Mechanistic evidence suggested by in vitro and in vivo modelling. *Environ Res.* 2022;212(Pt C): 113378. doi: 10.1016/j.envres.2022.113378.
46. Xiao Y., Hu J., Chen R. et al. Impact of fine particulate matter on liver injury: evidence from human, mice and cells. *J Hazard Mater.* 2024;469: 133958. doi: 10.1016/j.jhazmat. 2024.133958.
47. Kim D. W., Ock J., Moon K. W. et al. Association between Pb, Cd, and Hg. exposure and liver injury among Korean adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(13): 6783. doi: 10.3390/ijerph18136783.
48. Lee DW, Oh J, Lee YM, Bae HJ, Lim YH. Association between heavy metal exposure and biomarkers for non-alcoholic fatty liver disease in Korean adolescents. *Heliyon.* 2024;10(19): e37840. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e37840.
49. Renu K., Chakraborty R., Myakala H. et al. Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium) — induced hepatotoxicity — a review. *Chemosphere.* 2021;271: 129735. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129735.
50. Jin L., Kom M. C., Fu G. et al. Hexavalent chromium induces hepatocyte apoptosis via regulation of apoptosis signal-regulating kinase 1/c-Jun amino-terminal kinase signaling. *Environ. Toxicol.* 2022;37: 1288–1296.
51. Li N., Yi B. J., Saleem M. A.U. et al. Autophagy protects against Cd-induced cell damage in primary chicken hepatocytes via mitigation of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;259: 115056. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.115056.
52. Ge C., Tan J., Zhong S. et al. Nrf2 mitigates prolonged PM2.5 exposure-triggered liver inflammation by positively regulating SIK activity: protection by Juglanin. *Redox Biol.* 2020;36: 101645. doi: 10.1016/j.redox.2020.
53. Tsvetkov P., Detappe A., Cai K. et al Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress. *Nat Chem Biol.* 2019;15(7): 681–689. doi: 10.1038/s41589-019-0291-9.
54. Tsvetkov P., Coy S., Petrova B. et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science.* 2022;375(6586): 1254–1261. doi: 10.1126/science.abf0529.
55. Zhong G., Li Y., Ma F. et al. Copper exposure induced chicken hepatotoxicity: involvement of ferroptosis mediated by lipid peroxidation, ferritinophagy, and inhibition of FSP1-CoQ10 and Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis. *Biol Trace Elem Res.* 2024;202(4): 1711–1721. doi: 10.1007/s12011-023-03773-2.
56. Tinkov A. A., Aschner M., Santamaria A. et al. Dissecting the role of cadmium, lead, arsenic, and mercury in non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Environ Res.* 2023;238(Pt 1): 117134. doi: 10.1016/j.envres.2023.117134.
57. Firoozichahak A., Rahimnejad S., Rahmani A. et al. Effect of occupational exposure to lead on serum levels of lipid profile and liver enzymes: an occupational cohort study. *Toxicol Rep.* 2022;9: 269–275. doi: 10.1016/j.toxrep.2022.02.009.
58. Teschke R. Aluminum, arsenic, beryllium, cadmium, chromium, cobalt, copper, iron, lead, mercury, molybdenum, nickel, platinum, thallium, titanium, vanadium, and zinc: molecular aspects in experimental liver injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(20): 12213. doi: 10.3390/ijms232012213.
59. Zhong G., Li Y., Li L. et al. Mitochondrial miR-12294–5p regulated copper-induced mitochondrial oxidative stress and mitochondrial quality control imbalance by targeted inhibition of CISD1 in chicken livers. *J Hazard Mater.* 2023;458: 131908. doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.131908.
60. Shao Y., Zheng L., Jiang Y. Cadmium toxicity and autophagy: a review. *Biometals.* 2024;37(3): 609–629. doi: 10.1007/s10534-023-00581-y.
61. Peng J., Yi B., Wang M. et al. CRISPR/Cas9-mediated whole genomic wide knockout screening identifies specific genes associated with PM2.5-induced mineral absorption in liver toxicity. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9: 669434. doi: 10.3389/fbioe.2021.669434.
62. Guo H., Wei L., Wang Y. et al. Nickel induces hepatotoxicity by mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, and mitophagy dysfunction. *Environ Toxicol.* 2023;38(5): 1185–1195. doi: 10.1002/tox.23758.
63. Chen J., Wu L., Yang G. et al. The influence of PM2.5 exposure on non-alcoholic fatty liver disease. *Life Sci.* 2021;270: 119135. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119135.
