

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

О СВЯЗИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЗАГРЯЗНЕНИЕМ ВОЗДУХА ВЗВЕШЕННЫМИ ЧАСТИЦАМИ

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

¹ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий», Новосибирск, Россия

²АНООВО «Научно-технологический университет «Сириус», Сочи, Россия

³ООО «БИОСОФТ.РУ», Новосибирск, Россия

⁴ФГАОУВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

Резюме

Освещены современные представления о связи загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами (англ. *particulate matter (PM)*) с риском нейродегенеративных заболеваний (НДЗ). Используются материалы статей, индексируемых в базах PubMed и РИНЦ. Рассмотрены результаты кратковременного и длительного влияния РМ на возникновение и прогрессирование НДЗ в зависимости от размера частиц, химического состава, возраста испытуемых. РМ с аэродинамическим диаметром $\leq 2,5$ мкм признаны самыми опасными. Эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования подтвердили, что загрязнение воздуха РМ, особенно содержащими металлы, является одним из факторов риска НДЗ. Обсуждаются гипотезы патогенеза наиболее распространенных НДЗ — болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. К сожалению, ни одна гипотеза не дает ясной характеристики роли РМ в патогенезе НДЗ, в частности на молекулярно-генетическом уровне. Систематизированные научные данные, особенно в виде формализованных описаний, способствуют более глубокому пониманию патогенеза заболевания, могут быть использованы в практической медицине для оценки риска возникновения, ранней диагностики, прогноза и повышения эффективности лечения больных с НДЗ.

Ключевые слова: загрязнение воздуха, взвешенные частицы, РМ, факторы риска, нейродегенеративные заболевания, обзор

Для цитирования: Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Волкова О.А. О связи нейродегенеративных заболеваний с загрязнением воздуха взвешенными частицами. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):5–15. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-5-15

Для корреспонденции: Колпакова Алла Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории моделирования геоэкологических систем (совместно с ИВЭП СОРАН) ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий», Новосибирск; e-mail: kolpakova44@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана проектом ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий» № 0316-2018-0002.

Информация об авторах

Колпакова А.Ф., <https://orcid.org/0000-0001-5544-2744>; e-mail: kolpakova44@mail.ru

Шарипов Р.Н., <https://orcid.org/0000-0003-2182-5493>; e-mail: shrus79@gmail.com

Волкова О.А., <https://orcid.org/0000-0003-3357-3297>; e-mail: ov@bionet.nsc.ru

ON THE RELATIONSHIP OF NEURODERGENERATIVE DISEASES WITH AIR POLLUTION BY PARTICULATE MATTER

Kolpakova A.F.¹, Sharipov R.N.^{1,2,3,4}, Volkova O.A.³

¹Federal Research Center for Information and Computational Technologies, Novosibirsk, Russia

²Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russia

³Limited liability company BIOSOFT.RU, Novosibirsk, Russia

⁴Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Abstract

The review highlights the current understanding of the relationship between particulate matter (PM) in air pollution and the risk of neurodegenerative diseases (NDDs). For this purpose, materials from articles indexed in the PubMed and RSCI databases were used. The results of the short-term and long-term effects of PM on the occurrence and progression of NDDs depending on their size, chemical composition and age of the subjects are considered. PMs with an aerodynamic diameter of ≤ 2.5 microns are recognized as the most dangerous. Epidemiological, clinical and experimental studies have confirmed that air pollution with PM, especially those containing metals, is one of the risk factors for NDDs. Hypotheses of the pathogenesis of the most common NDDs, Alzheimer's and Parkinson's diseases, are discussed. Unfortunately, none of the hypotheses provides a clear description of the role of PMs in the pathogenesis of

NDDs, in particular, at the molecular or cellular level. Systematized scientific data, especially in the form of formalized descriptions, contribute to the understanding of the pathogenesis and can be used in practical medicine to assess the risk of occurrence, early diagnosis, prognosis and increase the effectiveness of treatment of patients with NDDs.

Key words: air pollution, particulate matter, PM, risk factors, neurodegenerative diseases, review

For citation: Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Volkova O.A. On the relationship of neurodegenerative diseases with air pollution by particulate matter. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(4):5–15. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-5-15

For correspondence: Kolpakova Alla Fedorovna — Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of the Laboratory for Modeling Geoecological Systems (jointly with IWEP SORAN), Federal Research Center for Information and Computational Technologies, Novosibirsk; e-mail: kolpakova44@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements. This work was financially supported by the project No. 0316-2018-0002 of Federal Research Center for Information and Computational Technologies.

Information about authors

Kolpakova A.F., <https://orcid.org/0000-0001-5544-2744>; e-mail: kolpakova44@mail.ru

Sharipov R.N., <https://orcid.org/0000-0003-2182-5493>; e-mail: shrus79@gmail.com

Volkova O.A., <https://orcid.org/0000-0003-3357-3297>; e-mail: ov@bionet.nsc.ru

Received 22.06.2021

Accepted 03.12.2021

Сокращения: Аβ — бета-амилоид; АФА — активные формы азота; АФК — активные формы кислорода; БА — болезнь Альцгеймера; БП — болезнь Паркинсона; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ДИ — доверительный интервал; мРНК — матричная (информационная) РНК; МРТ — магнитно-резонансная томография; НДЗ — нейродегенеративные заболевания; НИЗ — неинфекционные заболевания; ОС — окислительный стресс; ОР — относительный риск; ЦНС — центральная нервная система; AhR — рецептор ариловых углеводородов; AP-1 — белок-активатор 1; АРОЕ — апополипротеин Е; APP — белок-предшественник Аβ (A4); Bax — регулятор апоптоза; BioUML — Biological Universal Modeling Language, открытая программная платформа для поддержки исследований в области системной биологии и биоинформатики; Bcl-2 — регулятор апоптоза; BV-2 — линия трансформированных мышечных клеток микроглии; COX4 — циклооксигеназа-4; CypD — циклофилин D; D₂R — D₂-подобный рецептор; IL-1β — интерлейкин-1-бета; IL-6 — интерлейкин-6; MAPP — тау-белок, ассоциированный с микротрубочками; NF-κB — ядерный фактор каппа-би; NO₂ — оксид азота (IV); NRF2 — ядерный фактор, подобный выделенному из эритроидных клеток-2; PANK2 — пантотенаткиназа; PARK1/SNCA — альфа-синуклеин; PARK2 — паркинсон 2, убиквитинлигаза E3, паркин; PARK6 — PINK1:PTEN-индуцированная предполагаемая киназа 1; PARK8/LRRK2 — киназа 2 с повторами, богатыми лейцином; PARK9/ATP13A2 — АТФаза, тип 13A2; PARK14/PLA2G6 — фосфолипаза A2, группа 6; PARK15/FBX07 — белок F-box 7; PARK17/VP35 — гомолог вакуолярного белка сортировки 35; PCNA — ядерный антиген пролиферирующих клеток; PM — particulate matter, взвешенные частицы; PM_{0,1} — взвешенные частицы диаметром менее 0,1 микрометра; PM_{2,5} — взвешенные частицы диаметром менее 2,5 микрометра; PM₁₀ — взвешенные частицы диаметром менее

10 микрометров; PRNP — нормальный прионный белок человека; PSEN1 — пресенилин 1; PSEN2 — пресенилин 2; SH-SY5Y — линия нейробластов человека; SIRT3 — NAD-зависимая деацетилаза сиртуин-3; TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа; TRPM2 — член 2-го семейства каналов с транзиторным рецепторным потенциалом.

