

УДК 614.7 - 616.1

DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.20

Читать  
онлайн

Обзорная статья

## АЭРОПОЛЛЮТАНТЫ КАК ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

**А.Е. Носов<sup>1</sup>, А.С. Байдина<sup>1</sup>, О.Ю. Устинова<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

<sup>2</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

*Влиянием загрязнения окружающего воздуха обуславливается порядка 3,3 млн преждевременных смертей в год (2,1 млн от ишемической болезни сердца и 1,1 млн от инсульта). Смертность, связанная с загрязнением воздуха, превосходит смертность от таких традиционных факторов риска, как курение, ожирение, повышение уровня глюкозы в крови. Относительный риск смертности в наиболее загрязненных городах в сравнении с наименее загрязненными составляет 1,26 (95 % CI 1,08–1,47). Профессиональная экспозиция различными видами химических веществ, загрязняющих воздух, может обуславливать более 1 млн преждевременных смертей в мире, но её вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость еще недостаточно определен. Химический состав загрязнителей атмосферного воздуха достаточно разнообразен и включает в себя как твердые частицы (particulate matter – PM), так и газообразные вещества. Американская ассоциация сердца и Европейское кардиологическое общество определяют PM<sub>2.5</sub> как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. В аналитическом обзоре представлены данные о влиянии аэрогенных поллютантов на развитие кардиометаболической патологии и смертность населения от сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний (артериальная гипертензия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, сахарный диабет 2-го типа). Представлены данные о патогенетических механизмах влияния аэрогенных поллютантов на развитие этой группы заболеваний: генерация провоспалительных и оксидативных медиаторов и выброс их в системный кровоток; развитие дисбаланса автономной нервной системы с преобладанием активности симпатической нервной системы и нарушением вариабельности ритма сердца; непосредственное поступление поллютантов из легочной ткани в системный кровоток с развитием прямого токсического воздействия. Проведен анализ литературных данных о протективных эффектах в отношении сердечно-сосудистой патологии при снижении загрязнения воздушной среды.*

**Ключевые слова:** аэрогенные поллютанты, взвешенные в воздухе частицы, стойкие органические поллютанты, сердечно-сосудистая патология.

Сердечно-сосудистая патология остается ведущей причиной летальности в трудоспособном возрасте во всем мире и обуславливает более 17 млн преждевременных смертей в год, из которых 3,3 млн случаев связывают с загрязнением атмосферного воздуха химическими веществами техногенного происхождения [1, 2]. Воздействие загрязненного атмосферного воздуха занимает шестое ранговое место среди факторов смертности, опережая такие традиционные факторы риска, как курение (2,48 млн), ожирение (2,85 млн), повышение уровня глюкозы в крови (2,84 млн) [3]. Из фак-

торов риска сердечно-сосудистой смертности в целом только артериальная гипертензия (АГ) имеет большее значение, чем загрязнение воздуха [2]. По данным Е. Braunwald [4], относительный риск смертности в наиболее загрязненных городах в сравнении с наименее загрязненными составляет 1,26 (95 % CI 1,08–1,47). Профессиональная экспозиция различными видами химических веществ, загрязняющих воздух, может обуславливать более 1 млн преждевременных смертей в мире, но её вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость еще недостаточно определен [5].

© Носов А.Е., Байдина А.С., Устинова О.Ю., 2021

**Носов Александр Евгеньевич** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой и функциональной диагностики (e-mail: nosov@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 219-87-36; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0539-569X>).

**Байдина Анастасия Сергеевна** – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог консультативно-поликлинического отделения (e-mail: anastasia\_baidina@mail.ru.ru; тел.: 8 (342) 219-87-36; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3131-5868>).

**Устинова Ольга Юрьевна** – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по клинической работе (e-mail: ustynova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-34; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

