

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco701966>

EDN: ZQZUY



# Роль кишечного микробиома в патогенезе гепатотоксичности диоксинов и развитии диффузной патологии печени при хроническом воздействии

В.Ю. Гацура<sup>1</sup>, Л.Е. Дерягина<sup>2</sup>, А.О. Пятибрат<sup>1,3</sup>, В.Л. Рейнюк<sup>1</sup>, В.К. Козлов<sup>1,4</sup>,  
Е.Д. Пятибрат<sup>5</sup>, В.В. Стельмах<sup>6</sup>, В.В. Романов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Московский университет Министерства внутренних дел Российской Федерации им. В.Я. Кикотя, Москва, Россия;

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Несмотря на накопленные данные о гепатотоксичности диоксинов, сведения о роли кишечного микробиома и межсистемных взаимодействиях в оси «кишечник–печень» остаются разрозненными. Недостаточно систематизированы механизмы, связывающие прямое токсическое повреждение гепатоцитов, нарушения желчеоттока и AhR-зависимую иммунную модуляцию с изменениями пристеночного микробиома и прогрессированием жировой дегенерации печени. Это обуславливает необходимость комплексного переосмысления существующих данных и выявления пробелов в понимании микробиом-зависимых механизмов хронической гепатотоксичности. Цель исследования — анализ современных данных о роли кишечного микробиома в патогенезе диффузной патологии печени при хроническом воздействии диоксинов с оценкой вклада оксидативного стресса, процессов пероксидного окисления липидов и иммунных нарушений в формирование заболевания.

Поиск и анализ научных публикаций для обзорной статьи проводили в отечественных и международных реферативно-библиографических базах данных, включая Российский индекс научного цитирования, а также международные базы PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar за последние 10 лет. С применением поисковых запросов «диоксины» и «диоксиноподобные соединения» формировали массив публикаций, из которого отбирали работы, посвящённые токсикокинетике стойких органических загрязнителей.

Анализ современной литературы, посвящённой роли кишечного микробиома в патогенезе гепатотоксичности диоксинов, свидетельствует о том, что печень является одним из ключевых органов-мишеней при хроническом воздействии данных стойких органических загрязнителей. Обобщённые данные подтверждают ведущую роль оси «кишечник–печень» в формировании диффузной патологии печени, включая механизмы взаимодействия между её компонентами, изменения микробиоты, нарушения барьерной функции, иммуновоспалительные реакции и активацию сигнальных путей, участвующих в развитии печёночных повреждений. Проведённый анализ позволяет уточнить современные представления о патогенетических механизмах и расширить подходы к диагностике диффузных заболеваний печени при хроническом воздействии диоксинов.

Жировая дегенерация печени под действием гепатотоксикантов формируется из-за взаимодействия ксенобиотиков с ферментами печени, микробиотой и иммунными механизмами. Токсиканты нередко превращаются в более вредные метаболиты, усиливающие окислительный стресс и повреждение гепатоцитов. Нарушенный микробиом и обмен желчных кислот усиливают воспаление и фиброз. Стойкие загрязнители активируют AhR и изменяют активность цитохромов P450, что способствует формированию хронического токсического поражения печени.

**Ключевые слова:** диоксин; стойкие органические загрязнители; экотоксиканты; заболевания печени.

## Как цитировать:

Гацура В.Ю., Дерягина Л.Е., Пятибрат А.О., Рейнюк В.Л., Козлов В.К., Пятибрат Е.Д., Стельмах В.В., Романов В.В. Роль кишечного микробиома в патогенезе гепатотоксичности диоксинов и развитии диффузной патологии печени при хроническом воздействии // Экология человека. 2026. Т. 33, № 4. С. 226–237. DOI: 10.17816/humeco701966 EDN: ZQZUY

Рукопись поступила: 29.01.2026

Рукопись одобрена: 13.03.2026

Опубликована online: 25.04.2026

# Role of Gut Microbiota in Dioxin-Induced Hepatotoxicity and Diffuse Liver Pathology Under Chronic Exposure

Vera Yu. Gatsura<sup>1</sup>, Larisa E. Deryagina<sup>2</sup>, Aleksandr O. Pyatibrat<sup>1,3</sup>, Vladimir L. Reiniuk<sup>1</sup>, Viktor K. Kozlov<sup>1,4</sup>, Elena D. Pyatibrat<sup>5</sup>, Victoria V. Stelmakh<sup>6</sup>, Valery V. Romanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> V.Ya. Kikot Moscow University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup> North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

Despite the existing data on dioxin hepatotoxicity, information on the role of gut microbiota and intersystem interactions in the gut-liver axis remains fragmented. Mechanisms linking direct toxic hepatocyte damage, bile outflow disorders (cholestasis), and aryl hydrocarbon receptor (AhR)-dependent immune modulation to changes in the gut microbiota and progression of fatty liver degeneration lack sufficient systematization. This necessitates a comprehensive reinterpretation of existing data and the identification of gaps in understanding the microbiome-dependent mechanisms of chronic hepatotoxicity.

This study aimed to analyze current data on the role of gut microbiota in the development of diffuse liver pathology under chronic dioxin exposure, including the contributions of oxidative stress, lipid peroxidation processes, and immune disorders.

The scientific publications for this review were searched and analyzed in both Russian and international reference and bibliographic databases. These included the Russian Science Citation Index, along with international databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar, covering the past 10 years. Using search queries dioxins and dioxin-like compounds, a pool of publications was formed, and works on the toxicokinetics of persistent organic pollutants were selected. Analysis of modern publications devoted to the role of gut microbiota in the pathogenesis of dioxin hepatotoxicity indicates that the liver is one of the key target organs during chronic exposure to these persistent organic pollutants. Aggregated data confirm the leading role of the gut-liver axis in the development of diffuse liver pathology, including the mechanisms of interaction between its components, changes in microbiota, barrier function impairments, immunoinflammatory reactions, and activation of signaling pathways involved in the development of hepatic injuries. The analysis allows for clarifying modern concepts on pathogenetic mechanisms and expanding approaches to the diagnosis of diffuse liver diseases during chronic dioxin exposure. Fatty liver degeneration under the influence of hepatotoxicants results from the interaction of xenobiotics with liver enzymes, microbiota, and immune mechanisms. Toxicants often transform into more harmful metabolites that enhance oxidative stress and hepatocyte damage. Impaired microbiota and bile acid metabolism intensify inflammation and fibrosis. Persistent pollutants activate AhR and alter cytochrome P450 activity, which contributes to the formation of chronic toxic liver damage.