Несмотря на постепенное внедрение в оборот «зеленых» технологий, во всем мире отмечается увеличение загрязнения окружающей среды, что приводит к ухудшению здоровья населения, в частности, выражаясь в росте нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), что особенно заметно на фоне неуклонного старения населения планеты. Рост НДЗ является важной проблемой общественного здравоохранения, а также негативно влияет на экономическую, социальную и политическую сферы [1]. Более 90% населения планеты подвергается воздействию загрязненного воздуха, при этом уровень загрязнений превышает допустимый, декларируемый руководством по качеству воздуха Всемирной организации здравоохранения. Страны с низким и средним уровнем дохода характеризуются высоким уровнем загрязнения как внутри помещений, так и на открытом воздухе. Анализ исследований, проведенных в различных частях земного шара, показал, что воздействие загрязняющих воздух веществ, в частности РМ, является одним из ведущих факторов риска развития неинфекционных заболеваний (НИЗ) у взрослых, что создает значительную угрозу здоровью нынешнего и будущих поколений [2].

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной формой деменции и занимает первое место в данной группе заболеваний. Например, расчетное число пациентов с БА в США составило 6,2 млн в 2020 г. БА занимает шестое место среди основных причин смертности в США и пятое среди жителей 65 лет и старше [3]. Около 95% всех случаев

заболевания БА относятся к спорадическим формам, которые развиваются после 65 лет [4]. Второе место по количеству случаев среди НДЗ после БА принадлежит болезни Паркинсона (БП). К сожалению, четкого учета случаев НДЗ во всем мире до настоящего времени нет, что косвенно подтверждается достаточно большим разбросом эпидемиологических данных в различных странах и регионах [5]. Согласно данным мировой статистики заболеваемости БП, на 1000 населения приходится 1–2 случая, причем наиболее часто в старших возрастных группах [6]. В результате анализа данных литературы за период 2005–2015 гг., проведенного В.В. Раздорской и соавт., установлено, что показатель распространенности БП в России по данным сквозных исследований находился на уровне показателей западных стран. Степень распространенности БП по обращаемости была в 2–3 раза меньше таковой, выявленной в сплошных исследованиях, как собственных, так и зарубежных. Средний показатель заболеваемости БП в России составил 14,9 на 100 000 населения, что соответствует таковому в мире (заболеваемость БП за год варьировала от 12 в Великобритании до 49 на 100 000 населения во Франции) [7, 8].

Анализ эпидемиологических и экспериментальных исследований показал, что загрязнение воздуха мелкими взвешенными частицами (англ. particulate matter (PM)) является одним из негативных факторов окружающей среды, потенциально участвующих в патогенезе многих НИЗ, в том числе НДЗ [9–11]. Особенно опасны для здоровья человека РМ величиной $\leq 2,5$ мкм (PM_{2,5}), которые могут достигать бронхиол и альвеол, и ультрамелкодисперсные частицы с размером частиц 0,1–0,001 мкм (PM_{0,1}), которые включают в себя и наночастицы (< 100 нм). Обладая малой массой, PM_{0,1} имеют большую эффективную площадь поверхности, депонируются в альвеолах, могут ускользать от мукоцилиарного клиренса и макрофагов, проникают в кровотоки и могут попасть в любую ткань организма человека. Ультрамелкие РМ могут практически постоянно находиться в атмосфере в броуновском движении [12, 13].

По происхождению и составу различают: а) неорганическую пыль, состоящую из частиц минералов и металлов; б) органическую пыль; в) смешанную пыль, состоящую из смеси неорганических и органических частиц. Химический состав РМ зависит от многочисленных факторов: географических, метеорологических, особенностей источников их происхождения, взаимодействия в атмосфере. Установлено, что PM_{2,5} и PM_{0,1} дорожно-транспортного происхождения содержат больше тяжелых металлов, чем промышленные. Кроме того, в воздухе происходит формирование вторичных частиц в результате химических реакций с газообразными загрязняющими веществами, которые в свою очередь являются продуктом происходящей в атмосфере трансформации окислов азота и серы либо выбрасываются автотранспортом и промышленностью. Вторичные частицы, в основном, содержатся в мелкодисперсных РМ [14, 15].

В ходе исследований показано, что РМ влияют на процессы, происходящие в клетках человека. Так, L. Liu и соавт. исследовали 53 здоровых некурящих добровольцев (средний возраст 28 лет), которые подвергались воздействию высоких концентраций РМ разной величины и с содержанием различных металлов (серебра, алюминия, бария, меди, железа, калия, лития, никеля, олова и/или ванадия) в течение ≥ 2 нед. С использованием модели смешанной регрессии для анализа ассоциаций с учетом размера РМ и массовой концентрации металлических составляющих показано, что эти составляющие могут влиять на уровни биомаркеров, связанных с системным воспалением, окислительным стрессом (ОС) и нарушениями функций центральной нервной системы (ЦНС) [16].

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что загрязнение воздуха PM_{2,5} является фактором риска развития НДЗ и нарушений развития нервной системы [9, 10, 17]. Так, P. Fu и соавт. в результате систематического и метаанализа литературных данных, охватывающих 26 стран на всех континентах, кроме Антарктиды, установили, что долгосрочное воздействие PM_{2,5} было связано с повышенным относительным риском (ОР) развития деменции (ОР 1,16, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,26), БА (3,26, 95% 0,84–12,74), расстройств аутистического спектра (1,68, 95% ДИ 1,20–2,34) и БП (1,34, 95% ДИ 1,04–1,73) [11]. Анализ литературных данных подтвердил, что воздействие PM_{2,5} положительно связано с высоким риском развития всех видов деменции [18].

J.C. Chen и соавт. провели проспективное исследование с участием 1403 женщин пожилого возраста без деменции, включенных в Women's Health Initiative Memory Study. Структурные МРТ-исследования головного мозга показали, что у пожилых женщин, подвергавшихся воздействию высоких концентраций PM_{2,5}, выявлено существенное уменьшение объема белого вещества по сравнению с контролем, а наиболее выраженные изменения присутствовали в лобных и височных долях и мозолистом теле [19].

В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, США) с использованием МРТ мозга у 1753 участников установлено, что долгосрочные воздействия высоких концентраций PM_{2,5} и PM₁₀ ассоциированы с уменьшением объема серого вещества в целом, а не с маркерами цереброваскулярных заболеваний [20].

Анализ результатов регрессионного моделирования с использованием изображений мозга и данных о загрязнении воздуха из британского биобанка выявил положительную связь воздействия высоких концентраций PM_{2,5} с уменьшением объема левой части гиппокампа у взрослых жителей Великобритании [21]. Также установлена отрицательная ассоциация между воздействием PM_{2,5}, PM_{2,5}–10, PM₁₀ и объемом таламуса, нарушением когнитивных способностей. При этом у пожилых людей, особенно с низким уровнем образования, объем таламуса

оказался более уязвимым к неблагоприятным эффектам PM_{2,5}–10 и PM₁₀ [22].

Известно, что PM_{2,5} из загрязненного воздуха могут поступать в организм человека не только через органы дыхания. Обонятельный нерв — это еще один путь проникновения частиц PM_{2,5} в мозг [10, 23]. PM_{2,5} могут попадать и в желудочно-кишечный тракт, вызывая дисбаланс в микробиоте кишечника [24], что способствует воспалению и неврологическим повреждениям. Обусловленное воздействием PM_{2,5} периферическое и системное воспаление достигает ЦНС благодаря нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [25, 23]. W.G. Kreyling и соавт. (2016) отметили, что в ряде случаев назальный эпителий играет ведущую роль в транспорте РМ напрямую из атмосферного воздуха в мозг [26].

В результате исследований на грызунах с использованием сконструированных наночастиц, богатых металлами, доказано их накопление в головном мозге, что способствует развитию нарушений в ЦНС. Исследователи зафиксировали статистически значимое увеличение сигнала МРТ в обонятельной луковице и обонятельном эпителии, а также сделали вывод о существенном вкладе аксонального транспорта в транспорт наночастиц в головной мозг как из носовой полости, так и из сосудистого русла [10, 27].