Химический состав загрязнителей атмосферного воздуха достаточно разнообразен и включает в себя как твердые частицы (particulate matter – PM), так и газообразные вещества (летучие органические вещества, озон, оксид азота, углерода монооксид, диоксид серы и т.д.). В свою очередь PM варьируются по размеру и обычно подразделяются на три группы: грубые частицы (PM<sub>10</sub>, диаметр от 2,5 до 10 мкм), мелкие (PM<sub>2.5</sub>, диаметр менее 2,5 мкм) и ультрамелкие частицы (диаметр менее 0,1 мкм); кроме того, твердые частицы подразделяются на первичные и вторичные. Первичные частицы напрямую выделяются в атмосферу из источника загрязнения (пыль, металлы, сажа, солевые частицы, споры растений), а вторичные частицы образуются из аэрозольных поллютантов путем нуклеации и перехода газообразной фракции в твердую [4]. Химический состав PM варьируется в зависимости от характера источника и может включать сложные органические молекулы (формальдегид, акролеин, бензол, ксилен, бутадиев, полициклические ароматические углеводороды), углерод, металлы, сульфаты, нитраты [1, 4–7]. Американская ассоциация сердца и Европейское кардиологическое общество определяют PM<sub>2.5</sub> как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Ряд исследований подтвердили, что воздействие PM<sub>2.5</sub> повышает риск сердечно-сосудистой смертности и нефатальных сердечно-сосудистых событий [3, 9–11]. Однако ни один из химических компонентов или источник PM<sub>2.5</sub> не продемонстрировали уникальных токсических свойств или особенностей патогенеза сердечно-сосудистых нарушений [3]. В отдельных исследованиях показано увеличение частоты сердечно-сосудистой смертности на 1 % на каждые 10 мкг/м<sup>3</sup> повышения концентрации PM<sub>2.5</sub> в воздухе при кратковременном воздействии [9]. По данным метаанализа G. Cesaroni et al. [12], длительное воздействие PM<sub>2.5</sub> на каждые 10 мкг/м<sup>3</sup> содержания в воздухе приводит к повышению смертности от всех причин на 6 % (95 % CI 4–8 %), а сердечно-сосудистой смертности – на 11 % (95 % CI 5–16 %). Исследованиями R. Chen et al. [13] показано, что кривая зависимости «доза – эффект» влияния загрязнения воздуха PM<sub>2.5</sub> на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность не имеет нижнего «безопасного» предела.

В метаанализе H. Mustafic et al. [14] продемонстрировано, что кратковременное воздействие воздушных поллютантов (PM<sub>2.5</sub>, оксиды азота, углерода, серы) ассоциировано с повышением риска развития инфаркта миокарда в течение ближайших суток на 1–5 %. Субанализ острых коронарных событий в 11 когортах проекта ESCAPE (более 100 тысяч участников) показал статистически значимую ассоциацию их развития с воздействием PM<sub>2.5</sub>, даже при уровне ниже принятого в Евросоюзе (повышение риска на 12 % на каждые 10 мкг/м<sup>3</sup> повышения содержания PM<sub>10</sub> и на 13 % – на каждые 5 мкг/м<sup>3</sup> повышения содержания PM<sub>2.5</sub>) [12]. На основании ана-

лиза 6,2 млн случаев инсультов в 28 странах установлено небольшое (порядка 1 %), но статистически значимое повышение частоты инсультов и смертности от них на каждые 10 мкг/м<sup>3</sup> повышения содержания PM<sub>2.5</sub> [15]. В то же время, по данным исследований Woman's Health Initiative и ESCAPE, риск инсульта увеличивался в США и Европе на 17,5 и 19 % соответственно на каждые 5 мкг/м<sup>3</sup> повышения содержания в атмосферном воздухе PM<sub>2.5</sub> [16, 17]. По данным P. Zhang et al. [18] сочетанное воздействие PM<sub>10</sub> и оксида азота в течение двенадцатилетнего периода ассоциировано в Китае и Корее с повышением смертности от цереброваскулярных заболеваний [19]. Результаты исследования The Women's Health Initiative study показали, что длительное аэрогенное воздействие PM<sub>2.5</sub> увеличивает риск инсульта на 35 % [17]. Кратковременное повышение концентрации в воздухе газообразных поллютантов и PM<sub>2.5</sub> ассоциировано с ростом риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности и смертности от нее. На каждые 10 мкг/м<sup>3</sup> повышения концентрации PM<sub>2.5</sub> регистрируется 1–1,5 % роста госпитализации по поводу сердечной недостаточности [4, 20]. Английское национальное когортное исследование показало большую частоту случаев сердечной недостаточности, ассоциированной с длительным воздействием повышенных концентраций PM и оксида азота в атмосферном воздухе [17–22]; при этом атрибутивный риск смертности вследствие прогрессирования сердечной недостаточности, связанный с воздействием воздушных поллютантов, может достигать 30 % [4, 23].

**Патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с воздействием аэрогенных поллютантов.** Многочисленные исследования, проведенные в последние два десятилетия, позволили установить основные патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистой патологии при воздействии аэрогенных поллютантов. Попадание в дыхательные пути аэрогенных поллютантов запускает процесс их взаимодействия со слизистой верхних и нижних дыхательных путей. Крупные и мелкие частицы (PM<sub>2.5</sub> и PM<sub>10</sub>) по-разному распределяются в дыхательных путях и, имея различный химический состав, вызывают неодинаковые биологические эффекты [24]. Первичным повреждающим фактором является депонирование PM и других химических веществ в ткани воздухоносных путей, которое активирует три механизма [25]:

- генерацию провоспалительных и оксидативных медиаторов и выброс их в системный кровоток;
- развитие дисбаланса автономной нервной системы с преобладанием активности симпатической нервной системы и нарушением вариабельности ритма сердца (BPC);
- непосредственное поступление поллютантов из легочной ткани в системный кровоток с развитием прямого токсического воздействия.

