



Обзорная статья

ЗАГРЯЗНЕНИЕ ВОЗДУХА КАК ФАКТОР РИСКА СЛУЧАЕВ ПЕРВИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РЕЦИДИВОВ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

К. Жуковская¹, М.-А. Байнд², И. Бострум³, А.-М. Ландтблом⁴

¹Кафедра неврологии университета Уппсалы, Швеция, SE-752 36, г. Уппсала, Хусаргатан, 3

²Кафедра статистики Гарвардского университета, США, MA 02138, г. Кембридж, Массачусетс Холл

³Кафедра клинической и экспериментальной медицины университета Линчёпинга, Швеция, SE-581 83, г. Линчёпинг

⁴Больница университета Уппсалы, Швеция, SE-751 85, г. Уппсала

В научном сообществе пока не достигнуто консенсуса относительно роли загрязнения окружающей среды в первичной заболеваемости и рецидивах рассеянного склероза (РС). В некоторых исследованиях сообщалось о положительной взаимосвязи между ними, но опровергнуть нулевую гипотезу их авторам так и не удалось.

Потенциальными причинами подобной противоречивости результатов частично могут быть трудности, связанные с построениями планов исследований и связанными с этим ограничениями. Следует отметить, что эксперименты на крысах и собаках, проведенные в 2010 и 2013 г. соответственно, показали, что экспрессия фермента НО-1 и факторы воспаления увеличивались вследствие экспозиции PM₁₀ и выбросов дизельных двигателей. Из восьми тщательно изученных эпидемиологических исследований, опровергающих нулевую гипотезу, большинство были построены как ретроспективные и опирались на данные мониторинга загрязнения атмосферного воздуха, что может быть преимуществом благодаря большому числу участников, но и недостатком вследствие возможных ошибок измерения индивидуальной экспозиции.

Исследования включали анализ PM₁₀, PM_{2.5}, SO₂, NO₂, NO_x и / или O₃ с использованием PM₁₀ как общего знаменателя. Исследования, проведенные в 2003, 2014–2019 гг. в Финляндии, Франции, Иране, Италии и Сербии, содержат доказательства взаимосвязи между PM₁₀ и заболеваемостью или рецидивом РС. Хотя в исследовании, проведенном в 2018 г., подобным образом описаны взаимосвязи между экспозицией NO₂, O₃, PM₁₀ и рецидивами РС с применением метода перекрестного сравнения случаев, модель мультязагрязнения помогла выявить взаимосвязи только с O₃. В тех же эпидемиологических исследованиях, авторам которых не удалось опровергнуть нулевую гипотезу, не обнаружено никаких взаимосвязей между экспозицией PM₁₀ и заболеваемостью или рецидивами РС. И хотя окончательно не доказано, что загрязнение воздуха является причиной РС, во многих исследованиях обнаружены доказательства того, что заболеваемость и рецидивы РС связаны с воздействием загрязняющих веществ, в особенности PM₁₀.

Ключевые слова: загрязнение воздуха, рассеянный склероз, рецидив, взвешенные вещества, экспозиция, загрязняющие вещества.

Патогенез рассеянного склероза (РС) является сложным, и структура риска включает в себя как генетические, так и средовые компоненты, что показано во многих исследованиях за последние десятилетия [1–3]. Несколько факторов могут увеличить риск развития РС, например вирус Эпштейна – Барр, курение, низкие уровни витамина D / недостаток солнечного света, ожирение. Многие из них детально изучались в рамках проекта EnvIMS (внеш-

несредовые факторы риска РС) [4–9]. Помимо этого, в качестве потенциальной причины РС изучалась экспозиция органических растворителей [10]. Что интересно, в исследовании EnvIMS была обнаружена отрицательная взаимосвязь между рисками, связанными с курением, и инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, что говорит о возможном конфликте между патогенными факторами развития заболевания [5]. Недавно эксперты также обнару-

© Жуковская К., Байнд М.-А., Бострум И., Ландтблом А.-М., 2020

Жуковская Кристина – аспирант (e-mail: christina.zhukovsky@neuro.uu.se; тел.: +46 18 611 00 00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0934-4478>).

Байнд Мари-Абель – доктор наук (e-mail: ma.bind@mail.harvard.edu; тел.: +1 (617) 495-5496; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0422-6651>).

Бострум Ингер – кандидат медицинских наук, научный сотрудник подразделения неврологии отдела клинической и экспериментальной медицины, доцент (e-mail: bostrom.i@live.se; тел.: +46 13 281000).

Ландтблом Анна-Мария – профессор отделения неврологии (e-mail: anne-marie.landtblom@neuro.uu.se; тел.: 460-705-59-16-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9567-470X>).