В когортном проспективном исследовании с участием жителей Онтарио канадского происхождения, S.D. Pang и соавт. выявили взаимосвязь между длительным воздействием PM_{2,5} и возникновением не только деменции, но и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы считают, что связь между загрязнением воздуха РМ и деменцией опосредована сердечно-сосудистыми заболеваниями [28].

М.А. Kioumourtzoglou и соавт. установили существенную взаимосвязь между длительностью воздействия PM_{2,5} и временем до первой госпитализации с НДЗ у пожилого населения в 50 городах северо-востока США (1999–2010 гг.) (ОР 1,08, 95% ДИ 1,05–1,11 для всех видов деменции; ОР 1,15, 95% ДИ: 1,11–1,19 для БА и 1,08, 95% ДИ 1,04–1,12 для БП) [29]. Кратковременное воздействие загрязнения воздуха PM_{2,5} повышает риск обострения БП и может вызывать прогрессирование НДЗ у пожилых пациентов [30].

Существуют противоречивые данные о связи загрязнения воздуха РМ с риском возникновения НДЗ. Так, R. Cliff и соавт. показали, что кратковременное воздействие РМ из дизельных выхлопов не оказывает существенного влияния на системные маркеры или биомаркеры НДЗ в ЦНС здоровых взрослых лиц [31]. В другом контролируемом исследовании проведен поиск ассоциации загрязнения воздуха PM₁₀ и PM_{2,5}, уровень воздействия которых был предсказан на основе стандартизованных регрессионных моделей из европейского проекта ESCAPE (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects project). Всего в исследование были включены 1290 субъектов

(436 случаев и 854 контроля). Достоверной связи между 16-летним воздействием загрязнения воздуха РМ и развитием БП в Нидерландах выявить не удалось [32]. Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, роль загрязнения воздуха РМ в патогенезе НДЗ остается не совсем ясной.

Механизм действия РМ. Установлено, что ОС при действии РМ является центральной ступенью провоспалительной реакции, а активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА) могут быть триггерами высвобождения цитокинов из тканей через транскрипционные факторы NF-κB (ядерный фактор каппа-би), AP-1 (белок-активатор 1), NRF2 (ядерный фактор, подобный выделенному из эритроидных клеток-2) и AhR (рецептор ариловых углеводов) [33, 34].

S. Najjar и соавт. оценили влияние субхронического воздействия РМ на ткани головного мозга крыс. Воздействие РМ было ассоциировано с нарушением пространственной памяти ($p < 0,001$) и долговременной потенции гиппокампа ($p < 0,001$), за которым следовало нарушение целостности ГЭБ ($p < 0,001$), усиление отека мозга ($p < 0,001$), экспрессия провоспалительных цитокинов ($p < 0,001$) и ОС ($p < 0,001$) в тканях головного мозга [35]. В исследованиях B. Li и соавт. выявлено, что воздействие PM_{2,5} повышает экспрессию циклооксигеназы-2 в первичных культивируемых нейронах гиппокампа, увеличивает амплитуду возбуждающих постсинаптических потенциалов в срезах мозга гиппокампа и усиливает синаптическую передачу через путь АФК–NF-κB. Результаты этой работы могут послужить молекулярным базисом для определения потенциальных биомаркеров и разработки специфических методов предупреждения негативного воздействия РМ на ЦНС человека [36].

X. Chen и соавт. в исследовании на мышах NRF2^{−/−} обнаружили, что дефицит этого белка, известного защитника от химических индуцированных ОС и хранителя клеточного окислительно-восстановительного баланса, усугубляет повреждение обонятельной луковицы, вызванное PM_{2,5}. У данных мышей был отмечен более низкий уровень антиоксидантных ферментов, больший уровень ОС, активации микроглии, NF-κB, воспаления по сравнению с таковыми параметрами у мышей контрольной группы. Дополнительно эксперимент с воздействием PM_{2,5} на микроглиальные клетки линии BV-2, обработанные ингибитором NRF2, показал значительное снижение их жизнеспособности, увеличение образования внутриклеточных АФК и уровня фосфорилирования NF-κB. По мнению авторов, NRF2-опосредованная защита от ОС может способствовать разработке новых стратегий профилактики и лечения НДЗ, вызванных загрязнением воздуха [37].

Fagundes и соавт. изучили влияние различных концентраций PM_{2,5} на обонятельные луковицы, кору головного мозга, стриатум, гиппокамп и мозжечок крыс, а также попытались выявить механизмы, лежащие в основе их нейротоксичности, путем

оценки параметров ОС *in vitro*. Полученные результаты позволили сделать заключение, что мозжечок и гиппокамп, вероятно, более подвержены воздействию PM2,5, о чем свидетельствовали повышенный уровень ОС и истощение каталаз [38].

В обзоре В.Р. Коваленко отмечено, что именно прогрессирующая дегенерация дофамин-продуцирующих пигментных нейронов в компактной части черной субстанции среднего мозга и формирование в гибнущих клетках α -синуклеин-позитивных телец Леви является основным морфологическим субстратом БП. Этот процесс сопровождается хронической дисфункцией дофаминергических путей, снижением уровня дофамина в эффекторных зонах мозга, нарушением баланса тормозных и активирующих взаимодействий между подкорковыми структурами головного мозга [39].

В эксперименте на крысах M.D. Andrade-Oliva и соавт. установили, что острое воздействие (в течение трех дней) PM2,5 снижало плотность дофаминовых D₂-подобных рецепторов (D₂R) в стриатуме, не влияя на эффективность передачи сигналов, тогда как субхроническое воздействие (15–18 дней) не влияло на плотность D₂R, но уменьшало эффективность передачи сигналов. При этом как острое, так и субхроническое воздействие PM2,5 вызывало реактивный глиоз в стриатуме. На основании указанных результатов авторы заключили, что воздействие PM2,5 повышает активность астроцитов и изменяет дофаминергическую трансмиссию в стриатуме [40].

В результате анализа литературных данных L. Wang и соавт. пришли к заключению, что хроническое воздействие PM2,5 вызывает предрасположенность к возникновению БА у повзрослевших детей, а также способствует накоплению с возрастом повреждений головного мозга и последующему развитию деменции. Так, например, воздействие PM2,5 усиливает накопление β -амилоида (A β), гиперфосфорилирование τ -белка; митохондриальную дисфункцию и митохондриальную генерацию АФК в ЦНС. Кроме того, воздействие PM2,5 приводит к развитию БА-ассоциированных патологий головного мозга с вовлечением множества клеточных путей, включая синаптический дефицит, нарушение роста и гибель нейронов, активацию микроглии и генерацию нейротоксических провоспалительных медиаторов, таких как IL-1 β , TNF- α , IL-6; нарушение ГЭБ, что способствует развитию НДЗ. Документированные данные свидетельствуют о критическом участии ОС и активации транзитного рецепторного потенциала канала меластатина 2 (TRPM2) в различных клеточных эффектах, вызванных PM2,5, в патогенезе БА [41].

В экспериментах с использованием клеток SH-SY5Y в качестве моделей нейрональной функции H. Wei и соавт. выявили, что PM2,5 и их различные экстракты по-разному вызывают нарушение клеточного цикла, апоптоз клеток и ингибирование пролиферации в нейрональных клетках. Эти эффекты механически связаны друг с другом и ОС, что позволило авторам предположить, что PM2,5 и токсичные

соединения, адсорбированные на частицах, могут вызывать различные типы повреждений головного мозга. Кроме того, было показано, что PM2,5 и их органические экстракты усиливают глобальное и геноспецифическое гидроксиметилирование ДНК нейрональных генов, опосредованное ОС, что впоследствии препятствует экспрессии их матричной РНК (мРНК). Нарушения в развитии нейронов характеризовались уменьшением длины аксонов и снижением экспрессии мРНК нейрональных и синаптических маркеров [42].