**Генерация провоспалительных и оксидативных медиаторов.** Поступление РМ и других химических компонентов, особенно обладающих окислительно-восстановительными свойствами, инициирует каскад реакций оксидативного стресса и воспаления в легочной ткани [9, 22]. Свободные радикалы могут как напрямую образовываться в легочной ткани под влиянием некоторых веществ, например металлов, так и при активации клеток иммунной системы легких в результате контакта с РМ. Стимуляция окислительно-восстановительного механизма с образованием свободных радикалов (супероксида и гидроксила) приводит к повышению активности полиморфноядерных лейкоцитов, продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1 $\beta$ , интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли альфа) и хемокинов с целью секвестрации попавших в легочную ткань РМ. Следует отметить, что чем меньше диаметр частиц, попавших в легочную ткань, тем более выраженный окислительный стресс они вызывают. Ряд когортных исследований показал связь экспозиции РМ (среди профессиональных групп и на популяционном уровне) с повышением в крови и моче продуктов окисления белков, липидов и ДНК. Лица с исходно повышенным уровнем продуктов оксидативного стресса и воспаления демонстрируют большую подверженность повреждающему действию аэрогенных поллютантов [23, 26, 27]. Кроме того, контакт РМ со слизистой дыхательных путей приводит к повреждению сурфактантной системы и запускает механизмы врожденного иммунитета, создавая в легочной ткани очаг хронического низкоинтенсивного неинфекционного воспаления. Ключевая гипотеза относительно данного механизма заключается в том, что данный процесс носит дезадаптивный характер и возникающие провоспалительные и оксидативные реакции не ограничиваются легочной тканью, а приводят к избыточному поступлению медиаторов воспаления в периферический кровоток, провоцируя развитие системной воспалительной реакции с развитием сосудистого оксидативного стресса и воспаления, а также эндотелиальной дисфункции [4]. По мере развития и генерализации окислительно-восстановительного и провоспалительного процесса происходит активация клеток крови (полиморфноядерные лейкоциты, Т-лимфоциты, макрофаги, тромбоциты) и целого каскада медиаторов, оказывающих повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему: адипоцитокинов (резистин, адипонектин), белков острой фазы (С-реактивный протеин, фибриноген, факторы свертывания) из адипоцитов и гепатоцитов соответственно. Основными хроническими патологическими процессами, которые обусловлены реализацией приведенного механизма, являются атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, гипертрофия миокарда, вазоконстрикция и прокоагулянтные изменения, метаболические нарушения [28]. Однако данный механизм потенциально способен приводить и к острым осложнениям, таким как нарушение стабильности ате-

росклеротической бляшки с развитием острых ишемических синдромов [25].

**Развитие дисбаланса автономной нервной системы.** Ряд нервных рецепторов (ноцицептивных, адренергических) легочной ткани активируется РМ и химическими соединениями, попадающими при дыхании в воздухоносные пути, и обуславливает формирование патологических автономных рефлекторных дуг. Данный механизм приводит к развитию как дисфункции центральной нервной системы (активация вегетативных центров), так и периферических нарушений, выражающихся в преобладании симпатических влияний над парасимпатическими (изменение частоты сердечных сокращений, артериального давления, снижение вариабельности ритма сердца, нарушение процессов реполяризации миокарда) [29]. Активация автономной нервной системы и синтез вазоактивных медиаторов приводят к развитию так называемого «нейрогенного воспаления» с активацией Т-лимфоцитов, молекул адгезии, провоспалительных цитокинов, свободных радикалов [23]. Эти данные свидетельствуют о тесной связи и комплексном влиянии первого и второго механизмов реализации патологического действия поллютантов на сердечно-сосудистую систему. Острые реакции, обусловленные данным механизмом, включают в себя преимущественно нарушения ритма сердца, а хронические – артериальную гипертензию (АГ), гипертрофию миокарда и артерий, метаболические нарушения [25].

**Поступление поллютантов из легочной ткани в системный кровоток.** В небольшом количестве исследований установлено, что мелкие твердые частицы, а также растворимые химические вещества могут проникать непосредственно в кровоток и оказывать прямое повреждающее действие на сосудистую стенку, клетки крови (в частности тромбоциты), нарушать вазомоторную регуляцию. Однако в связи с малочисленностью научных данных значение данного механизма до настоящего времени считается противоречивым [25, 30].