жили подобную отрицательную взаимосвязь между экспозицией органических растворителей и инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, а также низкими уровнями витамина D (малым количеством времени, проведенного на свежем воздухе). Важно отметить, что, предположительно, существует синергетический эффект между курением и органическими растворителями [10–12]. Следовательно, вдыхаемые химические вещества, такие как табак, очевидно, могут выступать триггерами воспалительного процесса при РС, и в фокусе внимания современных исследований должны находиться другие распространенные ингаляционные экспозиции. Интерес в наших последних исследованиях в данной сфере сконцентрирован на загрязнении воздуха и рисках РС, что и представлено в данном обзоре.

Во всем мире проведено огромное количество исследований, посвященных воздействию загрязнения воздуха на пациентов с рассеянным склерозом. И хотя никакого консенсуса между исследователями достигнуто не было, об обнаруженных механизмах воздействия сказать можно очень многое. Прежде всего, важно отметить источник загрязнения. M.D. Avakian et al. [13] в 2002 г. отметили, что процессы сжигания мусора являются основным источником выбросов NO_x , SO_x и побочных продуктов, которые включают в себя взвешенные вещества (PM) и металлы. Проведенное K. Donaldson et al. [14] в 2005 г. исследование также выявило, что характерные для городской среды выбросы дизельных двигателей внутреннего сгорания являются основными источниками наночастиц и взвешенных веществ в атмосфере, образующихся в результате процесса сгорания.

Механистические исследования. Изучая исследования, проведенные как на животных, так и на людях, можно действительно понять суть механизма. В 2003 г. Calderon-Garciduenas et al. [15] обнаружили в мозге собак, экспонированных PM, определенное количество металлов, таких как никель и ванадий. Экспрессия iNOS и COX-2 указывала на системное воспаление. В дополнение D. Van Berlo et al. [16], так же, как L. Calderon-Garciduenas et al. [15], отметили существование взаимосвязи между воздействием PM и экспрессией таких ферментов, как iNOS и COX-2. D. Van Berlo et al. [16] и P. Farina et al. [17] в своих исследованиях, проведенных соответственно на крысах и мышах, показали, что экспрессия фермента гемоксигеназы-1 и воспалительные факторы повышались вследствие экспозиции PM_{10} и выбросов двигателей внутреннего сгорания. В этой связи следует отметить, что в 2001 г. K. Mehndate et al. [18] показали, что при рассеянном склерозе астроглии в спинном мозге отличались повышенной экспрессией гемоксигеназы-1, что могло вызывать отложение железа в митохондриях в местах атеросклеротического повреждения тканей.

Что касается исследований, проведенных с участием людей, то в 2004 г. J.W. Rose et al. [19] выявили частую экспрессию COX-2 в связи с iNOS у пациентов с рассеянным склерозом, предположив, таким образом, что участие данных ферментов в воспалении потенциально могло вносить вклад в развитие патологии. Определенным ограничением данного исследования является небольшое количество охваченных пациентов.

Исследования, выявившие положительную взаимосвязь. Наиболее распространенным и общепризнанным внешнесредовым фактором, связанным с рецидивами рассеянного склероза, является воздействие PM_{10} . В исследовании, проведенном в Иране в 2014 г. [20], приняли участие 2188 пациентов – жителей города Тегерана. Они были разделены на группы в соответствии с местом проживания, после чего был осуществлен кластерный анализ с использованием среднего значения индекса ближайшего окружения. Исследование выявило значительно ($p < 0,001$) повышенные уровни PM_{10} , SO_2 , NO_2 и NO_x (но не NO) по сравнению с контролем. Ограничением данного исследования можно считать то, что в анализ не были привнесены дополнительные факторы влияния. Подобным образом во Франции было проведено перекрестное исследование методом «случай – контроль»; его авторы M. Jeanjean et al. [21] обследовали 424 пациента с рассеянным склерозом и выявили, что рецидивы заболевания в масштабе единичных значительных воздействий средовых факторов были вызваны экспозицией NO_2 , O_3 и PM_{10} . В модели, учитывающей воздействие многих загрязняющих веществ, только O_3 оставался в значительной степени связанным с возникновением рецидивов рассеянного склероза. Сильной стороной данного исследования является то, что в нем были применены логистические регрессионные модели как с участием одного загрязняющего вещества, так и многих; модели были стратифицированы по сезонам («теплый» против «холодного») и скорректированы с учетом метеорологических параметров и других факторов [21]. L. Angelici et al. [22] в 2016 г. изучили 8287 случаев госпитализации по причине рассеянного склероза в Ломбардии за период 2001–2009 гг. и показали, что поступление в больницу пациентов с рассеянным склерозом увеличивалось на 42 % в те дни, которым предшествовали уровни PM_{10} , находящиеся в наивысшем квартиле. Ограничениями данного исследования можно считать отсутствие данных по длительности и эффективности применения иммуномодулирующей терапии и измерений индивидуального воздействия загрязнения атмосферного воздуха. Тем не менее данные, полученные в этом исследовании, не противоречат таковым, полученным M. Oikonen et al. [23] (406 пациентов) и J. Roux et al. [24] (536 пациентов): в обоих исследованиях была обнаружена корреляция между уровнями PM_{10} и рецидивами рассеянного склероза. Первое