В исследованиях B.R. Wang и соавт. обнаружено, что воздействие PM2,5 увеличивало уровень АФК в микроглии, стимулированной олигомерным A β , усугубляло повреждение нейронов и воспаление в совместных культурах нейронов и микроглии за счет увеличения продукции IL-1 β в модели БА *in vitro*. При этом установлено, что ингибирование инфламмасомы NLRP3, которая способствует созреванию и секреции провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, предотвращало повреждение и воспаление нейронов, вызванное PM2,5 [43]. Полученные данные подтверждают информацию, что инфламмазома может быть полезной терапевтической мишенью для уменьшения негативного воздействия PM2,5 на организм человека, в том числе и при БА.

В настоящее время полиморфизмы некоторых генов, связанных с воспалением, известны как предполагаемые дифференциальные факторы риска развития НДЗ с формированием аномальных белковых агрегатов. Известно, что большинство случаев НДЗ являются спорадическими, хотя генетические модуляторы помогают предвидеть или регулировать фенотип конкретных заболеваний, как, например, АРОЕ (аполипопротеин Е) при БА и полиморфизм кодона 129 PRNP при болезни Крейтцфельда–Якоба. При этом среди АРОЕ наблюдается противоположный эффект: АРОЕ- ϵ 4 увеличивает риск позднего начала БА, тогда как повышенный АРОЕ- ϵ 2 защищает от развития заболевания. Часть случаев НДЗ носит семейный характер в силу мутаций ряда генов:

- 1) APP (белок-предшественник A β (A4)), PSEN1 (пресенилин 1), PSEN2 (пресенилин 2) ассоциированы с БА;
- 2) PARK1/SNCA (α -синуклеин), PARK2 (белок паркинсон 2, убиквитинлигаза E3, паркин), PARK6 (PINK1:PTEN-индуцированная предполагаемая киназа 1), PARK7 (DJ1), PARK8/LRRK2 (киназа 2 с повторами, богатыми лейцином), PARK9/ATP13A2 (АТФаза, тип 13A2), PARK14/PLA2G6 (фосфолипаза A2, группа 6), PARK15/FBX07 (белок F-box 7), PARK17/VP35 (гомолог вакуолярного белка сортировки 35) и PANK2 (пантотенаткиназа) ассоциированы с БП;
- 3) MAPT (τ -белок, ассоциированный с микротрубочками) ассоциирован с таупатиями;
- 4) PRNP (прионный белок) ассоциирован с болезнью Крейтцфельда–Якоба [44].

E.R. Kulick и соавт. с использованием модели со смешанными эффектами оценили существование

взаимосвязи между маркерами загрязнения окружающего воздуха (NO₂, PM_{2,5} и PM₁₀) и темпами снижения когнитивных функций на выборке из 4821 участника в течение шести лет. Авторы показали, что снижение когнитивных функций происходило быстрее у тех испытуемых, которые подвергались воздействию более высоких концентраций загрязнителей, причем эта зависимость была более выражена у носителей аллеля APOE-ε4 ($p < 0,001$), а также у белых неиспаноязычных участников [45].

В обзоре И.В. Литвиненко и соавт. обращено внимание на тот факт, что изоформа ε4 белка ApoE в отличие от других изоформ не может предупреждать агрегацию Aβ, что повышает риск развития БА. Для лиц в возрасте 60–69 лет гомозиготное носительство APOE-ε4 повышает риск развития БА в 35 раз, а у гетерозигот APOE-ε3/APOE-ε4 — в 4,2 раза [46].

К настоящему времени накоплено достаточно много доказательств того, что воздействие PM_{2,5} из загрязненного воздуха ассоциировано с нарушением когнитивных функций в любом возрасте и с повышенным риском развития БА и других видов деменций в пожилом [47]. В результате исследования BREATHE (BRain dEvelopment and Air polluTion ultrafine particles in scHool childrEn), в котором приняли участие 186 школьников Барселоны (Испания) в возрасте от 8 до 12 лет, сделано заключение, что пренатальное воздействие повышенных концентраций PM_{2,5} ассоциировано с выявленным у этих детей уменьшением объема мозолистого тела, что в свою очередь может вызывать когнитивные расстройства [48].

J. Sunyer и соавт. показали, что, несмотря на небольшое число публикаций о пренатальных эффектах PM_{2,5}, они позволяют сделать заключение о том, что данное воздействие может привести к серьезным последствиям. В частности, на внутриутробном этапе это может привести к повреждению структуры мозга ребенка в силу важности данного этапа для закладки фундамента, в то время как аналогичное воздействие в детстве не было связано с какими-либо структурными изменениями, которые нарушали бы развитие головного мозга [49].

В экспериментах С. Klocke и соавт. беременные мыши подвергались воздействию PM_{2,5} и PM_{0,1} в эмбриональные периоды развития мозга у мышей, эквивалентные человеческим I и II триместрам. В постнатальные дни 11–15 были обнаружены следующие изменения ЦНС: вентрикуломегалия, уменьшение площади гиппокампа, а также ряд серьезных изменений мозолистого тела у обоих полов (увеличение площади, гипермиелинизация его области, увеличение активации и снижение общего количества его микроглии). Повышенное отложение железа — критического компонента процесса миелинизации — было выявлено в мозолистом теле у самок, но не у самцов. Эти результаты ясно показали высокую уязвимость формирующегося головного мозга к загрязнению воздуха РМ на внутриутробной стадии развития [50].

Воздействие на мышей разными дозами PM_{2,5} во время беременности вызывало разрывы

митохондриальных крист в нейронах коры головного мозга, изменение характеристик аутофагии, значительное увеличение количества положительных клеток по метке 3'-гидроксильных концов в двуцепочечных разрывах ДНК, характерных для апоптоза, а также повышенные уровни активированных каспаз (эффektorной каспазы-3 и инициаторных каспаз-8 и -9) наряду со снижением ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), регулятора апоптоза Bcl-2 и отношения Bcl-2 к Bax. Считается, что низкое отношение Bcl-2/Bax может обуславливать развитие апоптоза, в то время как при высоких показателях может отмечаться устойчивость клеток к апоптотическим стимулам. Эксперименты на крысах с применением тестов «открытое поле» и подвешивания за хвост показали, что воздействие высоких доз PM_{2,5} привело к уменьшению спонтанной активности, что свидетельствует о тревоге, депрессии и социальных поведенческих изменениях [51].

В аналогичном исследовании X. Zheng и соавт. (2019) выявили, что гестационное воздействие PM_{2,5} на мышей сопровождалось увеличением уровней как мРНК, так и белков, участвующих в апоптозе, и было дозозависимо связано с повышенной секрецией воспалительных белков, включая NF-κB, TNF-α и IL-1β. В совокупности эти результаты предполагают, что гестационное воздействие PM_{2,5} приводит к дисфункции пространственной памяти и нарушениям развития нервной системы, опосредованным активацией апоптоза и воспаления [52].

J.A. Kulas и соавт. подтвердили гипотезу о том, что внутриутробное воздействие PM_{2,5} имеет долгосрочные последствия, которые могут повлиять на развитие мозга и иммунной системы у крыс. В частности, они обнаружили нарушение пространственной памяти у взрослых животных, повышенный уровень циклооксигеназы-2, аргиназы 1 и синаптофизина, а также многочисленных провоспалительных цитокинов как в головном мозге, так и в селезенке, что свидетельствует о воспалительных изменениях [53].

У молодых жителей Мехико, постоянно подвергающихся воздействию высоких концентраций PM_{2,5}, наблюдаются системное, мозговое и интраклеточное воспаление, нарушение ГЭБ, дефицит внимания и кратковременной памяти, гиперинтенсивность префронтального белого вещества на МРТ, повреждение эпителиального и эндотелиального барьеров и плотных клеточных контактов по аутоиммунному пути, а также признаки БА и БП (гиперфосфорилирование τ-белка с формированием преклубков, бляшки β-амилоида 1–42 (Aβ₄₂), а также его низкий уровень в спинномозговой жидкости, накопление неправильно свернутого α-синуклеина) [54].