В научной литературе большинство типовых патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, ассоциированных с воздействием воздушных поллютантов (АГ, атерогенез, нарушения ритма сердца, инсулинорезистентность, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа), объясняются преимущественно этими механизмами. Ниже будут рассмотрены статистические, патофизиологические и клинические аспекты относительно данных состояний в связи с воздействием поллютантов.

**Основные заболевания, синдромы и патологические процессы, развивающиеся под воздействием аэрогенных поллютантов.** *Артериальная гипертензия.* Большое количество исследований посвящено изучению связи АГ и воздействия воздушных поллютантов. Согласно Global Burden of Disease Study в мире с повышенным артериальным давлением связаны порядка 10,4 млн смертей и

208,1 млн лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (Disability-adjusted life years – DALY) [2]. У лиц в возрасте 40–69 лет повышение систолического артериального давления (САД) на 20 мм рт. ст. или диастолического артериального давления (ДАД) на 10 мм рт. ст. ассоциируется с более чем двукратным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых событий [31]. Даже незначительное снижение артериального давления приводит к существенному улучшению прогноза: снижение САД на 2 мм рт. ст. уменьшает смертность от инсульта на 5 %, от ишемической болезни сердца (ИБС) – на 4 %, общую смертность – на 3 % [32]. Учитывая статистические данные по кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, можно предположить, что даже незначительное влияние на факторы риска АГ может существенно улучшить прогноз в масштабах популяции. К настоящему времени накоплена значительная база данных о влиянии загрязнения атмосферного воздуха на развитие или потенцирование АГ [8, 10, 11, 33–36]. В научных исследованиях продемонстрировано влияние воздушных поллютантов на уровень артериального давления, развитие стойкой АГ, увеличение обращаемости в отделения неотложной медицинской помощи. По данным E. Braunwald, при кратковременном воздействии на каждые 10 мкг/м<sup>3</sup> повышения содержания PM<sub>2.5</sub> в воздухе отмечается рост артериального давления на 1–4 мм рт. ст. Через 2–5 дней после воздействия повышенных уровней PM<sub>2.5</sub> повышение артериального давления может составить 8–9 мм рт. ст. [4, 35]. В метаанализе 25 исследований R. Liang et al. [37] было показано, что на каждые 10 мкг/м<sup>3</sup> повышения содержания PM<sub>2.5</sub> в воздухе артериальное давление повышается на 1,4 / 0,9 мм рт. ст. P. Giorgini et al. [38] показали на выборке 2078 пациентов с АГ, что концентрация PM<sub>2.5</sub> в воздухе в среднем  $12,6 \pm 8,2$  мкг/м<sup>3</sup> в течение нескольких предшествующих дней ассоциируется со статистически значимым повышением артериального давления до 2,1–3,5 / 1,7–1,8 мм рт. ст. на каждое стандартное отклонение в сторону повышения концентрации PM<sub>2.5</sub>. Данный эффект регистрировался несмотря на то, что участники исследования находились на постоянной современной гипотензивной терапии и качество воздушной среды в отдаленной перспективе было оптимальным [38]. R.D. Brook et al. [39] оценили влияние загрязнения атмосферного воздуха на уровень артериального давления у 65 жителей Пекина, где концентрация PM<sub>2.5</sub> колебалась в диапазоне 9,0–552 мкг/м<sup>3</sup>. Экспозиция высокими концентрациями PM<sub>2.5</sub> в течение 1–7 предшествующих дней приводила к росту САД от 2 (95 % CI 0,3–3,7) до 2,7 (95 % CI 0,6–4,8) на каждое стандартное отклонение в концентрации PM<sub>2.5</sub> (67,2 мкг/м<sup>3</sup>). Длительная экспозиция (в течение предшествующего года) приводила к более выраженному гипертензивному эффекту – 7,3 / 9,5 мм рт. ст. [36]. В ряде исследований установлено, что «острое» воздействие PM в широком диапазоне разме-

ров частиц (PM<sub>0,1–10</sub>) и концентрации в воздухе приводит к быстрому подъему артериального давления от 2 до 10 мм рт. ст. на несколько часов [35]. Длительное воздействие (в течение нескольких лет) PM<sub>2.5</sub> связано с развитием стойкой АГ. В когорте 35 303 человек взрослого населения Канады, проживающих на относительно экологически чистой территории, повышение концентрации PM<sub>2.5</sub> в воздухе на 10 мкг/м<sup>3</sup> ассоциировалось с 13 % превалирования заболеваемости АГ (HR 1,13 (95 % CI 1,05–1,22)) [40]. Повышение обращаемости в отделения неотложной помощи по поводу ухудшения течения АГ в периоды возрастания загрязненности атмосферного воздуха отмечается как в странах с высоким (Китай), так и с более низким (Канада) уровнем загрязнения [41]. Доказано, что длительная экспозиция PM<sub>2.5</sub> ассоциирована с повышением смертности, связанной с АГ [42].