из этих двух исследований было ретроспективным и базировалось на изучении данных, собранных в 1985–1999 гг.; второе же было посвящено изучению данных, собранных в 2000–2009 г. В 2015 г. в Сербии также проведено ретроспективное исследование. Его авторы, S. Vojinovic et al. [25], получили результаты, которые подтвердили влияние, оказываемое сезонными изменениями климата и загрязнением атмосферного воздуха на рецидивы рассеянного склероза. Ограничением данного исследования является отсутствие образцов крови, взятых у пациентов с рассеянным склерозом. R. Bergamaschi et al. [26], используя данные о концентрации PM₁₀ за 5, 10, 15, 20 и 25 дней до МРТ головного мозга, также выявили сильную взаимосвязь между повышенными уровнями PM₁₀ и риском воспалительного повреждения; данная взаимосвязь не зависела от наличия иммунотерапии, статуса курильщика и времени года.

Еще одно недавнее исследование, проведенное в 2019 г. F. Tateo et al. [27] с участием 1435 пациентов в Падуе, одной из наиболее загрязненных провинций Италии, выявило, что рассеянный склероз был гораздо значительно распространен в городах, чем в сельской местности ($p < 0,0001$), и его распространение в значительной степени коррелировало со среднегодовыми концентрациями PM_{2,5}. В данном исследовании показано, что за период 1998–2015 гг. годовые уровни PM_{2,5} были связаны с количеством случаев рассеянного склероза на городских территориях, и там, где качество воздуха было наихудшим, распространение заболевания было наивысшим. В 2017 г. S.E. Mousavi et al. [28] провели обзор литературы и подобным же образом пришли к выводу, что взаимосвязь между загрязнением воздуха и нейродегенеративными заболеваниями, такими как рассеянный склероз, все же существует. Этот вывод был основан на схожести нарушений в организме, вызываемых рассеянным склерозом и воздействием PM.

Исследования, в которых не удалось опровергнуть нулевую гипотезу. Однако в нескольких исследованиях в данной сфере были сделаны противоречивые выводы. В исследовании, проведенном N. Palacios et al. [29] в 2017 г., не было выявлено значительной взаимосвязи между загрязнением воздуха и риском возникновения рассеянного склероза; исследование было проведено на двух больших когортах медсестер в США, в рамках NHS и NHSII (исследование здоровья медсестер). Во второй когорте был обнаружен повышенный риск рассеянного склероза, связанный с воздействием PM₁₀, но он не был подтвержден перекрестной проверкой тренда через квантили. Также следует отметить, что в исследовании NHS II участники были моложе, и поэтому заболеваемость рассеянным склерозом среди них была выше. Ни в одной из когорт не было выявлено каких-либо значительных взаимосвязей между

рассеянным склерозом и воздействием PM_{2,5}. В 2018 г. L. Bai et al. [30] предприняли попытку изучить взаимосвязь между заболеваемостью рассеянным склерозом и экспозицией PM_{2,5}, NO и O₃. За период 2001–2013 гг. было обнаружено 6203 случая заболевания; проведя различный анализ чувствительности, а также проанализировав среднегодовые температуры, исследователи не обнаружили никаких значительных взаимосвязей между заболеваемостью и экспозицией. Определенными ограничениями данного исследования является то, что данные об экспозиции PM_{2,5}, NO₂, и O₃ были получены для определенных периодов времени и, возможно, должным образом не отражали долгосрочные изменения в концентрациях загрязняющих веществ. Наконец, в 2008 г. H. Tremlett et al. [31] провели исследование на 199 пациентах с подтвержденным рассеянным склерозом и не смогли обнаружить взаимосвязь между такими средовыми факторами, как PM₁₀ и O₃ и рецидивами рассеянного склероза среди населения Тасмании.

Выводы. В заключение хотелось бы подчеркнуть, что хотя и не было получено прямых доказательств того, что загрязнение воздуха оказывает значительное воздействие на возникновение и развитие рассеянного склероза, во многих исследованиях все же были обнаружены определенные взаимосвязи между данным заболеванием и загрязнением воздуха, в особенности PM₁₀. Будущие исследования *in vitro* и эксперименты на животных должны фокусироваться на изучении биологических механизмов взаимосвязи между загрязнением воздуха и РС. Будущие исследования с участием людей должны изучать роль пола и эпигенетических механизмов (например метилирование ДНК) во взаимосвязи между загрязнением воздуха и РС, а также иные потенциально влияющие на процесс факторы, такие как курение и дефицит витамина D. Как заявляют N.E. Pashley, V.-A. Bind [32], ключом к пониманию всей совокупности воздействия, оказываемого загрязнением воздуха, должно стать использование натуральных данных, а также гипотетические мультифакторные рандомизированные эксперименты, включающие анализ воздействия многих загрязняющих веществ.