Тот же коллектив авторов, используя трансмиссионную электронную микроскопию, выявил накопление PM_{2,5}, производных горения богатых железом веществ в эпителии слизистой оболочки носа, нейронах, глии, сосудистом сплетении желудочков мозга, спинномозговой жидкости и нейроваскулярных

единицах у молодых жителей промышленных регионов Мехико. Авторы выявили взаимосвязь накопления с развитием патологий аксонов, дендритов, митохондрий, эндоплазматического ретикулаума и контактов между этими органеллами, что в конечном итоге приводит к накоплению и агрегации белков с аномальной укладкой, нарушениям передачи сигналов в путях, регулирующих эффекты инсулина, развитие апоптоза, гомеостаза кальция, аутофагию и эпигенетические изменения, что потенциально может привести к формированию БА [55].

Диффузное нейровоспаление, повреждение нейроваскулярных единиц и аутоиммунная реакция на компоненты нервной системы являются крайне тревожными находками у детей, хронически подвергающихся воздействию концентраций РМ, превышающих действующие стандарты, и потенциально являются факторами риска развития НДЗ в дальнейшей жизни. Внутриутробное воздействие РМ не только приводит к нарушениям развития нервной системы и поведения, но также может предрасполагать потомство к НДЗ в более позднем возрасте. В свете данных результатов разработка и внедрение ранних нейροпротективных мер и междисциплинарных профилактических мероприятий является важной задачей в деле предупреждения развития БА у молодежи и взрослых [54, 55]. Как минимум исключение действия РМ во время беременности можно рассматривать в качестве меры профилактики НДЗ [49].

Анализ литературы показал, что нарушение функций митохондрий является постоянным предшественником развития НДЗ. Это заключение базируется на результатах множества экспериментальных исследований от клеточных модельных систем *in vitro* и геномных анализов на животных моделях до патоморфологического исследования головного мозга человека [56]. Y. Wang и соавт. изучили механизм повреждения митохондрий в клетках SH-SY5Y при воздействии различных концентраций РМ2,5. На данных клетках показано, что РМ2,5 вызывает рост уровня АФК и окислительный стресс, увеличение проницаемости мембраны и набухание митохондрий, снижение уровня АТФ, потенциала митохондриальной мембраны и количества копий митохондриальной ДНК. РМ2,5 также значительно усилили экспрессию генов деления/слияния митохондрий (*Ddp1* и *Opa1*) и повлияли на экспрессию генов *CypD*, *SIRT3* и *COX4*. Помимо этого, отмечено повышение уровня Ca^{2+} и β -амилоида $A\beta_{42}$, ингибирование активности митохондриальной супероксиддисмутазы *SOD2*, снижение уровня восстановленного глутатиона и повышение содержания малонового диальдегида. На основании данных результатов авторы заключили, что митохондриальная дисфункция и ОС являются потенциальными механизмами, лежащими в основе повреждения нервных клеток головного мозга, вызванного РМ2,5, и способствуют возникновению НДЗ [57].

R. Gao и соавт. в экспериментах на мышах выявили потенциальные механизмы когнитивных нарушений и нейродегенерации, связанные с изменениями

структуры и функции митохондрий, развивающихся как ответ на попадание РМ2,5 с воздухом. По данным авторов, РМ2,5 вызывают рост АФК, а также снижение выработки АТФ, нарушая работу цикла трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование, вызывая, таким образом, гипофосфорилирование t -белка в кортикальных слоях мозга мышей среднего возраста. Отмена негативного воздействия РМ2,5 позволила частично восстановить нарушенные процессы, и этот факт добавляет оптимизма разработчикам мер противодействия загрязнению окружающей среды и медицинским работникам [58].

Вышеприведенные факты находят свое соответствие с рядом современных теорий и гипотез о патогенезе НДЗ.

Доминирующей теорией развития БА является «амилоидная гипотеза», согласно которой гиперпродукция одной из форм $A\beta$ — $A\beta_{42}$ — приводит к потере синаптических контактов нейронов в ряде отделов головного мозга (гиппокампе, коре и субкортикальных областях). Сам по себе белок $A\beta$ обладает, скорее, нейропротективными свойствами и в норме не приводит к нарушениям. Однако если количество $A\beta$ становится больше необходимого, то запускается каскад патологических событий, приводящих к деменции. Уровень $A\beta$ в головном мозге определяется балансом между его продукцией и клиренсом. После открытия глимфатической системы головного мозга, все чаще обсуждается роль дефекта механизмов клиренса β -амилоида, а не его гиперпродукция [59, 46].

В основе следующей, « t -гипотезы» развития БА, лежат нарушения метаболизма t -белка, ассоциированного с микротрубочками, приводящие к его накоплению и агрегации, что нарушает аксональный транспорт и вызывает развитие НДЗ. Нарушение кальциевого сигналинга в нейронах является основой «кальциевой гипотезы» развития БА: накопление кальция в цитоплазме нейронов приводит к их повышенной уязвимости перед эксайтотоксичностью [59].

Еще одна гипотеза — «воспаление-старение», или иммунологическая — связывает нарушения функций иммунной системы при старении организма с развитием БА, например слабовыраженное хроническое воспаление в сочетании с ОС, вызываемым дисфункцией митохондрий. По данным иммунологической теории в патогенезе БА ведущую роль играют нейроиммунные взаимодействия, в результате которых развивается воспаление, приводящее к гибели нейронов и потере синапсов. Развитие НДЗ сопровождается изменением синтеза таких сигнальных молекул, как β -амилоид $A\beta_{42}$, t -белка, α -синуклеина, не только в головном мозге, мало доступном для детального исследования при жизни пациента, но и в других тканях — лимфоцитах крови и спинномозговой жидкости. Предполагается, что для диагностики БА важную роль могут играть и различные периферические ткани, участвующие в нейроиммуноэндокринной регуляции. Дальнейшее развитие иммунологической теории патогенеза НДЗ обуславливает возможность усовершенствовать существующую диагностику,

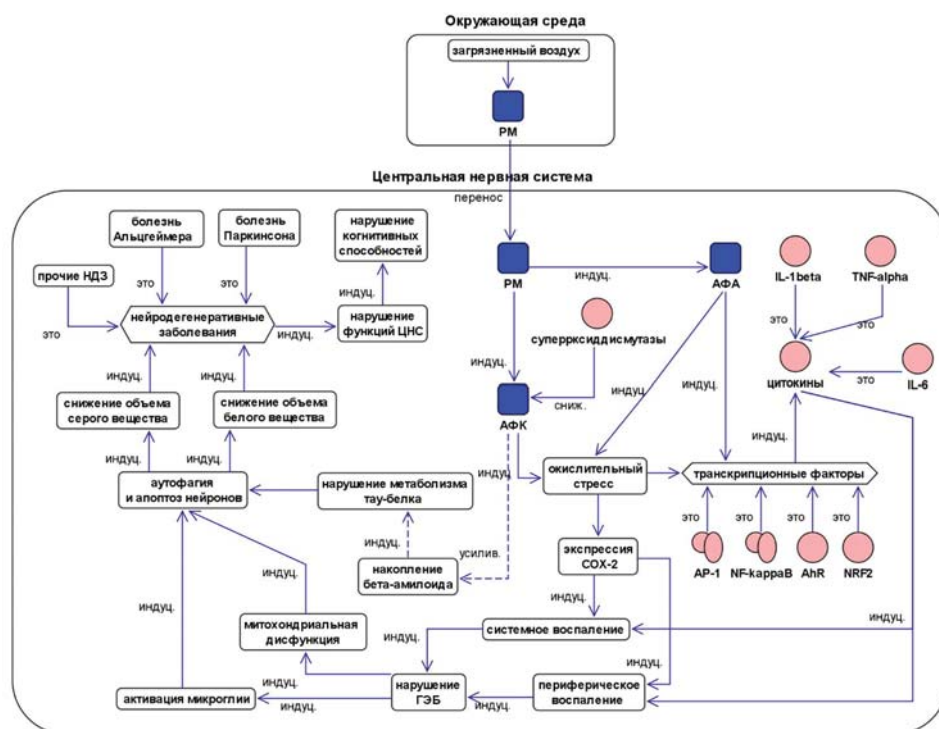


Рис. 1. Влияние взвешенных частиц (PM) на развитие нейродегенеративных заболеваний. Формализованное описание, платформа BioUML