**Эндотелиальная дисфункция и вазоконстрикция.** В ряде исследований показано, что экспозиция аэрогенными поллютантами приводит к вазоконстрикции и эндотелиальной дисфункции [25, 29]. В частности, в Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) на когорте 4607 пациентов S.D. Adar et al. [43] установлено влияние экспозиции PM<sub>2.5</sub> на редуцицию просвета артерий сетчатки. Данный эффект отмечался и при кратковременной (в течение дня), и при длительной (в среднем два года) экспозиции. Аналогичный эффект выявлен в Бельгийском исследовании (84 пациента), где изучалось влияние PM<sub>10</sub> на просвет артерий сетчатки при кратковременной экспозиции [44].

Одним из наиболее значимых механизмов развития сердечно-сосудистой патологии является индукция эндотелиальной дисфункции повреждающими факторами (в частности аэрогенными поллютантами). Незначительное повышение концентрации PM<sub>2.5</sub> в воздухе, по данным больших когортных исследований в США, приводит к достоверному снижению поток-зависимой вазодилатации [45, 46]. Увеличение среднегодовой концентрации в воздухе PM<sub>2.5</sub> на 3 мкг/м<sup>3</sup> сравнимо с эффектом воздействия курения на эндотелиальную функцию (снижение на 0,3 %) или увеличения возраста на пять лет [46].

**Нарушения ритма сердца.** По данным литературы, с экспозицией аэрогенных поллютантов отмечена связь электрической нестабильности миокарда, изменений частоты сердечных сокращений, нарушений ритма, снижения вариабельности ритма сердца (BPC) [47–50]. Установлено, что высокий уровень маркеров системного воспаления и оксидативного стресса предрасполагает к более выраженным нарушениям ритма сердца на фоне воздействия аэрогенных поллютантов [49]. Однако индуцированная поллютантами желудочковая аритмия и фибрилляция предсердий отмечались в подавляющем числе случаев у лиц с уже имеющимся заболеванием сердца [51]. Более того, исследования с контро-

лируемым ингаляционным воздействием поллютантов не показали развития аритмий при остром воздействии у здоровых участников исследования [52].

Изменение ВРС было одним из первых биологических эффектов, описанных при экспозиции воздушных поллютантов [25]. Метаанализ 29 эпидемиологических исследований, включающий 18 667 пациентов, продемонстрировал, что повышение концентраций  $PM_{2.5}$  в воздухе на  $10 \text{ мкг/м}^3$  приводило к статистически значимому снижению как временных, так и частотных показателей ВРС, дисбалансу автономной нервной системы в сторону преобладания симпатической активности [53]. Снижение ВРС является признанным фактором риска сердечно-сосудистой смерти. Ряд исследований выявил нарушение процессов реполяризации на ЭКГ под влиянием РМ. Эти данные подразумевают наличие изменений на уровне ионных каналов кардиомицитов, что может провоцировать у предрасположенных лиц развитие нарушений ритма сердца вплоть до фатальных желудочковых аритмий [54, 55]. Реализация нейрогенного эффекта воздействия аэрогенных поллютантов на развитие дисбаланса автономной нервной системы получила свое подтверждение в исследовании, проведенном С.М. Barbosa в Бразилии. Во время сжигания сахарного тростника, которое сопровождалось повышением содержания РМ в воздухе, у здоровых рабочих отмечался рост уровня артериального давления в сочетании с увеличением активности периферических симпатических нервов, установленным методом микронейрографии [56].

**Атеросклероз.** Длительное воздействие аэрогенных поллютантов способствует потенцированию развития атеросклероза [25]. Данному эффекту поллютантов посвящен ряд исследований последних двух десятилетий. По данным Е.Н. Wilker длительная экспозиция высоких концентраций мелкодисперсных РМ ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) на  $1,1 \%$  в год на каждые  $0,26 \text{ мкг/м}^3$  увеличения концентрации РМ в воздухе [57]. Наиболее значимые результаты получены в исследовании MESA. У 5362 человек, проживающих в шести городах США с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, в серии ультразвуковых исследований было показано увеличение ТКИМ на  $5 \text{ мкм}$  ( $95 \%$  CI  $2,6\text{--}7,4$ ) в год на каждые  $2,5 \text{ мкг/м}^3$  повышения концентрации  $PM_{2.5}$ . В то же время снижение аэрогенной нагрузки  $PM_{2.5}$  на  $1 \text{ мкг/м}^3$  приводило к уменьшению прогрессии ТКИМ ( $-2,8 \text{ мкм}$  в год ( $95 \%$  CI от  $-1,6$  до  $-3,9$ )) [58]. Первые данные о влиянии загрязнения атмосферного воздуха на прогрессирование атеросклеротического процесса получены N. Kunzli в исследовании населения Лос-Анджелеса в 2005 г. Были обследованы 798 человек старше 40 лет без наличия в анамнезе сердечно-сосудистой патологии и диабета. Установлено, что на каждые  $10 \text{ мкг/м}^3$  повышения концентрации  $PM_{2.5}$  в воздухе (диапа-