**Keywords:** dioxin; persistent organic pollutants; ecotoxicants; liver diseases.

## To cite this article:

Gatsura VYu, Deryagina LE, Pyatibrat AO, Reiniuk VL, Kozlov VK, Pyatibrat ED, Stelmakh VV, Romanov VV. Role of Gut Microbiota in Dioxin-Induced Hepatotoxicity and Diffuse Liver Pathology Under Chronic Exposure. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2026;33(4):226–237. DOI: 10.17816/humeco701966 EDN: ZQZUZY

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco701966>

EDN: ZQZUY

# 肠道微生物组在二噁英肝毒性发病机制及慢性暴露下弥漫性肝病发展中的作用

Vera Yu. Gatsura<sup>1</sup>, Larisa E. Deryagina<sup>2</sup>, Aleksandr O. Pyatibrat<sup>1,3</sup>, Vladimir L. Reiniuk<sup>1</sup>, Viktor K. Kozlov<sup>1,4</sup>, Elena D. Pyatibrat<sup>5</sup>, Victoria V. Stelmakh<sup>6</sup>, Valery V. Romanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> V.Ya. Kikot Moscow University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup> North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

## 摘要

尽管已积累了大量关于二噁英肝毒性的数据，但关于肠道微生物组作用及“肠-肝”轴跨系统相互作用的研究仍呈碎片化。直接肝细胞毒性损伤、胆汁排泄障碍、AhR依赖性免疫调节与肠壁微生物组改变及肝脏脂肪变性进展之间的机制关联尚未得到系统阐释，亟需对现有数据进行全面重估，并厘清微生物组依赖性慢性肝毒性机制认知中的空白领域。

通过评估氧化应激、脂质过氧化过程及免疫紊乱在疾病形成中的贡献，系统分析慢性二噁英暴露下肠道微生物组在弥漫性肝病发病机制中作用的当代研究数据。

为撰写综述文章，我们在国内外文献数据库中进行了科学文献的检索与分析，包括俄罗斯科学引文索引以及PubMed、Scopus、Web of Science和Google Scholar等国际数据库，时间跨度为最近10年。通过使用“二噁英”和“二噁英类化合物”等检索词，我们建立了文献库，并从中筛选出关于持久性有机污染物毒代动力学的研究论文。

通过分析有关肠道微生物组在二噁英肝毒性致病机制中作用的当代文献，我们发现肝脏是这些持久性有机污染物慢性暴露的关键靶器官之一。综合数据证实了“肠-肝轴”在弥漫性肝病形成中的主导作用，包括其组成要素间的相互作用机制、微生物群变化、屏障功能受损、免疫炎症反应以及参与肝损伤发展的信号通路激活。本次分析有助于完善当前对二噁英慢性暴露所致弥漫性肝病的致病机制认知，并拓展其诊断方法。

肝脂肪变性由肝毒性物质引起，其形成机制源于外源性化合物与肝脏酶系、微生物群落及免疫机制的相互作用。有毒物质常转化为更具危害性的代谢产物，会加剧氧化应激和肝细胞损伤。紊乱的微生物组与胆汁酸代谢异常加剧炎症和纤维化病变。持久性污染物能够激活AhR受体并改变细胞色素P450的活性，从而导致慢性肝毒性损伤的形成。

**关键词：**二噁英；持久性有机污染物；生态毒性物质；肝脏疾病。

## 引用本文：

Gatsura VYu, Deryagina LE, Pyatibrat AO, Reiniuk VL, Kozlov VK, Pyatibrat ED, Stelmakh VV, Romanov VV. 肠道微生物组在二噁英肝毒性发病机制及慢性暴露下弥漫性肝病发展中的作用. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2026;33(4):226–237. DOI: 10.17816/humeco701966 EDN: ZQZUY

收到: 29.01.2026

接受: 13.03.2026

发布日期: 25.04.2026

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный объём накопленных данных о гепатотоксичности диоксинов, современные представления о механизмах их хронического воздействия остаются фрагментарными и преимущественно сосредоточены на прямом повреждении гепатоцитов. В то же время всё большее число исследований указывает на ключевую роль кишечного микробиома и межсистемных взаимодействий в оси «кишечник–печень» в формировании токсически индуцированных диффузных заболеваний печени. Однако эти данные разрознены и не объединены в единую патогенетическую концепцию.

Недостаточно систематизированы сведения о том, каким образом диоксины и диоксиноподобные соединения, включая полихлорированные бифенилы и дибензофураны, влияют на состав и метаболическую активность кишечной микробиоты, нарушают барьерную функцию кишечника, модулируют иммунные реакции и запускают AhR-зависимые сигнальные пути, способствующие хронизации воспаления и развитию жировой дегенерации печени. Кроме того, остаются не полностью определёнными механизмы межсистемной интеграции токсического, микробиомного и иммунного компонентов в патогенезе диффузной патологии печени.

В связи с этим возникла необходимость систематизации и критического переосмысления существующих данных с позиций современной концепции микробиом-зависимой гепатотоксичности, выявления пробелов в знаниях и определения перспективных направлений дальнейших исследований, включая использование современных технологий анализа микробиоты для уточнения диагностических и прогностических критериев хронических токсических поражений печени.

Целью обзора стал анализ современных данных о роли кишечного микробиома в патогенезе диффузной патологии печени при хроническом воздействии диоксинов с оценкой вклада оксидативного стресса, процессов пероксидного окисления липидов и иммунных нарушений в формирование заболевания.

Поиск и анализ научных публикаций для обзорной статьи проводили в отечественных и международных реферативно-библиографических базах данных, включая Российский индекс научного цитирования (РИНЦ; <https://elibrary.ru/>), а также международные базы PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Web of Science (<https://www.webofscience.com/>) и Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) за последние 10 лет. Дополнительно использовали специализированные медико-биологические и токсикологические базы данных, включая Embase (<https://www.embase.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), TOXLINE (<https://toxnet.nlm.nih.gov/>) и BIOSIS (<https://clarivate.com/products/biosis-citation-index/>). С применением поисковых запросов «диоксины»

и «диоксиноподобные соединения» формировали массив публикаций, из которого отбирали работы, посвящённые токсикокинетике стойких органических загрязнителей.

## ФОРМИРОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ ГЕПАТОТОКСИЧНЫХ КСЕНОБИОТИКОВ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) формируется при ожирении и хроническом воздействии гепатотропных токсикантов, являясь гепатобилиарным проявлением метаболического синдрома. Её развитие тесно связано с ожирением и инсулинорезистентностью, что приводит к нарушениям обмена липидов и углеводов, гиперлипидемии и гипергликемии [1–5]. НАЖБП рассматривается как печёночный компонент метаболического синдрома.

Это наиболее распространённая патология печени, включая стеатоз, стеатогепатит и цирроз; она диагностируется у трети населения развитых стран. До трети больных имеют риск прогрессирования до фиброза и цирроза в течение 5–10 лет [6]. Заболевание развивается при отсутствии значимого употребления алкоголя и вирусных поражений печени [7, 8]. Основная форма жирового гепатоза, приводящая к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме, — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [9–11].

Патогенез НАЖБП отличается многофакторностью: сочетанием низкой физической активности, избытком высококалорийной пищи, а также эпигенетическими влияниями, что способствует формированию инсулинорезистентности и накоплению жира в печени и сопровождается системными нарушениями регуляции гормонов и цитокинов [12]. Формирование фиброза печени происходит за счёт хронического подострого воспаления. При этом к ведущим механизмам повреждения гепатоцитов, определяющим прогрессирование печёночной патологии, относят оксидативный стресс и пероксидное окисление липидов [13–17]. Важную роль играют эндо(ауто)токсикоз и иммунные нарушения, формирующиеся на разных уровнях биологической организации [5, 16].

Повреждение печени ксенобиотиками включает химический и патофизиологический механизмы. Первый связан с ковалентным связыванием токсикантов с белками гепатоцитов, снижением синтеза АТФ и нарушением структуры цитоскелета. Второй — с дисфункцией транспортных белков желчных канальцев и развитием холестаза [18]. Повреждение ворсинок и белков, таких как IGFBP-3, усиливает нарушение экскреции билирубина.

Связывание ксенобиотиков с белками цитохрома семейства P450 через активацию иммунного ответа с участием Т-лимфоцитов и цитокинового каскада включает апоптоз гепатоцитов [19]. Некоторые токсиканты могут ингибировать энергетический обмен, а токсичные

метаболиты, выделяемые с желчью, повреждать эпителий желчных протоков [20].

## ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ КАК ЭКОТОКСИКАНТОВ НА ПРИСТЕНОЧНЫЙ МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА

Роль кишечной микробиоты в патогенезе НАЖБП признана всё более значимой. Пристеночная микробная ассоциация кишечника представляет собой консорциум более 35 000 видов бактерий, среди которых доминируют *Firmicutes* и *Bacteroides* (~90% видов) [21, 22]. Современные методы микробиологического профилирования позволили выявить изменения микробиоты при стеатозе и стеатогепатите, а также связи между микробными сдвигами и нарушением обмена желчных кислот [11].

Несмотря на рост исследований, причинная роль микробиоты в развитии НАЖБП пока окончательно не доказана; её должны подтвердить крупные проспективные работы с тщательной фенотипизацией пациентов [23]. Первоначально считалось, что переход самой лёгкой формы НАЖБП неалкогольного стеатоза (НАС; жировой гепатоз) в НАСГ обусловлен эндотоксемией вследствие повышенной кишечной проницаемости. Позднее было показано, что сама микробиота играет ключевую роль в его патогенезе [3, 9, 24].

Результаты исследований состава микробиоты у пациентов с НАС и НАСГ крайне разнородны. По данным qPCR выявлено снижение *Bacteroidetes* при НАСГ, тогда как методы секвенирования указывали на увеличение рода *Bacteroides* [25]. Для пациентов с НАСГ описано уменьшение *Firmicutes*, включая *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* [26], хотя в других работах *Lachnospiraceae* и *Lactobacillaceae*, наоборот, повышались [27]. Последовательных маркёров микробных нарушений не выявлено: например, у одних пациентов отмечалось увеличение *Escherichia*, у других — отсутствие отличий между НАС и НАСГ [28]. Несмотря на вариабельность данных, обсуждается роль бактерий-продуцентов этанола, способных повышать уровень эндогенного этанола и усиливать окислительный стресс [29, 30].

Будущие исследования должны дифференцировать влияние ожирения и самой НАЖБП, поскольку большинство пациентов имеют оба фактора. Включение пациентов с выраженным ожирением без НАЖБП позволит уточнить независимую роль микробиоты [31].

Влияние микробиоты на фиброз печени изучено мало. Недавние данные показывают, что трансплантация микробиоты мышей с ускоренным фиброзом (на фоне высокожировой диеты) усиливает фиброз у реципиентов, что связано с ростом *Proteobacteria* и снижением *Bifidobacterium* [32, 33]. *Proteobacteria* и некоторые *Firmicutes* продуцируют ферменты, превращающие холин в метиламины, которые

усиливают воспаление печени. Понижение уровня холина дополнительно связано с прогрессированием фиброза. Требуются дальнейшие исследования для оценки вклада этих изменений в метаболизм холина.

У пациентов с циррозом выявляется характерный дисбаланс кишечной микробиоты: увеличивается доля потенциально патогенных бактерий и снижается число автохтонных видов. Отмечается уменьшение семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, участвующих в превращении первичных желчных кислот во вторичные, а также чрезмерный рост *Enterobacteriaceae* — аналогично наблюдениям при НАСГ. Это подчёркивает роль желчных кислот и липополисахаридов как факторов, усиливающих эндотоксическое воздействие при циррозе. Дополнительно снижаются *Clostridiales* и увеличиваются *Enterococcaceae*, *Staphylococcaeae* и *Veillonellaceae*, что подтверждает выраженную перестройку микробиоты кишечника [34].

В другой когорте пациентов с циррозом отмечено уменьшение *Bacteroides*, *Eubacterium* и *Alistipes* и повышение *Clostridium* и *Prevotella*. Наиболее распространёнными родами оказались *Streptococcus* и *Veillonella* — преимущественно оральные бактерии, способные колонизировать кишечник, особенно при нарушении его кровоснабжения, что характерно для НАСГ и цирроза. Снижение микробного разнообразия и уменьшение числа бутират-продуцирующих противовоспалительных видов (*F. prausnitzii*, *Coprococcus*, *Lachnospiraceae* spp., *Ruminococcaceae* spp.) свидетельствуют о формировании неблагоприятного микробного профиля [34].

У пациентов с циррозом, развившимся как исход НАСГ, было выявлено снижение *Veillonellaceae* и увеличение представителей семей *Bacteroidaceae* и *Porphyromonadaceae*, тогда как уровень *Enterobacteriaceae* не отличался от других цирротических пациентов, вероятно, из-за уже высоких значений в цирротической когорте. Отмечено, что микробиом при стабильном течении цирроза остаётся относительно постоянным, что позволяет рассматривать его как потенциальный маркёр прогрессирования заболевания. В целом различия состава микробиоты на разных стадиях НАЖБП подчёркивают необходимость её тщательной диагностической оценки [35].

По современным данным, кишечная микробиота влияет на ключевые звенья патогенеза НАЖБП, включая обмен желчных кислот, воспаление и регуляцию метаболизма [36]. Показана двусторонняя связь между желчными кислотами и микробиомом: бактерии регулируют деконъюгацию, 7- $\alpha$ -дегидроксилирование и превращение первичных желчных кислот во вторичные, а желчные кислоты, в свою очередь, модифицируют состав микробиоты [37]. У мышей без микробиоты наблюдают усиление синтеза желчных кислот и уменьшение их фекального выведения, что показывает взаимосвязь между микробным составом, печёночным синтезом и кишечной абсорбцией желчных кислот [38].

Важную роль играет кишечный фактор роста фибробластов FGF19 (у мышей — Fgf15), регулирующий экспрессию цитохром оксидазы Cyp7A1 и ограничивающий синтез желчных кислот. Активация фарнезоидного рецептора желчных кислот FXR-рецептора желчными кислотами в подвздошной кишке стимулирует секрецию FGF19, который снижает активность Cyp7A1 в печени [39].

Экспериментальные исследования на животных продемонстрировали, что первичные желчные кислоты CDCA и CA являются агонистами FXR, тогда как тауро- $\alpha$ -мурихоликовая кислота (T $\alpha$ MCA) и T $\beta$ MCA — антагонистами. У мышей с ожирением избыток T $\beta$ MCA снижает Fgf15 и усиливает синтез первичных желчных кислот [40]. Антибиотики, изменяя соотношение T $\beta$ MCA/CA, снижают Fgf15 и стимулируют Cyp7a1, что повышает синтез желчных кислот [41–43]. У людей же эти эффекты ограничены отсутствием образования T $\alpha$ MCA и T $\beta$ MCA [44].

Желчные кислоты обладают прямым антимикробным действием. Введение CA повышает рост *Clostridia*, участвующих в образовании дезоксихолевой кислоты (DCA), что напоминает изменения при высокожировой диете. Лигирование желчных протоков у животных вызывает бактериальный рост, повреждение слизистой и транслокацию бактерий [45]. Возможная роль FXR-зависимого снижения синтеза антимикробного ангиогенина 1 требует дальнейшего изучения.

У пациентов с прогрессирующим циррозом снижается общий пул желчных кислот и возрастает доля первичных кислот. Одновременно увеличивается *Enterobacteriaceae* и уменьшается *Clostridia*, что отражает нарушенный круговорот желчных кислот и микробные сдвиги. Снижение активности FXR в подвздошной кишке при уменьшении желчных кислот усиливает транспорт желчных солей и уменьшает их поступление в слепую кишку, что подавляет активность 7- $\alpha$ -дегидроксилирующих *Clostridia*. Это ведёт к снижению образования вторичных желчных кислот — DCA и LCA [46].

## МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ И ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЕЁ АНАЛИЗА: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ АДЕКВАТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНИЦИИРОВАННОЙ ЭКОТОКСИКАНТАМИ ЖИРОВОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ

Корректная интерпретация данных о микробиоте при жировой дегенерации печени требует учёта клинических характеристик пациентов, а также особенностей используемых аналитических методов. Даже небольшие различия в методике (от сбора проб до статистической обработки) способны существенно менять результаты,

что объясняет неоднородность данных разных исследований [47].

Тип биоматериала имеет критическое значение: наиболее часто используют кал или биоптаты слизистой оболочки. Показано, что микробиота слизистой существенно отличается от состава стула, включая пациентов с циррозом. Современные методы также выявили неоднородность микробиоты вдоль кишечника [48]. Немедленное замораживание образцов считается оптимальным, однако условия хранения могут смещать показатели микробиоты. Так, фекальные тампоны в среде Кэри–Блэра приводят к увеличению *Ruminococcus* и *Enterobacteriaceae* по сравнению с материалом, хранящимся при  $-80$  °C [49].

В клинических исследованиях должны учитываться диета, использование антибиотиков, пробиотиков, пребиотиков, а также пол пациента, поскольку эти факторы значительно влияют на состав микробиоты [49].

Большинство строго анаэробных кишечных бактерий трудно культивировать, поэтому используются некультурные методы: qPCR, ПЦП-ДГЭ, FISH, ДНК-микрочипы [34]. Они позволяют быстро оценить микробное сообщество, но часто не обеспечивают глубокой таксономической детализации. Наиболее значимыми методами остаются технологии секвенирования нового поколения с последующим анализом 16S рПНК, дающие высокий объём данных при приемлемой стоимости. Большую длину прочтений обеспечивает метод высокопроизводительного секвенирования ДНК «454-пиросеквенирование», тогда как Illumina sequencing — более широкий охват и низкую стоимость анализа [50].

Секвенирование 16S рПНК имеет ограничения: ошибки ПЦП, различия в числе копий гена, артефакты вставок и делеций, а также присутствие неклассифицируемых бактерий могут приводить к искажению результатов. Эти технологии дают представление о композиции микробиоты, но не отражают её функциональную активность. Частично эти ограничения решают метагеномные, метатранскриптомные и метаболомные подходы, включая 1H-ЯМР и масс-спектрометрию, позволяющие оценивать метаболиты и связывать микробные функции с фенотипом заболевания [51]. Для анализа 16S-данных рПНК широко применяют биоинформационные платформы микробных сообществ QIIME (Quantitative Insights Into Microbial Ecology) и Mothur, которые определяют  $\alpha$ - и  $\beta$ -разнообразие, создают кластеризацию операционных таксономических единиц OTU и позволяют сравнивать структуру образцов. Однако ограничения баз данных и сложность дискриминации близкородственных видов создают дополнительные методологические проблемы [52].

Несмотря на значительные достижения, результаты исследований микробиоты при НАЖБП остаются разнородными. Это связано с небольшими выборками, вариабельностью пациентов, разными методами отбора проб и анализа. Необходимы крупные проспективные исследования с унифицированным дизайном и подробным

фенотипированием пациентов. Особое значение имеют функциональные методы (метагеномика, метаболомика), необходимые для понимания роли микроорганизмов в патогенезе НАЖБП и создания потенциальных неинвазивных биомаркёров. Перспективные программно-аппаратные комплексы, ориентированные на детекцию вариаций спейсерного участка, расположенного между генами *16S* и *23S* рРНК, позволяют осуществлять межвидовую и внутривидовую дифференциацию штаммов, что может улучшить точность диагностики.

Таким образом, современные методологические ограничения не снимают того факта, что микробиота кишечника является важным патогенетическим фактором прогрессирования НАЖБП и должна учитываться в будущих исследованиях [53].

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ НА МЕТАБОЛИЗМ ПЕЧЕНИ И СОСТАВ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА

Печень является ключевым органом детоксикации, поэтому её повреждения часто вызываются химическими веществами естественного и промышленного происхождения. Токсиканты, включая компоненты лекарств, естественные токсины, промышленные загрязнители, могут имитировать заболевания эндогенной природы, что затрудняет диагностику. Для точного определения этиологии и выбора терапии при диффузных поражениях печени необходим комплекс лабораторных и инструментальных методов [54–56].

Основой диагностической тактики является идентификация токсиканта, поскольку разные вещества вызывают схожие симптомы, но требуют различных этиопатогенетических подходов. Лечение должно включать не только устранение токсиканта, но и комплексную терапию, направленную на ключевые звенья патогенеза с обязательным гепатопротекторным эффектом.

Главным механизмом нейтрализации ксенобиотиков служат ферменты цитохрома P450 — семейство из 56 гемсодержащих ферментов, участвующих в первой фазе биотрансформации. На первой фазе детоксикации, включающей реакции окисления, восстановления, дегидрогенирования, вещества становятся более полярными, на второй — подвергаются конъюгации с участием глутатиона, аминокислот, метилированию, глюкуронированию и др. [56, 57]. Образующиеся метаболиты выводятся преимущественно с желчью [58]. При этом низкие запасы глутатиона повышают чувствительность к токсическим поражениям печени [59]. Промежуточные метаболиты могут быть более токсичными, чем исходные соединения, вызывая выраженное повреждение печени [58],

а некоторые токсиканты сразу вступают в реакции второй фазы, минуя первую [60].

Гепатотоксиканты природного происхождения (афлатоксин, пирролизидины и др.), бактериальные токсины и промышленные химикаты вызывают спектр поражений: острый/хронический гепатоз, гепатит, цирроз [61]. Некоторые вещества нарушают секрецию желчи, другие вызывают некроз или повреждение сосудистой сети [62]. Большинство гепатотоксинов индуцирует перекисное окисление липидов и образование реактивных метаболитов, повреждающих клетки печени [63].

Одним из наиболее значимых токсикантов является этанол. При его метаболизме алкогольдегидрогеназа превращает этанол в ацетальдегид, который далее окисляется до ацетата. Альтернативный путь — микросомальная система окисления этанола, связанная с монооксигеназой печени CYP2E1, — активно формирует АФК и способствует развитию оксидативного стресса [64–66]. Хронический оксидативный стресс вызывает некробиоз гепатоцитов, фиброз и активацию аутоиммунных механизмов [5, 13, 17]. Клинически алкогольная гепатотоксичность сопровождается повышением печёночных ферментов и снижением белков и липидов [66].

Метаболиты токсикантов, выделяемые с желчью, повреждают эпителий желчных протоков. Токсические вещества могут вызывать как прямое цитотоксическое действие, так и иммуноопосредованные реакции, при которых метаболиты действуют как гаптены и вызывают гиперчувствительность [67–69]. Стоит отметить детоксикационную функцию микробиома кишечника. Кишечная микробиота — динамичная экосистема 400–1000 видов, преимущественно семейств *Firmicutes* и *Bacteroidaceae*, обладающая защитными, ферментативными и иммунными функциями. Её метаболическая активность является важным фактором, влияющим на течение заболеваний печени, включая жировую дегенерацию [70].

На протяжении многих десятилетий известно, что микробиота желудочно-кишечного тракта участвует в биотрансформации ксенобиотиков. Ещё R.R. Scheline [71] указал, что метаболический потенциал микробов по обработке чужеродных соединений сравним с печёночным. Поступающие через ЖКТ ксенобиотики достигают дистальных отделов кишечника, где бактериальная концентрация максимальна; многие плохо всасывающиеся соединения оказываются именно там и подвергаются бактериальному метаболизму [72].

Большинство ксенобиотиков транспортируется portalной кровью в печень, где подвергается окислению и конъюгации с глюкуроновой кислотой, сульфатами или глутатионом. Высокомолекулярные глюкурониды могут выводиться также с желчью [73].