Примечание: индуц. — индуцирует; сниж. — снижает; усилив. — усиливает; АФА — активные формы азота; АФК — активные формы кислорода; AhR — рецептор ароматических углеводородов; AP-1 — активирующий белок-1; NF-каппаВ — ядерный фактор каппа-би; NRF2 — ядерный фактор-2, подобный выделенному из эритроидных клеток-2; IL-1 β — интерлейкин-1-бета; IL-6 — интерлейкин-6; TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа; пунктир — не прямое воздействие

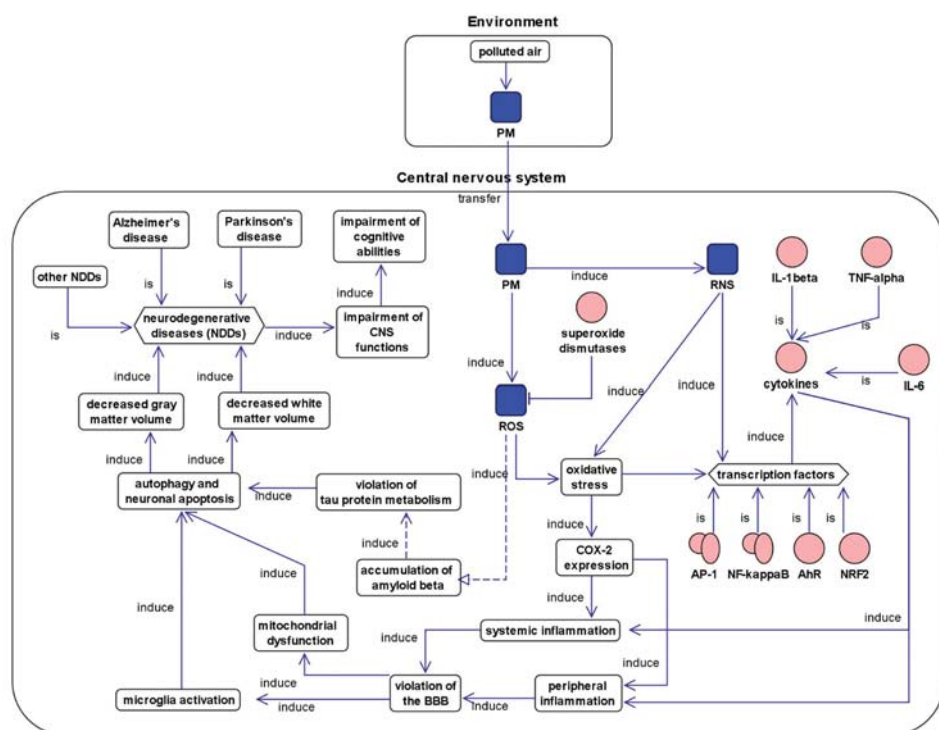


Fig. 1. Influence of particulate matter (PM) on the development of neurodegenerative diseases. Formalized description, BioUML platform

Note: AhR — aryl hydrocarbon receptor; AP-1 — activating protein-1; BBB — blood-brain barrier; CNS — central nervous system; IL-1 β — interleukin-1beta; IL-6 — interleukin-6; NDDs — neurodegenerative diseases; NF-kappaB — nuclear factor kappa-bi; NRF2 — nuclear factor erythroid 2-related factor-2; RNS — reactive nitrogen species; ROS — reactive oxygen species; TNF- α — tumor necrosis factor-alpha; dotted line — indirect effect

например, при помощи оценки цитокинового профиля пациента, что позволит разработать критерии для иммунотерапии НДЗ [59].

Согласно теории митохондриального каскада ОС и митохондриальная дисфункция являются основными компонентами хронического нейровоспаления, что на данный момент выступает ведущей теорией в патогенезе БП и связывает патогенез БП с другими НДЗ, такими как деменция с тельцами Леви и БА [4, 56]. Существует мнение, что митохондриальную дисфункцию можно рассматривать в качестве терапевтической мишени при лечении клинических симптомов БА и БП [56].

К сожалению, ни одна из приведенных выше гипотез не дает ясной характеристики роли загрязнения воздуха РМ в патогенезе НДЗ, связь между которыми ясно прослеживается по экспериментальным данным, поэтому требуются дальнейшие их проработки.

В результате анализа приведенных выше литературных данных с использованием российской компьютерной системы BioUML (Biological Universal Modeling Language; <http://www.biouml.org> [60]) — компьютерной платформы для поддержки исследований в области биоинформатики и системной биологии — создано формализованное описание влияния РМ_{2,5} на патогенез НДЗ. Рис. 1 содержит часть этого описания и приводится в качестве примера. Создание формализованного описания биологических процессов и систем является начальным этапом в разработке их компьютерных моделей с целью проведения дальнейших исследований *in silico* и предсказания возможных эффектов.

Выводы

1. Результаты исследований показали, что загрязнение воздуха мелкими взвешенными частицами является новым модифицируемым фактором риска НДЗ.

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

3. Роль РМ в патогенезе НДЗ 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 НДЗ, в частности БА и БП, что может способствовать совершенствованию способов их диагностики, лечения и мер профилактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана проектом ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий» № 0316-2018-0002.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bazyar J., Pourvakhshoori N., Khankeh H., Farrokhi M., Delshad V., Rajabi E. A comprehensive evaluation of the association between ambient air pollution and adverse health outcomes of major organ systems: a systematic review with a worldwide