Благодарность. Данное исследование было осуществлено при поддержке, оказанной в рамках программы John Harvard Distinguished Science Fellow Program, осуществляемой Факультетом науки и искусства Гарвардского университета, и руководителя Национальных институтов здравоохранения в рамках гранта № DP5OD021412. Авторы несут полную ответственность за содержание данного исследования, которое может не совпадать с официальным мнением Национальных институтов здравоохранения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Hemmer B., Kerschensteiner M., Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 406–419. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70305-9
2. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis / L. Moutsianas, L. Jostins, A.H. Beecham, A.T. Dillthey, D.K. Xifara, M. Ban, T.S. Shah, N.A. Patsopoulos [et al.] // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47, № 10. – P. 1107–1113. DOI: 10.1038/ng.3395
3. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis / S. Sawcer, G. Hellenthal, M. Pirinen, C.C.A. Spencer, N.A. Patsopoulos, L. Moutsianas, A. Dillthey, Zh. Su [et al.] // *Nature.* – 2011. – Vol. 476, № 7359. – P. 214–219. DOI: 10.1038/nature10251
4. Season of infectious mononucleosis and risk of multiple sclerosis at different latitudes; the EnvIMS Study / A. Lossius, T. Riise, M. Pugliatti, K. Bjørnevik, I. Casetta, J. Drulovic, E. Granieri, M.T. Kampman [et al.] // *Mult. Scler.* – 2014. – Vol. 20, № 6. – P. 669–674. DOI: 10.1177/1352458513505693
5. Negative interaction between smoking and EBV in the risk of multiple sclerosis: The EnvIMS study / K. Bjørnevik, T. Riise, I. Bostrom, I. Cortese, M. Casetta, E. Granieri, T. Holmøy, M.T. Kampman [et al.] // *Mult. Scler.* – 2017. – Vol. 23, № 7. – P. 1018–1024. DOI: 10.1177/1352458516671028
6. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study / K. Bjørnevik, T. Riise, I. Casetta, J. Drulovic, E. Granieri, T. Holmøy, M.T. Kampman, A.-M. Landtblom [et al.] // *Mult Scler.* – 2014. – Vol. 20, № 8. – P. 1042–1049. DOI: 10.1177/1352458513513968
7. Shedding light on the link between early life sun exposure and risk of multiple sclerosis: results from the EnvIMS Study / S. Magalhaes, M. Pugliatti, T. Riise, K.-M. Myhr, A. Ciampi, K. Bjørnevik, C. Wolfson // *Int. J. Epidemiol.* – 2019. – Vol. 48, № 4. – P. 1073–1082. DOI: 10.1093/ije/dyy269
8. Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnvIMS study / M. Cortese, T. Riise, K. Bjørnevik, T. Holmøy, M.T. Kampman, S. Magalhaes, M. Pugliatti, C. Wolfson, K.-M. Myhr // *Mult. Scler.* – 2015. – Vol. 21, № 14. – P. 1856–1864. DOI: 10.1177/1352458515578770
9. Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: the EnvIMS study / K. Wesnes, T. Riise, I. Casetta, J. Drulovic, E. Granieri, T. Holmøy, M.T. Kampman, A.-M. Landtblom [et al.] // *Mult. Scler.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 388–395. DOI: 10.1177/1352458514546785
10. Landtblom A.M., Kristoffersson A., Boström I. Organic solvent exposure as a risk factor for multiple sclerosis: An updated review // *Rev Neurol (Paris).* – 2019. – Vol. 175, № 10. – P. 625–630. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.07.014
11. Organic solvents and MS susceptibility: Interaction with MS risk HLA genes / A.K. Hedström, O. Hössjer, M. Katsoulis, I. Kockum, T. Olsson, L. Alfredsson // *Neurology.* – 2018. – Vol. 91, № 5. – P. e455–e462. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005906
12. Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis // *Nat. Rev. Neurol.* – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 25–36. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.187
13. The origin, fate, and health effects of combustion by-products: a research framework / M.D. Avakian, B. Dellinger, H. Fiedler, B. Gullet, C. Koshland, S. Marklund, G. Oberdörster, S. Safe [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2002. – Vol. 110, № 11. – P. 1155–1162. DOI: 10.1289/ehp.021101155
14. Combustion-derived nanoparticles: a review of their toxicology following inhalation exposure / K. Donaldson, L. Tran, L. Albert Jimenez, R. Duffin, D.E. Newby, N. Mills, W. MacNee, V. Stone // *Part. Fibre. Toxicol.* – 2005. – Vol. 21, № 2. – P. 10. DOI: 10.1186/1743-8977-2-10
15. DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration / L. Calderon-Garciduenas, R.R. Maronpot, R. Torres-Jardon, C. Henríquez-Roldán, R. Schoonhoven, H. Acuña-Ayala, A. Villarreal-Calderón, J. Nakamura [et al.] // *Toxicol. Pathol.* – 2003. – Vol. 31, № 5. – P. 524–538. DOI: 10.1080/01926230390226645
16. Comparative evaluation of the effects of short-term inhalation exposure to diesel engine exhaust on rat lung and brain / D. van Berlo, C. Albrecht, A.M. Knaapen, F.R. Cassee, M.E. Gerlofs-Nijland, I.M. Kooter, N. Palomero-Gallagher, H.-J. Bidmon [et al.] // *Arch. Toxicol.* – 2010. – Vol. 84, № 7. – P. 553–562. DOI: 10.1007/s00204-010-0551-7
17. Milano summer particulate matter (PM₁₀) triggers lung inflammation and extra pulmonary adverse events in mice / F. Farina, G. Sancini, C. Battaglia, V. Tinaglia, P. Mantecca, M. Camatini, P. Palestini // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. e56636. DOI: 10.1371/journal.pone.0056636
18. Proinflammatory cytokines promote glial heme oxygenase-1 expression and mitochondrial iron deposition: Implications for multiple sclerosis / K. Mehndate, D.J. Sahlas, D. Frankel, Y. Mawal, A. Liberman, J. Corcos, S. Dion, H.M. Schipper // *Journal of Neurochemistry.* – 2001. – Vol. 77, № 5. – P. 1386–1395. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00354.x
19. Inflammatory cell expression of cyclooxygenase-2 in the multiple sclerosis lesion / J.W. Rose, K.E. Hill, H.E. Watt, N.G. Carlson // *J. Neuroimmunol.* – 2004. – Vol. 149, № 1–2. – P. 40–49. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2003.12.021
20. Potential impact of air pollution on multiple sclerosis in Tehran, Iran / P. Heydarpour, H. Amini, S. Khoshkish, H. Seidkhan, M.A. Sahraian, M. Yunesian // *Neuroepidemiology.* – 2014. – Vol. 43, № 3–4. – P. 233–238. DOI: 10.1159/000368553
21. NO₂ and PM₁₀ are associated with the occurrence of multiple sclerosis relapses. Evidence from seasonal multi-pollutant analyses / M. Jeanjean, M.-A. Bind, J. Roux, J.-C. Ongagna, J. de Sèze, D. Bard, L.E. Ozone // *Environ Res.* – 2018. – Vol. 163. – P. 43–52. DOI: 10.1016/j.envres.2018.01.040
22. Effects of particulate matter exposure on multiple sclerosis hospital admission in Lombardy region, Italy / L. Angelici, M. Piola, T. Cavalleri, G. Randi, F. Cortini, R. Bergamaschi, A.A. Baccarelli, P.A. Bertazzi, A.C. Pesatori, V. Bollati // *Environ Res.* – 2016. – Vol. 145. – P. 68–73. DOI: 10.1016/j.envres.2015.11.017
23. Ambient air quality and occurrence of multiple sclerosis relapse / M. Oikonen, M. Laaksonen, P. Laippala, O. Oksaranta, E.-M. Lilius, S. Lindgren, A. Rantio-Lehtimäki, A. Anttinen, K. Koski, J.-P. Erälinna // *Neuroepidemiology.* – 2003. – Vol. 22, № 1. – P. 95–99. DOI: 10.1159/000067108