зон  $5,2\text{--}26,9 \text{ мкг/м}^3$ ) толщина комплекса интима-медиа увеличивалась на  $5,9 \%$  ( $95 \%$  CI  $1,0\text{--}10,9$ ) [59]. M. Bauer et al. [60] в исследовании 2010 г. в Германии установили, что увеличение концентрации в воздухе  $PM_{2.5}$  на  $4,2 \text{ мкг/м}^3$ , а  $PM_{10}$  – на  $6,7 \text{ мкг/м}^3$  ассоциировано с увеличением ТКИМ на  $4,3 \%$  ( $95 \%$  CI  $1,9\text{--}6,7 \%$ ) и  $1,7 \%$  ( $-0,7\text{--}4,1 \%$ ) соответственно. По данным С. Tonne et al. [2] на каждые  $5,2 \text{ мкг/м}^3$  повышения концентрации  $PM_{10}$  отмечается увеличение ТКИМ на  $5 \%$  ( $95 \%$  CI  $1,9\text{--}8,3 \%$ ).

**Инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром.** В последние два десятилетия накапливается массив информации относительно влияния аэрогенных поллютантов на развитие заболеваний и состояний, связанных с инсулинорезистентностью (метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа (СД2), неалкогольная жировая болезнь печени) [61, 62]. Данный эффект аэрогенных поллютантов отмечен как в регионах с относительно низким, так и с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха [63, 64]. Ключевым патогенетическим механизмом развития данной группы нарушений является инсулинорезистентность. По данным R.D. Brook [65], экспозиция у 25 здоровых взрослых повышенными концентрациями  $PM_{2.5}$  в течение пяти дней (юго-восточный Мичиган) ассоциировалась со снижением чувствительности к инсулину по данным Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Values (HOMA-IR). В исследовании установлено, что нарушение ВРС коррелировало с повышением резистентности к инсулину. Е.Н. Wilker в исследовании, проведенном в Германии, показал повышение резистентности к инсулину и ухудшение контроля СД2 [57]. Одновременно с повышением риска развития АГ длительное воздействие  $PM_{2.5}$  повышает риск развития манифестного СД2 [61]. Н. Chen et al. [63] продемонстрировали на популяции 62 012 жителей Канады повышение риска СД2 на  $11 \%$  на каждые  $10 \text{ мкг/м}^3$  длительного повышения концентрации в воздухе  $PM_{2.5}$ . F. Liang et al. [66] при наблюдении за 88 397 жителями Китая, среди которых выявлено 6439 новых случаев СД2, показали, что воздействие  $PM_{2.5}$  повышало риск развития СД2 на  $15,7 \%$  ( $95 \%$  CI  $6,42\text{--}25,70$ ) на каждые  $10 \text{ мкг/м}^3$ . Исследование Lao X.Q. также продемонстрировало повышение риска развития СД2 при длительном воздействии  $PM_{2.5}$ . По сравнению с первым квартилем концентрации  $PM_{2.5}$  в воздухе HR для второго, третьего и четвертого квартилей составил  $1,28$  ( $95 \%$  CI  $1,18\text{--}1,39$ ),  $1,27$  ( $95 \%$  CI  $1,17\text{--}1,38$ ) и  $1,16$  ( $95 \%$  CI  $1,07\text{--}1,26$ ) соответственно [67]. В метаанализе I.C. Eze и обзоре X. Rao было подтверждено повышение риска развития СД2 на  $8\text{--}13 \%$  на каждые  $10 \text{ мкг/м}^3$  повышения концентрации в атмосферном воздухе  $PM_{2.5}$  [68, 69]. Оксидативный стресс и хроническое неинфекционное воспаление (metaflammation) имеют первостепенное значение в патогенезе метаболических нарушений и СД2, ассоциированных с воздействием аэрогенных