- approach. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2019;26(13):12648–12661. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04874-z>
2. World Health Organization: Ambient (outdoor) air quality and health. 2018. [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) (09 Jun 2021)
3. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2021;17(3):391–460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>
4. Стефанова Н.А., Колосова Н.Г. Эволюция представлений о патогенезе болезни Альцгеймера. *Вестник Московского университета. Сер. 16. Биология.* 2016;(1):6–13. [Stefanova N.A., Kolosova N.G. Evolution of understanding of Alzheimer's disease pathogenesis. *Moscow University Biology Series Bulletin.* 2016;(1):6–13. (In Russian)]. <https://vestnik-bio-msu.elpub.ru/jour/article/view/290/283#> (09 Jun 2021)
5. Куликова О.И., Федорова Т.Н., Кузнецов В.И., Орлова В.С. Экзогенные факторы риска возникновения болезни Паркинсона. *Экология человека.* 2019;1:34–39. [Kulikova O.I., Fedorova T.N., Kuznetsov V.I., Orlova V.S. Exogenous Factors of Parkinson's Disease Development. *Human ecology (Ecologiya cheloveka).* 2019;1:34–39. (In Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/ekzogennye-factory-riska-vozniknoveniya-bolezni-parkinsona> (09 Jun 2021)
6. Tysnes O.B., Storstein A.J. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neural Transm (Vienna).* 2017;124(8):901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
7. Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016;12(3):379–384. [Razdorskaya V.V., Voskresenskaya O.N., Yudina, G.K. Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence. *Saratov journal of medical scientific research.* 2016;12(3):379–384. (In Russian)]. <http://ssmj.ru/2016/3/379> (09 Jun 2021)
8. Котвицкая А.А., Прокопенко А.С. Изучение показателей распространенности и заболеваемости болезнью Паркинсона в разных регионах мира. *Социальная фармация в охороне здоров'я.* 2017;3(4):76–82. [Kotvitska A.A., Prokopenko O.S. The study of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in different world regions. *Social pharmacy in health care.* 2017;3(4):76–82]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_32265598_95668313.pdf (09 Jun 2021)
9. Xu X., Ha S.U., Basnet R. A review of epidemiological research on adverse neurological effects of exposure to ambient air pollution. *Front. Public Health.* 2016;4:157. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00157>
10. Heusinkveld H.J., Wahle T., Campbell A., Westerink R.H.S., Tran L., Johnston H. et al. Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles. *Neurotoxicology.* 2016;56:94–106. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.07.007>
11. Fu P., Guo X., Cheung F.M.H., Yung K.K.L. The association between PM_{2.5} exposure and neurological disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Total Environ.* 2019;655:1240–1248. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.218>
12. Jantzen K., Möller P., Karottki D.G., Olsen Y., Bekö G., Clausen G. et al. Exposure to ultrafine particles, intracellular production of reactive oxygen species in leukocytes and altered levels of endothelial progenitor cells. *Toxicology.* 2016;359–360:11–18. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.06.007>
13. Traboulsi H., Guerrina N., Iu M., Maysinger D., Ariya P., Baglole C.J. Inhaled pollutants: The molecular scene behind respiratory and systemic diseases associated with ultrafine particulate matter. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(2):243. <https://doi.org/10.3390/ijms18020243>
14. Jia Y.Y., Wang Q., Liu T. Toxicity research of PM_{2.5} compositions in vitro. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017;14(3):232. <https://doi.org/10.3390/ijerph14030232>
15. Катала В.М., Комогорцева В.Е. Пыль: источники образования, ее общая характеристика, пылевые заболевания (краткий обзор). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2018;(67):111–116. [Katola V.M., Komogorceva V.E. Dust:

- sources of formation, its general characteristics and dust diseases (brief review). *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2018;(67):111–116. (In Russian)]. https://doi.org/10.12737/article_5a9f2eaf492cf9.67393066
16. Liu L., Urch B., Szyszkowicz M., Evans G., Speck M., Van Huang A. et al. Metals and oxidative potential in urban particulate matter influence systemic inflammatory and neural biomarkers: A controlled exposure study. *Environ. Int.* 2018;121(2):1331–1340. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.055>
17. Calderón-Garcidueñas L., Leray E., Heydarpour P., Torres-Jardón R., Reis J. Air pollution, a rising environmental risk factor for cognition, neuroinflammation and neurodegeneration: The clinical impact on children and beyond. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2016;172(1):69–80. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.008>
18. Tsai T.L., Lin Y.T., Hwang B.F., Nakayama S.F., Tsai C.H., Sun X.L. et al. Fine particulate matter is a potential determinant of Alzheimer's disease: A systemic review and meta-analysis. *Environ. Res.* 2019;177:108638. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108638>
19. Chen J.C., Wang X., Wellenius G.A., Serre M.L., Driscoll I., Casanova R. Ambient air pollution. *Ann. Neurol.* 2015;78(3):466–476. doi:10.1002/ana.24460
20. Power M.C., Lamichhane A.P., Liao D., Xu X., Jack C.R., Gottesman R.F. et al. The association of long-term exposure to particulate matter air pollution with brain MRI findings: the ARIC study. *Environ. Health Perspect.* 2018;126(2):027009. <https://doi.org/10.1289/EHP2152>
21. Hedges D.W., Erickson L.D., Kunzelman J., Brown B.L., Gale S.D. Association between exposure to air pollution and hippocampal volume in adults in the UK Biobank. *Neurotoxicology*. 2019;74:108–120. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.06.005>
22. Hedges D.W., Erickson L.D., Gale S.D., Anderson J.E., Brown B.L. Association between exposure to air pollution and thalamus volume in adults: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230829. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230829>
23. Shou Y., Huang Y., Zhu X., Liu C., Hu Y., Wang H. A review of the possible associations between ambient PM_{2.5} exposures and the development of Alzheimer's disease. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2019;174:344–352. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.02.086>
24. Wang W., Zhou J., Chen M., Huang X., Xie X., Li W. et al. Exposure to concentrated ambient PM_{2.5} alters the composition of gut microbiota in a murine model. *Part. Fibre Toxicol.* 2018;15:17. <https://doi.org/10.1186/s12989-018-0252-6>
25. González-Macié A., Reynoso-Robles R., Torres-Jardón R., Mukherjee P.S., Calderón-Garcidueñas L. Combustion-derived nanoparticles in key brain target cells and organelles in young urbanites: culprit hidden in plain sight in Alzheimer's disease development. *J. Alzheim. Dis.* 2017;59(1):189–208. <https://doi.org/10.3233/JAD-170012>
26. Kreyling W.G. Discovery of unique and ENMs specific pathophysiological pathways: Comparison of the translocation of inhaled iridium nanoparticles from nasal epithelium versus alveolar epithelium towards the brain of rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2016;299:41–46. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.02.004>
27. Ромашенко А.В., Шарапова М.Б., Морозова К.Н., Киселева Е.В., Купер К.Э., Петровский Д.В. Роль ольфакторного транспорта в проникновении наночастиц оксида марганца из кровеносного русла в мозг. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2019;23(4):482–488. [Romashchenko A.V., Sharapova M.B., Morozova K.N., Kiseleva E.V., Cooper K.E., Petrovsky D.V. The role of olfactory transport in the penetration of manganese oxide nanoparticles from the bloodstream into the brain. *Vavilov journal of genetics and breeding*. 2019;23(4):482–488. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18699/VJ19.517>
28. Ilango S.D., Chen H., Hystad P., van Donkelaar A., Kwong J.C., Tu K. et al. The role of cardiovascular disease in the relationship between air pollution and incident dementia: a population-based cohort study. *Int. J. Epidemiol.* 2020;49(1):36–44. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz154>
29. Kioumourtoglou M.A., Schwartz J.D., Weisskopf M.G., Melly S.J., Wang Y., Dominici F., Zanobetti A. Long-term PM_{2.5} exposure and neurological hospital admissions in the Northeastern United States. *Environ. Health Perspect.* 2016;124(1):23–29. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408973>
30. Lee H., Myung W., Kim D.K., Kim S.E., Kim C.T., Kim H. Short-term air pollution exposure aggravates Parkinson's disease in a population-based cohort. *Sci. Rep.* 2017;7:44741. <https://doi.org/10.1038/srep44741>
31. Cliff R., Curran J., Hirota J.A., Brauer M., Feldman H., Carlsten C. Effect of diesel exhaust inhalation on blood markers of inflammation and neurotoxicity: a controlled, blinded crossover study. *Inhal. Toxicol.* 2016;28(3):145–153. <https://doi.org/10.3109/08958378.2016.1145770>
32. Toro R., Downward G.S., van der Mark M., Brouwer M., Huss A., Peters S. et al. Parkinson's disease and long-term exposure to outdoor air pollution: A matched case-control study in the Netherlands. *Environ. Int.* 2019;129:28–34. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.069>
33. Lawal A.O. Air particulate matter induced oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease and atherosclerosis: The role of Nrf2 and AhR-mediated pathways. *Toxicol. Lett.* 2017;70:88–95. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.01.017>
34. Stone V., Miller M.R., Clift M.J.D., Elder A., Mills L., Möller P. et al. Nanomaterials versus ambient ultrafine particles: an opportunity to exchange toxicology knowledge. *Environ. Health Perspect.* 2017;125(10):10602. <https://doi.org/10.1289/EHP424>
35. Hajipour S., Farbood Y., Gharib-Naseri M.K., Goudarzi G., Rashno M., Maleki H. et al. Exposure to ambient dusty particulate matter impairs spatial memory and hippocampal LTP by increasing brain inflammation and oxidative stress in rats. *Life Sci.* 2020;242:117210. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117210>
36. Li B., Guo L., Ku T., Chen M., Li G., Sang N. PM_{2.5} exposure stimulates COX-2-mediated excitatory synaptic transmission via ROS-NF-κB pathway. *Chemosphere*. 2018;190:124–134. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.09.098>
37. Chen X., Liu S., Zhang W., Wu C., Liu H., Zhang F. et al. Nrf2 deficiency exacerbates PM_{2.5}-induced olfactory bulb injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;505(4):1154–1160. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.10.057>
38. Fagundes L.S., Fleck A.S., Zanchi A.C., Saldiva P.H., Rhoden C.R. Direct contact with particulate matter increases oxidative stress in different brain structures. *Inhal. Toxicol.* 2015;27(10):462–467. <https://doi.org/10.3109/08958378.2015.1060278>
39. Коваленко В.Р., Хабарова Е.А., Рзаев Д.А., Медведев С.П. Клеточные модели, геномные технологии и клиническая практика: синтез знаний для исследования механизмов, диагностики и терапии болезни Паркинсона. *Гены и клетки*. 2017;12(2):11–28. [Kovalenko V.R., Khabarova E.A., Rzaev D.A., Medvedev S.P. Cellular models, genomic technologies and clinical practice: a synthesis of knowledge for the study of the mechanisms, diagnostics and treatment of Parkinson's disease. *Genes and cells*. 2017;12(2):11–28. (In Russian)]. <https://doi.org/10.23868/201707012>
40. Andrade-Oliveira M.D., Aztati-Aguilar O.G., García-Sierra F., De Vizcaya-Ruiz A., Arias-Montañón J.A. Effect of in vivo exposure to ambient fine particles (PM 2.5) on the density of dopamine D 2-like receptors and dopamine-induced [35S]-GTPγS binding in rat prefrontal cortex and striatum membranes. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2018;60:58–65. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.04.001>
41. Wang L., Wei L.Y., Ding R., Feng Y., Li D., Li C. et al. Predisposition to Alzheimer's and age-related brain pathologies by PM_{2.5} exposure: perspective on the roles of oxidative stress and TRPM2 channel. *Front. Physiol.* 2020;11:155. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00155>