24. Air pollution by particulate matter PM₁₀ may trigger multiple sclerosis relapses / J. Roux, D. Bard, E. Le Pabic, C. Segala, J. Reis, J.-C. Ongagna, J. de Sèze, E. Leray // *Environ Res.* – 2017. – Vol. 156. – P. 404–410. DOI: 10.1016/j.envres.2017.03.049
25. Disease relapses in multiple sclerosis can be influenced by air pollution and climate seasonal conditions / S. Vojinovic, D. Savić, S. Lukić, L. Savić, J. Vojinović // *Vojnosanit Pregl.* – 2015. – Vol. 72, № 1. – P. 44–49. DOI: 10.2298/vsp140121030v
26. Air pollution is associated to the multiple sclerosis inflammatory activity as measured by brain MRI / R. Bergamaschi, A. Cortese, A. Pichiecchio, F. Gigli Berzolari, P. Borrelli, G. Mallucci, V. Bollati, A. Romani [et al.] // *Mult. Scler.* – 2018. – Vol. 24, № 12. – P. 1578–1584. DOI: 10.1177/1352458517726866
27. PM_{2.5} levels strongly associate with multiple sclerosis prevalence in the Province of Padua, Veneto Region, North-East Italy / F. Tateo, F. Grassiavaro, M. Ermani, M. Puthenparampil, P. Gallo // *Mult. Scler.* – 2019. – Vol. 25, № 13. – P. 1719–1727. DOI: 10.1177/1352458518803273
28. Multiple sclerosis and air pollution exposure: Mechanisms toward brain autoimmunity / S.E. Mousavi, P. Heydarpour, J. Reis, M. Amiri, M.A. Sahraian // *Med Hypotheses.* – 2017. – Vol. 100. – P. 23–30. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.01.003
29. Exposure to particulate matter air pollution and risk of multiple sclerosis in two large cohorts of US nurses / N. Palacios, K.L. Munger, K.C. Fitzgerald, J.E. Hart, T. Chitnis, A. Ascherio, F. Laden // *Environ Int.* – 2017. – Vol. 109. – P. 64–72. DOI: 10.1016/j.envint.2017.07.013
30. Long-term exposure to air pollution and the incidence of multiple sclerosis: A population-based cohort study / L. Bai, R.T. Burnett, J.C. Kwong, P. Hystad, A. van Donkelaar, J.R. Brook, K. Tu, R. Copes [et al.] // *Environ Res.* – 2018. – Vol. 166. – P. 437–443. DOI: 10.1016/j.envres.2018.06.003
31. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis / H. Tremlett, I.A.F. van der Mei, F. Pittas, L. Blizzard, G. Paley, D. Mesaros, R. Woodbaker, M. Nunez [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 271–279. DOI: 10.1159/000166602
32. Pashley N.E., Bind M.-A.C. Causal Inference for Multiple Non-Randomized Treatments using Fractional Factorial Designs [Электронный ресурс] // Cornell University arXiv.org Statistics, 2019. – URL: <https://arxiv.org/abs/1905.07596> (дата обращения: 03.06.2020).