Среди внешних токсикантов особенно значимы полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), образующиеся при пожарах и неполном сгорании топлива. Многие ПАУ обладают генотоксическими и канцерогенными

свойствами; часть из них в кишечнике может превращаться в эстрогеноподобные соединения [74]. Кишечная микробиота также способна восстанавливать бензо(а)-пирен, увеличивая токсикологическое значение его метаболитов [75]. Активно метаболизируются с участием кишечных бактерий присутствующие в атмосферной пыли нитрованные ПАУ (нитропахи), обладающие мутагенным и канцерогенным действием [65, 76].

Продолжающие попадать в среду из-за утечек и неправильной утилизации полихлорированные бифенилы (ПХД), являющиеся стойкими органическими загрязнителями, связаны с риском рака, нарушениями репродукции, обмена веществ и иммунитета [77–81]. Метаболизм ПХД включает окисление посредством CYP450 с образованием оксидов аренов, дальнейшее гидроксирование и путь меркаптуровой кислоты, при котором формируются  $\text{MeSO}_2$ -ПХД — метаболиты, способные накапливаться в тканях [68, 81].

Стойкие органические загрязнители устойчивы к деградации и биоаккумулируются в пищевых цепях. Они могут подавлять рост кишечных бактерий или вызывать дисбиоз [82]. Некоторые ксенобиотики токсичны не сами по себе, а за счёт метаболитов, образованных микробиомом [83]. Диоксины и диоксиноподобные соединения, поступающие преимущественно с загрязнёнными продуктами, связаны с нарушением метаболизма [84, 85]. Экспериментальные данные показывают увеличение отношения *Firmicutes/Bacteroides*, повышение экспрессии CYP1a1 и воспалительных маркеров в кишечнике под действием диоксинов [86–89].

Диоксины активируют арилгидрокарбоновые рецепторы (AhR), которые регулируют экспрессию генов детоксикации *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *GST-A1* и *UGT1-06* [64, 90–93]. Наиболее индуцируемый ген монооксигеназы печени *CYP1A1* после активации AhR способен как детоксифицировать ПАУ, так и биоактивировать их в реакционноспособные метаболиты [94]. AhR-зависимая активация запускает процессы окислительного стресса и иммунные нарушения, включая индукцию регуляторных Т-клеток (TCDD-зависимых Treg-клеток), обеспечивающих иммуносупрессивный эффект [95].

Таким образом, устойчивые органические загрязнители воздействуют на микробиом через AhR-опосредованные пути, изменяют детоксикационные механизмы печени, вызывают воспаление и способствуют развитию метаболических нарушений.

## АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ ПО ПРОБЛЕМЕ ОСИ «КИШЕЧНИК–ПЕЧЕНЬ»

В исследованиях последних лет Л.Б. Лазебник и соавт. [8] представили обновлённые клинические рекомендации по ведению пациентов с НАЖБП, подчеркнув её высокую

распространённость, мультифакторный характер и необходимость ранней диагностики с учётом метаболических нарушений. М.Н. Устинова [24] в современных публикациях акцентирует внимание на патофизиологической связи НАЖБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, рассматривая стеатоз печени как проявление системного воспаления и инсулинорезистентности. В работах К.А. Айтбаева и соавт. [48] представлен эпигенетический взгляд на патогенез НАЖБП, подчёркивающий роль регуляторных изменений экспрессии генов липидного обмена, воспаления и фиброгенеза, что расширяет возможности персонализированной терапии. Таким образом, новейшие данные формируют представление о НАЖБП как о системном заболевании с комплексными метаболическими, иммунными и молекулярно-генетическими механизмами развития.

Новые клинико-микробиологические исследования Н.А. Ефремовой и соавт. [27] демонстрируют, что изменения состава кишечной микробиоты при хроническом гепатите С и НАЖБП варьируют в зависимости от стадии заболевания и коррелируют с выраженностью печёночных нарушений. В последующих публикациях этих авторов обоснована патогенетическая связь между состоянием кишечной микробиоты и заболеваниями печени, подчёркнута роль дисбиоза в поддержании воспаления, нарушении барьерной функции кишечника и активации иммунных механизмов [28]. Современные экспериментальные работы Ж. Ма и соавт. [40] показали, что ось «кишечная микробиота–мозг–желчные кислоты» координирует развитие возраст-ассоциированного нейровоспаления и поведенческих нарушений, подтверждая системный характер микробиом-зависимой регуляции метаболических и иммунных процессов. С.А. Гронская и соавт. [45] в недавних исследованиях рассматривают неклассические гормоны семейства факторов роста фибробластов (FGF19, FGF21) как ключевые регуляторы обмена желчных кислот, липидного и углеводного метаболизма. Совокупность новейших данных подчёркивает интегративную роль микробиоты и желчных кислот в межорганных взаимодействиях, имеющих значение для формирования хронического воспаления и метаболических нарушений, включая патологию печени.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жировая дегенерация печени, возникающая под воздействием гепатотоксичных экотоксикантов, формируется как результат сложного взаимодействия между ксенобиотиками, печёночными ферментными системами, микробиотой кишечника и иммунными механизмами. Поступающие в организм химические соединения проходят метаболическую трансформацию, нередко приводящую к образованию более токсичных метаболитов, усиливающих повреждение гепатоцитов и провоцирующих окислительный стресс. Существенную роль в патогенезе играет кишечный микробиом, способный как детоксифицировать ксенобиотики, так и превращать их в реактивные

соединения, изменяя метаболические и воспалительные процессы. Нарушения состава микробиоты и желчных кислот при хроническом воздействии токсикантов усугубляют воспаление, нарушают барьерную функцию кишечника и способствуют прогрессированию фиброза печени. Особую значимость имеют стойкие органические загрязнители, активирующие сигнальные пути AhR и изменяющие экспрессию ферментов цитохрома P450. Комплексное влияние этих факторов формирует длительное токсическое повреждение печени и подчёркивает необходимость многоуровневой диагностики и патогенетически обоснованных подходов к лечению.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** В.Ю. Гацура — сбор и обработка материала, написание рукописи; Л.Е. Дерягина — концепция исследования, общее руководство, редактирование рукописи; В.В. Стельмах, В.В. Романов — обработка материала, формирование массива данных; В.Л. Рейнюк, А.О. Пятибрат, В.К. Козлов, Е.Д. Пятибрат — общее руководство, окончательное редактирование представленной рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

**Этическая экспертиза.** Не применимо.

**Источники финансирования.** Отсутствуют.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

**Доступ к данным.** Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contributions:** V.Yu. Gatsura: investigation, writing—original draft; L.E. Deryagina: conceptualization, supervision, writing—review & editing; V.V. Stelmakh, V.V. Romanov: data curation, formal analysis; V.L. Reiniuk, A.O. Pyatibrat, V.K. Kozlov, E.D. Pyatibrat: supervision, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Ethics approval.** Not applicable.

**Funding sources:** No funding.

**Disclosure of interests:** The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality:** No previously published material (text, images, or data) was used in this article.