42. Wei H., Feng Y., Liang F., Cheng W., Wu X., Zhou R., Wang Y. Role of oxidative stress and DNA hydroxymethylation in the neurotoxicity of fine particulate matter. *Toxicology*. 2017;380:94–103. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.01.017>
43. Wang B.R., Shi J.Q., Ge N.N., Ou Z., Tian Y.Y., Jiang T. et al. PM_{2.5} exposure aggravates oligomeric amyloid beta-induced neuronal injury and promotes NLRP3 inflammasome activation in an in vitro model of Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation*. 2018;15(1):132. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1178-5>
44. López González I., García-Esparcia P., Llorens F., Ferrer I. Genetic and transcriptomic profiles of inflammation in neurodegenerative diseases: Alzheimer, Parkinson, Creutzfeldt-Jakob and tauopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(2):206. <https://doi.org/10.3390/ijms17020206>
45. Kulick E.R., Elkind MSV., Boehme A.K., Joyce N.R., Schupf N., Kaufman J.D. et al. Long-term exposure to ambient air pollution, APOE-ε4 status, and cognitive decline in a cohort of older adults in northern Manhattan. *Environ. Int.* 2020;136:105440. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105440>
46. Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Наумов К.М., Лупанов И.А. и др. Амилоидная гипотеза болезни Альцгеймера: прошлое и настоящее, надежды и разочарования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):4–10. [Litvinenko I.V., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Naumov K.M., Lupanov I.A. et al. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: past and present, hopes and disappointments. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019;11(3):4–10. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-4-10>
47. Kilian J., Kitazawa M. The emerging risk of exposure to air pollution on cognitive decline and Alzheimer's disease — Evidence from epidemiological and animal studies. *Biomed. J.* 2018;41(3):141–162. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.06.00>
48. Mortamais M., Pujol J., Martínez-Vilavella G., Fenoll R., Reynes C., Sabatier R. et al. Effects of prenatal exposure to particulate matter air pollution on corpus callosum and behavioral problems in children. *Environ. Res.* 2019;178:108734. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108734>
49. Sunyer J., Dadvand P. Prenatal brain development as a target for urban air pollution. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2019;125(Suppl.3):81–88. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13226>
50. Klocke C., Allen J.L., Sobolewski M., Mayer-Pröschel M., Blum J.L., Lauterstein D. et al. Neuropathological consequences of gestational exposure to concentrated ambient fine and ultra-fine particles in the mouse. *Toxicol. Sci.* 2017;156(2):492–508. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx010>
51. Zhang T., Zheng X., Wang X., Zhao H., Wang T., Zhang H. et al. Maternal exposure to PM_{2.5} during pregnancy induces impaired development of cerebral cortex in mice offspring. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(1):257. <https://doi.org/10.3390/ijms19010257>
52. Zheng X., Wang X., Wang T., Zhang H., Wu H., Zhang C. et al. Gestational exposure to particulate matter 2.5 (PM_{2.5}) leads to spatial memory dysfunction and neurodevelopmental impairment in hippocampus of mice offspring. *Front. Neurosci.* 2019;12:1000. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01000>
53. Kulas J.A., Hettwer J.V., Sohrabi M., Melvin J.E., Manocha G.D., Puig K.L. et al. In utero exposure to fine particulate matter results in an altered neuroimmune phenotype in adult mice. *Environ. Pollut.* 2018;241:279–288. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.05.047>
54. Calderón-Garcidueñas L., Reynoso-Robles R., Vargas-Martínez J., Maqueo-Chew A.G., Pérez-Guillé B., Mukherjee P.S. et al. Prefrontal white matter pathology in air pollution exposed Mexico City young urbanites and their potential impact on neurovascular unit dysfunction and the development of Alzheimer's disease. *Environ. Res.* 2016;146:404–417. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.031>
55. González-Maciel A., Reynoso-Robles R., Torres-Jardón R., Mukherjee P.S., Calderón-Garcidueñas L. Combustion-derived nanoparticles in key brain target cells and organelles in young urbanites: culprit hidden in plain sight in Alzheimer's disease development. *J. Alzheim. Dis.* 2017;59(1):189–208. <https://doi.org/10.3233/JAD-170012>
56. Коберская Н.Н. Роль митохондриальной дисфункции при болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*. 2019;12:34–40. [Koberskaya N.N. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Medical council*. 2019;12:34–40. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-34-40>
57. Wang Y., Zhang M., Li Z., Yue J., Xu M., Zhang Y. et al. Fine particulate matter induces mitochondrial dysfunction and oxidative stress in human SH-SY5Y cells. *Chemosphere*. 2019;218:577–588. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.11.149>
58. Gao R., Ku T., Ji X., Zhang Y., Li G., Sang N. Abnormal energy metabolism and tau phosphorylation in the brains of middle-aged mice in response to atmospheric PM_{2.5} exposure. *J. Environ. Sci. (China)*. 2017;62:145–153. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2017.06.037>
59. Зуев В.А. Иммунологическая теория патогенеза болезни Альцгеймера: факты и гипотезы. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;4. [Zuev V.A. Immunology theory of Alzheimer disease pathogenesis: facts and hypothesis. *Modern problems of science and education*. 2019;4. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17513/spno.28961>
60. Kolpakov F., Akberdin I., Kashapov T., Kiselev L., Kolmykov S., Kondrakhin Y. et al. BioUML: an integrated environment for systems biology and collaborative analysis of biomedical data. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(W1):W225–W233. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz440>