Жуковская К., Бинд М.-А., Ландтблом А.-М. Загрязнение воздуха как фактор риска случаев заболевания и рецидивов рассеянного склероза // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 3. – С. 169–175. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.20

UDC 614.71:616.832-004
DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.20.eng

Read
online 

Review

AIR POLLUTION AS A CONTRIBUTING RISK FACTOR OF RELAPSES AND CASES OF MULTIPLE SCLEROSIS

C. Zhukovsky¹, M.-A. Bind², I. Boström³, A.-M. Landtblom⁴

¹Department of Neurosciences, Uppsala University, 3 Husargatan Str., Uppsala, SE-752 36, Sweden

²Department of Statistics, Harvard University, MA 02138, Massachusetts Hall, Cambridge, USA

³Departments of Neurology and Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, SE-581 83, Linköping, Sweden

⁴Uppsala University Hospital, SE-751 85, Uppsala, Sweden

The role of air pollution exposure in multiple sclerosis (MS) incidence and relapse worldwide has not yielded a consensus; some studies have reported positive associations, which have failed to reject the null hypothesis. Potential reasons for these contradictory results can in part be explained by differences in study designs and their associated limitations. Of note, rat and canine studies in 2010 and 2013, respectively, have shown that expression of HO-1 enzyme and inflammatory factors increased due to PM₁₀ and diesel engine exhaust (DEE) exposure. Of the eight non-null epidemiological studies scrutinized, the majority included a retrospective study design with air pollution monitoring data, which may be an advantage due to large number of study participants and a disadvantage with possible air pollution measurement error for personal exposure. The studies included analyses of PM₁₀, PM_{2.5}, SO₂, NO₂, NO_x and/or O₃ with PM₁₀ as the common denominator between all of them. Studies from 2003, 2014–2019 from Finland, France, Iran, Italy, and Serbia all provide evidence of an association between PM₁₀ and incidence or relapse of MS. Though one 2018 study likewise described associations between exposures to NO₂, O₃, and PM₁₀ and MS relapses using a case-crossover design, the multi-pollutant model only associated O₃. Of the epidemiological studies that fail to reject the null hypothesis, there was

no evidence of an association between PM_{10} exposure and MS relapse or incidence. Though air pollution has not been conclusively proven to be a cause of MS, evidence from multiple studies have associated incidence and relapse with exposure to pollutants, particularly PM_{10} .

Key words: air pollution, multiple sclerosis, relapse, particle matter, exposure, pollutants.