**Data availability statement:** The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

**Generative AI:** No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

**Provenance and peer-review:** This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved two external reviewers, a member of the Editorial Board, and the in-house science editor.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Belyakov NA, Mazurov VI, editors. *Obesity*. Saint Petersburg: SPbMAPO; 2003. 519 p. (In Russ.) ISBN: 5-98037-008-0
- Fonseca V, editor. *Metabolic syndrome*. Moscow: Praktika; 2011. 272 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-89816-099-9
- Ivashkin VT, Drapkina OM, Korneeva ON. *Clinical variants of metabolic syndrome*. Moscow: MIA; 2011. 208 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-9986-0055-5 EDN: QMAPKL
- Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian scientific liver society and the russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. EDN: YIYGHP
- Kozlov VK, Stelmakh BB. *Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Part 1. Pathogenesis, stage transformation, and syndromic manifestations*. Saint Petersburg: Taktik-Studio; 2018. 88 p. (In Russ.) EDN: TTFQKJ
- Komar AA, Shunkina DA, Vulf MA, et al. Hepatic SOD1 gene expression changes in the NAFLD pathogenesis in obesity. *Medical Immunology*. 2021;23(4):761–766. doi: 10.15789/1563-0625-HSG-2282 EDN: VQZVVE
- Makarov IO, Borovkova EI, Shemanaeva TV, Kazakov RD. Modern concepts of nonalcoholic fatty liver disease, as a manifestation of metabolic syndrome. *Postgraduate Doctor*. 2012;50(1.5):685–692. EDN: OXADLN
- Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2021;(1):4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 EDN: KJLOJV
- Sinitsyna TA. Clinical features and concomitant pathology in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diary of the Kazan medical School*. 2013;(1):130. (In Russ.) EDN: RDMIVN
- Bueverov AO. Clinical and pathogenetic parallels of nonalcoholic fatty liver disease and gallstone disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):17–23. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23 EDN: CFXBIZ
- Mosina LM, Korobkov DM, Stepanov NYu, et al. On the question of some correlation links of the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *International Research Journal*. 2019;(1-1):132–134. doi: 10.23670/IRJ.2019.79.1.025 EDN: VSTTMA
- Balukova EV, Uspensky YuP. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Polyclinic*. 2014;(S1):45–48. (In Russ.) EDN: SFJLFL
- Bueverov AO. Oxidative stress and its role in liver damage. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2002;12(4): 21–25. (In Russ.)
- Bueverov AO, Mayevskaya MV. Some pathogenetic and clinical issues of nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Perspectives of Gastroenterology and Hepatology*. 2003;(3):2–7. (In Russ.)
- Fuchs M, Sanyal AJ. Non-alcoholic fatty liver disease: a pathophysiological perspective. In: *The Liver: Biology and Pathobiology*. Wiley-Blackwell; 2009. P. 719–741. doi: 10.1002/9780470747919.ch45
- Kozlov VK, Stelmakh BB. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis, stage transformation, and syndromic manifestations. In: Khoroshinina LP, editor. *Fatty liver degeneration and coronary heart disease. Geriatric aspects*. Moscow: Kontsept Dizain; 2014. P. 97–153. (In Russ.) EDN: XJZIXY

17. Stelmakh VV, Kozlov VK, Radcheno VG, Nekrasova AS. Pathogenetic therapy of metabolic syndrome at the stage of visceral lesions. *Clinical Medicine*. 2012;90(6):61–65. EDN: PFGHWJ
18. Rembovsky VR, Mogilenkova LA, Belyukov PP. Personalized approach in experimental toxicology. *Medline.ru*. 2020;21:442–451. EDN: HDXXGT
19. Kerkviet NI. TCDD: an environmental immunotoxicant reveals a novel pathway of immunoregulation — a 30-year odyssey. *Toxicol Pathol*. 2012;40(2):138–142. doi: 10.1177/0192623311427710
20. Le Roy T, Llopis M, Lepage P, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*. 2013;62(12):1787–1794. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303816
21. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009 EDN: YBVMVF
22. Mai V, Draganov PV. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol*. 2009;15(1):81–85. doi: 10.3748/wjg.15.81 EDN: YAYGIR
23. Ustinova MN. Topical issues of pathophysiology of NAFLD and CVD. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2021;4(6):138–143. EDN: WQNRLK
24. Usmanova UI, Kozimjonov AA, Muidinjonov RB. Liver fibrosis structure in patients with NAFLD in the association with obesity and metabolic syndrome. *Economy and Society*. 2019;(12):1060–1066. EDN: XZRMHP
25. Mosina L, Korobkov D, Mokina E, et al. Non-alcoholic fatial diseases of the liver: historical aspect of the formation of nosological unit, etiology and pathogenetic peculiarities of this pathology (literature review). *Bulletin of Science and Practice*. 2018;4(12):182–189. doi: 10.5281/zenodo.2256509 EDN: VPEGQC
26. Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013;57(2):601–609. doi: 10.1002/hep.26093
27. Efremova NA, Nikiforova AO, Greshnyakova VA. Changes in the composition of gut microbiota in patients with chronic hepatitis C, non-alcoholic fatty liver disease at different stages of liver disease: a review. *Marine Medicine*. 2023;9(3):24–39. doi: 10.22328/2413-5747-2023-9-3-24-39 EDN: EFNPTH
28. Ventslovayte ND, Goriacheva LG, Gonchar NV, et al. Pathogenetic relationship between the condition gut microbiota and liver diseases. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(2):97–105. doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-2-97-105 EDN: EZHHTB
29. Chesnokova LV, Petrova Yu. Insulin resistance and p-fox inhibitor in patients with metabolic syndrome and NAFLD. *Academic Journal of West Siberia*. 2014;10(5):32. (In Russ.) EDN: TEMBVR
30. Shipovskaya AA, Dudanova OP, Kurbatova IV, Larina NA. Inflammation and insulin resistance in the progression of early forms of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2019;(8):23–28. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-23-28 EDN: ZMUGCE
31. Pirogova IYu, Neuimina TV, Yakovleva SV. A method for noninvasive diagnosis of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Gastroenterologiya Sankt-Petersburga*. 2019;(2):35–35.1. (In Russ.) EDN: JUJUDK
32. Polunina TE. Microbiota and liver diseases. *Lechaschi Vrach*. 2018;(8):7–14. (In Russ.) EDN: UYZVZP
33. Akhmedov VA, Gaus OV. Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(2):143–148. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000051 EDN: YZOYIH
34. Gimadiev PP, Niiazov AR, Mukhin VE, Ogurtsov PP. The diagnostic importance of circulating microRNA for non-alcoholic fatty liver disease: literature review. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019;64(12):723–729. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-12-723-729 EDN: RFCBPP
35. Kravchenko SD, Kozlova NM, Tirikova OV. Oxidative stress evaluation methods as potential biomarkers in NAFLD. *International Research Journal*. 2022;(8):22–27. doi: 10.23670/IRJ.2022.122.86 EDN: ORHUQJ
36. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1513–1524. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.020 EDN: SPJGKB
37. Lazebnik LB, Radchenko VG, Dzhadhav SN. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2019;(5):29–41. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41 EDN: GORLHA
38. Kuznetsov YuE, Lunegov AM, Pomamarev VS, Romashova EB. Pool of bile acids, its predictor functions and influence on the pathology of the hepatobiliary system (review). *Agricultural Science Euro-North-East*. 2022;23(5):587–599. doi: 10.30766/2072-9081.2022.23.5.587-599 EDN: PLSZSM
39. Shipovskaya AA, Dudanova OP, Larina NA. The importance of risk factors in the recognition of NAFLD. *Gastroenterologiya Sankt-Petersburga*. 2017;(1):114–114b. (In Russ.) EDN: YRHAD
40. Ma J, Li M, Bao Y, et al. Gut microbiota-brain bile acid axis orchestrates aging-related neuroinflammation and behavior impairment in mice. *Pharmacol Res*. 2024;208:107361. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107361 EDN: UGNTXQ
41. Sheptulina AF, Shirokova YeN, Ivashkin VT. Nuclear receptors in regulation of bile acids transport and metabolism. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;23(5):32–45. EDN: RFMABJ
42. Miyata M, Takamatsu Y, Kuribayashi H, Yamazoe Y. Administration of ampicillin elevates hepatic primary bile acid synthesis through suppression of ileal fibroblast growth factor 15 expression. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;331(3):1079–1085. doi: 10.1124/jpet.109.160093
43. Hartmann P, Hochrath K, Horvath A, et al. Modulation of the intestinal bile acid/farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15 axis improves alcoholic liver disease in mice. *Hepatology*. 2018;67(6):2150–2166. doi: 10.1002/hep.29676
44. Sall TS, Shcherbakova ES, Sitkin SI, et al. Molecular mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease development. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2021;24(4):120–131. doi: 10.17116/profmed202124041120 EDN: LNMCGV
45. Gronskaja SA, Rusyaeva NV, Belaya ZhE, Melnichenko GA. Non-classical hormones from the fibroblast growth factor family. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(5):23–33. doi: 10.14341/probl13441 EDN: WWHPNV
46. Ardatskaya MD, Harushyan GV, Moissac RP. Detection of microbiocenosis disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease of various stages and methods: for their correction. *Kremlin Medicine Journal*. 2019;(2):5–12. doi: 10.26269/1hdj-7113 EDN: ZYDHT
47. Korneeva ON, Drapkina OM. A new perspective on the problem of obesity: microflora, NAFLD and cardiovascular diseases. *Moscow Medicine*. 2016;(S1):135. (In Russ.) EDN: YLOQJT
48. Aitbaev KA, Murkamilov IT, Murkamilova ZhA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: an epigenetic view of pathogenesis and a new treatment options. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2022;(7):171–176. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-171-176 EDN: PBDVHS
49. Teplyuk DA, Semenistaya MCh, Sorokoletov SM, et al. Nonalcoholic liver disease: review with a focus on risks of progression. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2021;(8):167–174. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174 EDN: OFKGOO
50. Krivosheev AB, Gurazheva AA, Boiko KU, et al. Molecular genetic studies in primary steatosis of the liver. *Sibirskij Medicinskij Vestnik*. 2020;(3):25–29. EDN: XJVIRZ
51. Peredela AS, Afanasyeva EA, Solovyova NV. Non-alcoholic fatty liver disease in non-obese patients. *Scientific Research of the 21st Century*. 2021;(4):119–123. EDN: JQJJSV
52. Morozova OA, Morozova AV, Maltseva NV, Bichan NA. A new approach to the differential diagnosis of non-alcoholic and alcoholic liver disease. *Medicine in Kuzbass*. 2022;21(3):30–35. doi: 10.24412/2687-0053-2022-3-30-35 EDN: QGZKHG
53. Toktogulova NA. Systematic review with comparative analysis of recommendations for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease.