поллютантов, что обусловлено активацией провоспалительных цитокинов и клеток врожденного иммунитета в висцеральных жировых депо [61]. Данный механизм во многом сходен с патогенезом диабетогенного воздействия ряда продуктов питания, где процессы воспаления играют главную роль в патогенезе СД2 [70]. Воздействие аэрогенных поллютантов ассоциировано с повышением уровней в крови фактора некроза опухоли, интерлейкина-6, резистина и лептина. Также повышается концентрация протромботических адипокинов (ингибитор активатора плазминогена-1) и циркулирующих молекул адгезии (ICAM-1, E-селектин). Последние способствуют адгезии лейкоцитов к эндотелию посткапиллярных венул [71]. Дисбаланс автономной нервной системы в сторону повышения активности симпатического отдела также вносит значимый вклад в развитие инсулинорезистентности. Ряд легочных рецепторов, таких как transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1), может стимулироваться аэрогенными поллютантами и симпатическим звеном автономной нервной системы посредством центральных механизмов [72]. Эндотелиальная дисфункция часто предшествует развитию инсулинорезистентности и ассоциирована с нарушением периферической утилизации глюкозы [73]. Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors – TLRs) и нуклеотид-связывающие доменные рецепторы олигомеризации (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors – NLRs) определяют патогенетический механизм связи воздействия аэрогенных поллютантов и ожирения / СД2 [74, 75]. Продукты окислительно-восстановительных реакций (пальмитоил-арахидонил фосфохолин, фрагменты гиалуроновой кислоты) активируют TLR4, а также способствуют освобождению хемокинового лиганда (CCL-2), активирующего моноциты [76]. В целом выделяют четыре механизма иммунной активации, приводящей к развитию инсулинорезистентности / СД2:

- прямой воспалительный / оксидативный стресс, стимулирующий альвеолярные макрофаги к синтезу интерлейкина-1, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6 и хемокинов (CCL-2 и CCL-5), которые определяют клеточный ответ в костном мозге и селезенке [77];

- захват макрофагами ингалированных поллютантов и презентация их Т-лимфоцитам во вторичных лимфоидных органах [78];

- прямое проникновение ряда поллютантов (органические вещества, металлы) в системный кровоток с развитием сосудистого воспаления и инсулинорезистентности [79];

- вовлечение центральных механизмов воспаления через рефлекторные дуги, связывающие рецепторы легочной ткани и головной мозг [73].

**Кардиометаболические эффекты стойких органических поллютантов.** Кардиометаболические эффекты стойких органических поллютантов (persistent organic pollutants – POPs) в научной литературе

описаны в гораздо меньшей степени, чем эффекты РМ. К веществам данного класса относят большую группу токсикантов, таких как полихлорированные бифенилы, диоксины, ароматические соединения, галогензамещенные ароматические углеводороды. Для изучения биологических эффектов данных соединений на сердечно-сосудистую систему применяются преимущественно кросс-секционные популяционные и проспективные исследования, которые позволяют проследить отдаленные эффекты низких доз органических токсикантов [34]. Патогенетические механизмы действия POPs в отношении кардиометаболических нарушений, как правило, имеют мало специфических черт и представляют собой типовые патологические процессы. Так, группа диоксинов и полихлорированных бифенилов воздействует на рецептор ароматических углеводородов (aryl hydrocarbon receptor – AHR). Активация данного рецептора ведет к повышению активности цитохрома P450 CYP1A1 и образованию активных форм кислорода и развитию низкоинтенсивного воспаления [80]. Одновременно происходят нарушения процессов апоптоза и изменения клеточного цикла, окисление липопротеидов и ускорение атеросклеротических процессов в сосудистой стенке [81]. Ряд веществ воздействует на рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR-рецепторы), которые нарушают дифференциацию адипоцитов, метаболизм липидов, снижают чувствительность к инсулину и тем самым повышают риск развития СД2 [82].

В научной литературе имеется ряд данных о влиянии POPs на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ожирение, СД2) и конечные точки (инфаркт миокарда, инсульт, заболевания периферических артерий). В ходе инцидента в городе Юйчен (Yucheng), связанного с массовой экспозицией полихлорированными бифенилами и полихлорированными дибензофуранами, у женщин с явлениями хлоракне риск развития АГ при наблюдении в течение 24 лет повысился более чем в три раза по сравнению с пациентками без данной патологии [83]. В исследовании A.V. Sergeev выявлено, что в популяции, проживающей на территории, загрязненной POPs, риск АГ увеличивался на 19 % (95 % CI 9–31 %) по сравнению с контрольной группой [84]. В перекрестном исследовании NHANES установлено, что относительный риск АГ в наивысшем квартиле загрязненности окружающей среды полихлорированными бифенилами составил 1,8 (95 % CI 1,2–2,7) [85]. В этом же исследовании на 524 участниках показано, что концентрация диоксина и полихлорированных дибензофуранов в крови коррелировала с риском развития АГ у женщин с относительным риском 5–6 для наивысшего относительно низшего квартиля [86]. В перекрестном исследовании 758 участников (Аннистон, США) на территории, загрязненной полихлорированными бифенилами, относительный риск развития АГ для верхнего тертиля в сравнении с нижним составил 4,1 (95 % CI 1,3–14) [34].