References

1. Hemmer B., Kerschensteiner M., Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2015. vol. 14, no. 4, pp. 406–419. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70305-9
2. Moutsianas L., Jostins L., Beecham A.H., Dilthey A.T., Xifara D.K., Ban M., Shah T.S., Patsopoulos N.A. [et al.]. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet*, 2015. vol. 47, no. 10, pp. 1107–1113. DOI: 10.1038/ng.3395
3. Sawcer S., Hellenthal G., Pirinen M., Spencer C.C.A., Patsopoulos N.A., Moutsianas L., Dilthey A., Su Zh. [et al.]. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 2011. vol. 476, no. 7359, pp. 214–219. DOI: 10.1038/nature10251
4. Lossius A., Riise T., Pugliatti M., Bjørnevik K., Casetta I., Drulovic J., Granieri E., Kampman M.T. [et al.]. Season of infectious mononucleosis and risk of multiple sclerosis at different latitudes; the EnvIMS Study. *Mult. Scler.*, 2014. vol. 20, no. 6, pp. 669–674. DOI: 10.1177/1352458513505693
5. Bjørnevik K., Riise T., Bostrom I., Casetta I., Cortese M., Granieri E., Holmøy T., Kampman M.T. [et al.]. Negative interaction between smoking and EBV in the risk of multiple sclerosis: The EnvIMS study. *Mult. Scler.*, 2017. vol. 23, no 7, pp. 1018–1024. DOI: 10.1177/1352458516671028
6. Bjørnevik K., Riise T., Casetta I., Drulovic J., Granieri E., Holmøy T., Kampman M.T., Landtblom A.-M. [et al.]. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Mult. Scler.*, 2014. vol. 20, no. 8, pp. 1042–1049. DOI: 10.1177/1352458513513968
7. Magalhaes S., Pugliatti M., Riise T., Myhr K.-M., Ciampi A., Bjørnevik K., Wolfson C. Shedding light on the link between early life sun exposure and risk of multiple sclerosis: results from the EnvIMS Study. *Int. J. Epidemiol*, 2019. vol. 48, no. 4, pp. 1073–1082. DOI: 10.1093/ije/dyy269
8. Cortese M., Riise T., Bjørnevik K., Holmøy T., Kampman M.T., Magalhaes S., Pugliatti M., Wolfson C., Myhr K.-M. Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnvIMS study. *Mult. Scler.*, 2015. vol. 21, no. 14, pp. 1856–1864. DOI: 10.1177/1352458515578770
9. Wesnes K., Riise T., Casetta I., Drulovic J., Granieri E., Holmøy T., Kampman M.T., Landtblom A.-M. [et al.]. Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: the EnvIMS study. *Mult. Scler.*, 2015. vol. 21, no. 4, pp. 388–395. DOI: 10.1177/1352458514546785
10. Landtblom A.M., Kristoffersson A., Boström I. Organic solvent exposure as a risk factor for multiple sclerosis: An updated review. *Rev Neurol (Paris)*, 2019, vol. 175, no. 10, pp. 625–630. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.07.014
11. Hedström A.K., Hössjer O., Katsoulis M., Kockum I., Olsson T., Alfredsson L. Organic solvents and MS susceptibility: Interaction with MS risk HLA genes. *Neurology*, 2018. vol. 91, no. 5, pp. e455–e462. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005906
12. Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 2017, vol. 13, no. 1, pp. 25–36. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.187
13. Avakian M.D., Dellinger B., Fiedler H., Gullet B., Koshland C., Marklund S., Oberdörster G., Safe S. [et al.]. The origin, fate, and health effects of combustion by-products: a research framework. *Environ Health Perspect*, 2002. vol. 110, no. 11, pp. 1155–1162. DOI: 10.1289/ehp.021101155
14. Donaldson K., Tran L., Albert Jimenez L., Duffin R., Newby D.E., Mills N., MacNee W., Stone V. Combustion-derived nanoparticles: a review of their toxicology following inhalation exposure. *Part. Fibre. Toxicol.*, 2005. vol. 21, no. 2, pp. 10. DOI: 10.1186/1743-8977-2-10
15. Calderon-Garciduenas L., Maronpot R.R., Torres-Jardon R., Henriquez-Roldán C., Schoonhoven R., Acuña-Ayala H., Villarreal-Calderón A., Nakamura J. [et al.]. DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration. *Toxicol. Pathol.*, 2003. vol. 31, no. 5, pp. 524–538. DOI: 10.1080/01926230390226645
16. van Berlo D., Albrecht C., Knaapen A.M., Cassee F.R., Gerlofs-Nijland M.E., Kooter I.M., Palomero-Gallagher N., Bidmon H.-J. [et al.]. Comparative evaluation of the effects of short-term inhalation exposure to diesel engine exhaust on rat lung and brain. *Arch. Toxicol.*, 2010. vol. 84, no. 7, pp. 553–562. DOI: 10.1007/s00204-010-0551-7

© Zhukovsky C., Bind M.-A., Boström I., Landtblom A.-M., 2020

Christina Zhukovsky – Graduate student at Department of Neuroscience (e-mail: christina.zhukovsky@neuro.uu.se; tel.: +46 18 611 000; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0934-4478>).

Marie-Abèle Bind – ScD (e-mail: ma.bind@mail.harvard.edu; tel.: +1 (617) 495-5496; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0422-6651>).

Inger Boström – PhD, Researcher, Division of Neurology, Department of Clinical and Experimental Medicine, Associate Professor (e-mail: inger.bostrom@liu.se; tel.: +46 13 281 000).

Anne-Marie Landtblom – Professor at Department of Neuroscience (e-mail: anne-marie.landtblom@neuro.uu.se; tel.: +46 07 055 91 670; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9567-470X>).