64. Gao B., Chi L., Mahbub R. et al. Multi-omics reveals that lead exposure disturbs gut microbiome development, key metabolites, and metabolic pathways. *Chem. Res. Toxicol.* 2017;30: 996–1005.
65. Pei H., He Z., Du R. et al. PM2.5 exposure aggravates acute liver injury by creating an inflammatory microenvironment through Kupffer cell. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;263: 115264. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.115264.
66. Patterson W. B., Holzhausen E., Chalifour B. et al. Exposure to ambient air pollutants, serum miRNA networks, lipid metabolism, and non-alcoholic fatty liver disease in young adults. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;264: 115486. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.115486.
67. Zhang C., Ma T., Liu C. et al. PM_{2.5} induced liver lipid metabolic disorders in C57BL/6J mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14: 1212291. doi: 10.3389/fendo.2023.1212291.
68. Song L., Jiang S., Pan K. et al. AMPK activation ameliorates fine particulate matter-induced hepatic injury. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(17): 21311–21319. doi: 10.1007/s11356-020-08624-4.
69. Yan Z., Li S., Chen R., et al. Effects of differential regional PM_{2.5} induced hepatic steatosis and underlying mechanism. *Environ Pollut.* 2023;323: 121220. doi: 10.1016/j.envpol.2023.121220.
70. Si H., Gao T., Yang J. et al. Multi-omics reveals hypertrophy of adipose tissue and lipid metabolism disorder via mitochondria in young mice under real-ambient exposure to air pollution. *Front Pharmacol.* 2023;14: 1122615. doi: 10.3389/fphar.2023.1122615.
71. Kurlawala Z., Singh P., Hill B. G., Haberzettl P. Fine particulate matter (PM2.5)-induced pulmonary oxidative stress contributes to changes in the plasma lipidome and liver transcriptome in mice. *Toxicol Sci.* 2023;192(2): 209–222. doi: 10.1093/toxsci/kfad020.
72. Vasilevsky D. I., Balandov S. G., Anisimova K. A., and Davletbaeva, L. I. Mechanisms of development of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Biomedical Research.* 2019;4(4): 29–32. (In Russ.)

- Василевский Д. И., Баландов С. Г., Анисимова К. А. и Давлетбаева, Л. И. Механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Российские биомедицинские исследования*. 2019;4(4): 29–32.
73. Duan X., Zheng L., Zhang X. et al. A membrane-free liver-gut-on-chip platform for the assessment on dysregulated mechanisms of cholesterol and bile acid metabolism induced by PM2.5. *ACS Sens.* 2020;5(11): 3483–3492. doi: 10.1021/acssensors.0c01524.
74. Di Ciaula A., Baj J., Garruti G. et al. Liver steatosis, gut-liver axis, microbiome and environmental factors: a never-ending bidirectional cross-talk. *J Clin Med.* 2020;9(8): 26–48. doi:10.3390/jcm9082648.
75. Bessone F., Razori M. V., Roma M. G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(1): 99–128. doi: 10.1007/s00018-018-2947-0.
76. Chen Z., Tian R., She Z. et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med.* 2020;152: 116–141. doi: 10.1016/j.freeradbiomed. 2020.02.025.
77. Eslam M., Newsome P. N., Sarin S. K. et al. A new definition for metabolic dysfunction- associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1): 202–209. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039.
78. Rinella M. E., Lazarus J. V., Ratziu V. et al. A multi- society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6): 1966–1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
79. Lazebnik L. B. Steatotic liver disease — an international interpretation of the concept an “umbrella” for all diseases of the hepatic parenchyma. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;216(8): 24–26. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-24-26.
- Лазебник Л. Б. Steatotic liver disease — стеатотическая болезнь печени — международная трактовка понятия «зонтика» для всех заболеваний печеночной паренхимы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;216(8): 24–26. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-24-26.
80. Zhirkov I. I., Gordienko A. V., Serdyukov D. Yu., Dorokhov G. Yu. Key points of etiopathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2019;2(66): 219–222.
- Жирков И. И., Гордиенко А. В., Сердюков Д. Ю., Дорохов Г. Ю. Ключевые моменты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2019;2(66): 219–222.
81. Sall T. S., Shcherbakova E. S., Sitkin S. I. et al. Molecular mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease development. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2021;24(4): 120–131. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed 202124041120.
- Салль Т. С., Щербакова Е. С., Ситкин С. И. и др. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина.* 2021;24(4): 120–131. doi: 10.17116/profmed 202124041120.
82. Kolpakov F., Akberdin I., Kashapov T. et al. BioUML: an integrated environment for systems biology and collaborative analysis of biomedical data. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(W1): W225–W233. doi: 10.1093/nar/gkz440.