- Avicenna Bulletin*. 2021;23(1):107–112. doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-1-107-112 EDN: ZDBPHQ
54. Batskov SS. Introduction to non-infectious hepatology. Saint Petersburg: Krismas-; 2004. 192 p. (In Russ.) ISBN: 5-89495-130-5 EDN: RZBJFH
  55. Mogilenkova LA, Rembovskiy VR. Role of genetic polymorphism and differences in the detoxification of chemical substances in the human body. *Hygiene and Sanitation*. 2016;95(3):255–262. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-255-262 EDN: VTNPER
  56. Rembovskiy BP, Mogilenkova LA. Detoxification processes when exposed to chemicals in the body. Saint Petersburg: Izd-vo Politekh. un-ta; 2017. 384 p. (In Russ.) EDN: ZDCTCR
  57. Kashuro VA, Kozlov VK, Batotsyrenova EG. Chemical homeostasis of the body and the biotransformation system of xenobiotics: biochemical and immunological aspects of the metabolism of toxicants and drugs. In: Kozlov VK, editor. *Fundamentals of immunotoxicology. General immunotoxicology. Immunotoxicity of chemical compounds. Immunopathological conditions and diseases initiated by toxicants*. Moscow; 2019. P. 63–123. ISBN: 978-5-94822-130-4
  58. Kern PA, Fishman RB, Song W, et al. The effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on oxidative enzymes in adipocytes and liver. *Toxicology*. 2002;171(2-3):117–125. doi: 10.1016/s0300-483x(01)00564-9
  59. Viluksela M, Unkila M, Pohjanvirta R, et al. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on liver phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) activity, glucose homeostasis and plasma amino acid concentrations in the most TCDD-susceptible and the most TCDD-resistant rat strains. *Arch Toxicol*. 1999;73(6):323–336. doi: 10.1007/s002040050626
  60. Werck-Reichhart D, Feyereisen R. Cytochromes P450: a success story. *Genome Biol*. 2000;1(6):REVIEWS3003. doi: 10.1186/gb-2000-1-6-reviews3003
  61. Mrema EJ, Rubino FM, Brambilla G, et al. Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology*. 2013;307:74–88. doi: 10.1016/j.tox.2012.11.015
  62. Arsenescu V, Arsenescu RI, King V, et al. Polychlorinated biphenyl-77 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis. *Environ Health Perspect*. 2008;116(6):761–768. doi: 10.1289/ehp.10554
  63. Akalaev RN, Stopnitsky AA, Aripkhodjaeva GZ, Saidova MK. Oxidative liver damage in acute poisoning and endogenous intoxication (literature review). *The Bulletin of Emergency Medicine*. 2020;13(6):95–102. EDN: POGNNX
  64. Chernyak Yul, Grassman DA, Kolesnikov SI. *The effect of persistent organic pollutants on the biotransformation of xenobiotics*. Novosibirsk: Nauka; 2007. 134 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-02-023206-8 EDN: PYKDCF
  65. Uemura H, Arisawa K, Hiyoshi M, et al. Prevalence of metabolic syndrome associated with body burden levels of dioxin and related compounds among Japan's general population. *Environ Health Perspect*. 2009;117(4):568–573. doi: 10.1289/ehp.0800012
  66. Konoplya NA, Dolgareva SA, Sorokin AV, Ryzhikova GN. Immune reactivity in toxic liver damage of alcohol etiology. *Russian Journal of Immunology*. 2019;13(2-2):1051–1053. doi: 10.31857/S102872210006476-8 EDN: SUPRBC
  67. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, Rey FE. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *mBio*. 2015;6(2):e02481. doi: 10.1128/mBio.02481-14
  68. Meldekhonov TT, Kuttybaev AD, Imanbekova JA, Terlikbaeva GA. Toxic liver damage. *Vestnik KAZNMU*. 2019;1(1):63–66. EDN: NDSHWQ
  69. Chernyak Yul, Grassman JA. Impact of AhRR (565C > G) polymorphism on dioxin dependent CYP1A2 induction. *Toxicology Letters*. 2020;320: 58–63. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.12.002 EDN: AQLVMV
  70. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;58(1):120–127. doi: 10.1002/hep.26319
  71. Scheline RR. Metabolism of foreign compounds by gastrointestinal microorganisms. *Pharmacol Rev*. 1973;25(4):451–523.
  72. Grinevich VB, Sas EI, Efimov OI, Denisov NL. The role of gut microbial-tissue complex in development of chronic system inflammation and insulin-resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Herald of North-Western State Medical University Named After I.I. Mechnikov*. 2010;2(4):19–24. EDN: NXUDRD
  73. Khamroyev KhN. Toxic liver damage in acute phase of ethanol intoxication and its experimental correction with chelate zinc compound. *New Day in Medicine*. 2022;(7):37–42. EDN: EQPRUH
  74. Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:691–701. doi: 10.1038/nrgastro.2010.172
  75. Renwick AG, Drasar BS. Environmental carcinogens and large bowel cancer. *Nature*. 1976;263(5574):234–235. doi: 10.1038/263234a0
  76. Kholov AK, Razykova GV, Raupova P, Azonov JA. The influence of ferulsinol on antitoxic and excretion functions of the liver during hepatic CCl4 intoxication. *Health Care of Tajikistan*. 2011;(3):75–79. EDN: PAPIMJ
  77. Park HY, Hertz-Picciotto I, Sovcikova E, et al. Neurodevelopmental toxicity of prenatal polychlorinated biphenyls (PCBs) by chemical structure and activity: a birth cohort study. *Environ Health*. 2010;9:51. doi: 10.1186/1476-069X-9-51
  78. Buck Louis GM. Persistent environmental pollutants and couple fecundity: an overview. *Reproduction*. 2014;147(4):R97–R104. doi: 10.1530/REP-13-0472
  79. Hansen S, Strøm M, Olsen SF, et al. Maternal concentrations of persistent organochlorine pollutants and the risk of asthma in offspring: results from a prospective cohort with 20 years of follow-up. *Environ Health Perspect*. 2014;122(1):93–99. doi: 10.1289/ehp.1206397
  80. Kim KS, Lee YM, Kim SG, et al. Associations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in visceral vs. subcutaneous adipose tissue with type 2 diabetes and insulin resistance. *Chemosphere*. 2014;94:151–157. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.09.066
  81. Letcher RJ, Klasson-Wehler E, Bergman A. Methyl sulfone and hydroxylated metabolites of polychlorinated biphenyls. In: Hutzinger O, Paasivirta J, editors. *Anthropogenic Compounds*. Part K. *The Handbook of Environmental Chemistry*, vol 3K. Springer, Berlin, Heidelberg; 2000. P. 315–359. doi: 10.1007/3-540-48915-0\_11
  82. Mirzakarimova DB, Abdukodirov ShT. Biochemical and morphological manifestations of liver damage in the treatment of toxic hepatitis. *Economy and Society*. 2022;(3-1):363–366. doi: 10.46566/2225-1545\_2022\_1\_94\_363 EDN: KFKDSM
  83. Robles-Alonso V, Guarner F. From basic to applied research: lessons from the human microbiome projects. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(Suppl 1):S3–4. doi: 10.1097/MCG.0000000000000242
  84. Sycheva LP, Zhurkov VS, Rakhmanin YuA. Actual problems of genetic toxicology. *Russian Journal of Genetics*. 2013;49(3):255–262. doi: 10.1134/S1022795413030162 EDN: RFAZRF
  85. Nieuwdorp M, Giljames PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1525–1533. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.008
  86. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575–1584. doi: 10.1056/NEJMoa1109400
  87. Batskov SS, Rodionov GG, Mullina EV. The status of the intestinal microbiota in rescue workers of Russia emergency services suffering from functional diseases of the digestive system. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2016;(3):27–35. doi: 10.25016/2541-7487-2016-0-3-27-35 EDN: WTSFFF
  88. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60(1):197–209. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.044
  89. Gatsura VYu, Batskov SS, Sannikov MV, et al. The state of the resident intestinal microbial association and its relationship with concentrations of dioxins in blood lipids of firefighters. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2021;(3): 77–82. doi: 10.25016/2541-7487-2021-0-3-77-82 EDN: SSCUCI