17. Farina F., Sancini G., Battaglia C., Tinaglia V., Mantecca P., Camatini M., Palestini P. Milano summer particulate matter (PM10) triggers lung inflammation and extra pulmonary adverse events in mice. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 2, pp. e56636. DOI: 10.1371/journal.pone.0056636
18. Mehindate K., Sahlas D.J., Frankel D., Mawal Y., Liberman A., Corcos J., Dion S., Schipper H.M. Proinflammatory cytokines promote glial heme oxygenase-1 expression and mitochondrial iron deposition: Implications for multiple sclerosis. *Journal of Neurochemistry*, 2001, vol. 77, no. 5, pp. 1386–1395. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00354.x
19. Rose J.W., Hill K.E., Watt H.E., Carlson N.G. Inflammatory cell expression of cyclooxygenase-2 in the multiple sclerosis lesion. *J. Neuroimmunol.*, 2004, vol. 149, no. 1–2, pp. 40–49. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2003.12.021
20. Heydarpour P., Amini H., Khoshkish S., Seidkhani H., Sahraian M.A., Yunesian M. Potential impact of air pollution on multiple sclerosis in Tehran, Iran. *Neuroepidemiology*, 2014, vol. 43, no. 3–4, pp. 233–238. DOI: 10.1159/000368553
21. Jeanjean M., Bind M.-A., Roux J., Ongagna J.-C., de Sèze J., Bard D., Ozone L.E. NO₂ and PM₁₀ are associated with the occurrence of multiple sclerosis relapses. Evidence from seasonal multi-pollutant analyses. *Environ. Res.*, 2018, vol. 163, pp. 43–52. DOI: 10.1016/j.envres.2018.01.040
22. Angelici L., Piola M., Cavalleri T., Randi G., Cortini F., Bergamaschi R., Baccarelli A.A., Bertazzi P.A., Pesatori A.C., Bollati V. Effects of particulate matter exposure on multiple sclerosis hospital admission in Lombardy region, Italy. *Environ. Res.*, 2016, vol. 145, pp. 68–73. DOI: 10.1016/j.envres.2015.11.017
23. Oikonen M., Laaksonen M., Laippala P., Oksaranta O., Lilius E.-M., Lindgren S., Rantio-Lehtimäki A., Anttinen A., Koski K., Erälinna J.-P. Ambient air quality and occurrence of multiple sclerosis relapse. *Neuroepidemiology*, 2003, vol. 22, no. 1, pp. 95–99. DOI: 10.1159/000067108
24. Roux J., Bard D., Le Pabic E., Segala C., Reis J., Ongagna J.-C., de Sèze J., Leray E. Air pollution by particulate matter PM₁₀ may trigger multiple sclerosis relapses. *Environ. Res.*, 2017, vol. 156, pp. 404–410. DOI: 10.1016/j.envres.2017.03.049
25. Vojinovic S., Savić D., Lukić S., Savić L., Vojinović J. Disease relapses in multiple sclerosis can be influenced by air pollution and climate seasonal conditions. *Vojnosanit Pregl.*, 2015, vol. 72, no. 1, pp. 44–49. DOI: 10.2298/vsp140121030v
26. Bergamaschi R., Cortese A., Pichiecchio A., Gigli Berzolari F., Borrelli P., Mallucci G., Bollati V., Romani A. [et al.]. Air pollution is associated to the multiple sclerosis inflammatory activity as measured by brain MRI. *Mult Scler.*, 2018, vol. 24, no. 12, pp. 1578–1584. DOI: 10.1177/1352458517726866
27. Tateo F., Grassivaro F., Ermani M., Puthenparampil M., Gallo P. PM_{2.5} levels strongly associate with multiple sclerosis prevalence in the Province of Padua, Veneto Region, North-East Italy. *Mult. Scler.*, 2019, vol. 25, no. 13, pp. 1719–1727. DOI: 10.1177/1352458518803273
28. Esmacil Mousavi S., Heydarpour P., Reis J., Amiri M., Sahraian M.A. Multiple sclerosis and air pollution exposure: Mechanisms toward brain autoimmunity. *Med. Hypotheses.*, 2017, vol. 100, pp. 23–30. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.01.003
29. Palacios N., Munger K.L., Fitzgerald K.C., Hart J.E., Chitnis T., Ascherio A., Laden F. Exposure to particulate matter air pollution and risk of multiple sclerosis in two large cohorts of US nurses. *Environ. Int.*, 2017, vol. 109, pp. 64–72. DOI: 10.1016/j.envint.2017.07.013
30. Bai L., Burnett R.T., Kwong J.C., Hystad P., van Donkelaar A., Brook J.R., Tu K., Copes R. [et al.]. Long-term exposure to air pollution and the incidence of multiple sclerosis: A population-based cohort study. *Environ. Res.*, 2018, vol. 166, pp. 437–443. DOI: 10.1016/j.envres.2018.06.003
31. Tremlett H., van der Mei I.A.F., Pittas F., Blizzard L., Paley G., Mesaros D., Woodbaker R., Nunez M. [et al.]. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, 2008, vol. 31, no. 4, pp. 271–279. DOI: 10.1159/000166602
32. Pashley N.E., Bind M.-A.C. Causal Inference for Multiple Non-Randomized Treatments using Fractional Factorial Designs. *Cornell University arXiv.org Statistics*, 2019. Available at: <https://arxiv.org/abs/1905.07596> (03.06.2020).

Zhukovsky C., Bind M.-A., Boström I., Landtblom A.-M. Air pollution as a contributing risk factor of relapses and cases of multiple sclerosis. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 3, pp. 169–175. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.20.eng

Получена: 30.04.2020

Принята: 18.08.2020

Опубликована: 30.09.2020