90. Ilyushina NA. Genetic Toxicology in Hygiene. *Toxicological Review*. 2022;30(5):271–276. doi: 10.47470/0869-7922-2022-30-5-271-276 EDN: UEUJHF
91. Fujii-Kuriyama Y, Mimura J. Molecular mechanisms of AhR functions in the regulation of cytochrome P450 genes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(1):311–317. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.08.162
92. Walisser JA, Glover E, Pande K, et al. Aryl hydrocarbon receptor-dependent liver development and hepatotoxicity are mediated by different cell types. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(49):17858–17863. doi: 10.1073/pnas.0504757102
93. Hu K, Bunce NJ. Metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and related dioxin-like compounds. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 1999;2(2):183–210. doi: 10.1080/109374099281214
94. Chernyak Yul, Shelepchikov AA, Grassman JA. Modification of the dioxin signaling pathway in highly exposed firefighters. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS*. 2007;(2):65–71. EDN: NBMQON
95. Barouki R, Coumoul X, Fernandez-Salguero PM. The aryl hydrocarbon receptor, more than a xenobiotic-interacting protein. *FEBS Lett*. 2007;581(19):3608–3615. doi: 10.1016/j.febslet.2007.03.046

## ОБ АВТОРАХ

### \* Гацура Вера Юрьевна;

адрес: Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1;  
ORCID: 0000-0002-4775-5772;  
eLibrary SPIN: 4459-3065;  
e-mail: veraga734@gmail.com

### Дерягина Лариса Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-5522-5950;  
eLibrary SPIN: 6606-6628;  
e-mail: lderyagina@mail.ru

### Пятибрат Александр Олегович, д-р мед. наук,

доцент;  
ORCID: 0000-0001-6285-1132;  
eLibrary SPIN: 9812-4780;  
e-mail: a5brat@yandex.ru

### Рейнюк Владимир Леонидович, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-4472-6546;  
eLibrary SPIN: 5828-0337;  
e-mail: institute@toxicology.ru

### Козлов Виктор Константинович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-5751-215X;  
eLibrary SPIN: 6676-6810;  
e-mail: institute@toxicology.ru

### Пятибрат Елена Дмитриевна, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0003-4070-5374;  
eLibrary SPIN: 9463-7160;  
e-mail: e5brat@yandex.ru

### Стельмах Виктория Валерьевна, канд. мед. наук,

доцент;  
ORCID: 0000-0001-7942-1227;  
eLibrary SPIN: 5649-7930;  
e-mail: Lednik-07@mail.ru

### Романов Валерий Владимирович, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0009-0005-3210-6357;  
eLibrary SPIN: 2686-3213;  
e-mail: doctor@airnet.ru

## AUTHORS' INFO

### \* Vera Yu. Gatsura;

address: 1 Bekhtereva st, Saint Petersburg, Russia, 192019;  
ORCID: 0000-0002-4775-5772;  
eLibrary SPIN: 4459-3065;  
e-mail: veraga734@gmail.com

### Larisa E. Deryagina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-5522-5950;  
eLibrary SPIN: 6606-6628;  
e-mail: lderyagina@mail.ru

### Aleksandr O. Pyatibrat, MD, Dr. Sci. (Medicine),

Associate Professor;  
ORCID: 0000-0001-6285-1132;  
eLibrary SPIN: 9812-4780;  
e-mail: a5brat@yandex.ru

### Vladimir L. Reiniuk, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0002-4472-6546;  
eLibrary SPIN: 5828-0337;  
e-mail: institute@toxicology.ru

### Viktor K. Kozlov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-5751-215X;  
eLibrary SPIN: 6676-6810;  
e-mail: institute@toxicology.ru

### Elena D. Pyatibrat, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0003-4070-5374;  
eLibrary SPIN: 9463-7160;  
e-mail: e5brat@yandex.ru

### Victoria V. Stelmakh, MD, Cand. Sci. (Medicine),

Associate Professor;  
ORCID: 0000-0001-7942-1227;  
eLibrary SPIN: 5649-7930;  
e-mail: Lednik-07@mail.ru

### Valery V. Romanov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0009-0005-3210-6357;  
eLibrary SPIN: 2686-3213;  
e-mail: doctor@airnet.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author