Воздействие POPs ассоциировано с развитием метаболического синдрома (МС). В настоящее время доступны только результаты перекрестных исследований влияния POPs на формирование МС. В национальном исследовании в Японии у более 1300 обследованных содержание в крови диоксинов и полихлорированных бифенилов коррелировало с развитием МС (*OR* 3,2–4,8 при сравнении верхнего и нижнего квартилей). Повышение концентрации POPs в крови было связано с увеличением частоты развития всех компонентов метаболического синдрома [87]. Исследование NHANES продемонстрировало, что плазменная концентрация пестицидов достоверно коррелировала с развитием МС (*OR* 5,3; 95 % *CI* 2,5–11 – при сравнении верхнего и нижнего квартилей). Кроме того, повышение уровня пестицидов в крови (верхний против нижнего квартилей) показало *OR* для увеличения окружности талии 2,4, для триглицеридов – 7,1, для липопротеидов низкой плотности – 2,3, для глюкозы – 5,6, для АГ – 1,8 [88]. В исследовании S.K. Park et al. (Корея) [89] при сравнении 50 пациентов с МС с группой сравнения была показана ассоциация МС с плазменной концентрацией пестицидов, бета-гексахлороциклогексана и гептахлора эпоксида (*OR* 4,4–6,0 для верхнего и нижнего квартилей). Инсулинорезистентность при воздействии POPs как ключевой патогенетический механизм развития МС была изучена в исследовании NHANES у 749 пациентов без СД2. Было исследовано 19 POPs, наиболее выраженную ассоциацию с индексом инсулинорезистентности HOMA-IR продемонстрировали пестициды (*OR* для верхнего квартиля составило 3,8), и данная зависимость была максимальной у лиц с большой окружностью талии [90]. В исследовании PIVUS изучалась ассоциация POPs и жировой массы с помощью рентгеновской абсорбциометрии. Полихлорированные бифенилы с низкой степенью хлорирования показали положительную корреляцию с жировой массой, в то время как полихлорированные бифенилы с высокой степенью хлорирования – обратную [91]. Результаты различного влияния хлорирования POPs могут объясняться фармакокинетическими свойствами и тем фактом, что вещества с низкой степенью хлорирования имеют более короткий период полувыведения. Пик применения данных POPs пришелся на 70-е гг. XX в. M.S. Wolff et al. [92] отмечают, что корреляция POPs с избыточной массой тела при краткосрочном воздействии токсикантов всегда носит обратный характер из-за их депонирования в жировой ткани. Однако через 2–3 периода полувыведения она становится прямой, если дальнейшего поступления POPs не происходит. В исследовании NHANES продемонстрирована прямая корреляция между концентрацией диоксинов в крови и индексом массы тела (ИМТ) и у мужчин, и у женщин [93]. В японском популяционном исследовании (13 тысяч участников) была установлена положительная зависимость концентрации полихлорированных бифенилов в крови и ИМТ [87]. Сходные данные

получены в исследовании CARDIA в течение 25 лет наблюдения [94]. В ряде исследований показано повышение риска развития СД2 при длительном воздействии POPs. В работе O. Vasiliu et al. [95] (более 1300 участников, Мичиган) установлено, что отношение шансов развития СД2 в зависимости от концентрации полибромированных бифенилов в крови составило у женщин 2,0–3,0, а у мужчин – 1,7 (сравнение верхнего квартиля с нижним). В исследовании CARDIA повышение концентрации в крови пестицида транс-нона-хлордана и ряда полихлорированных бифенилов явилось предиктором развития СД2. Авторы отмечают, что этот эффект проявлялся при относительно небольшом повышении концентрации транс-нона-хлордана в крови (отношение шансов 5,3 для второго секстия по отношению к первому) [94].

Длительное воздействие POPs способно приводить к развитию атеросклеротического процесса. В перекрестном исследовании PIVUS установлено влияние полихлорированных бифенилов на формирование атеросклеротических бляшек даже после статистической коррекции на 10 известных факторов риска, включая липиды. Сходный эффект отмечен и для метаболитов фталатов [96]. В исследовании IARC, включающем 21 863 рабочих, длительное воздействие диоксинов на производстве ассоциировано с развитием ИБС (*RR* 1,6; 95 % *CI* 1,2–2,2). Относительный риск инсульта в этой же когорте составил 1,5 (95 % *CI* 0,8–2,8) [97]. A.V. Sergeev и I. Shcherbatykh приводят данные о том, что в популяции, проживающей на территории, загрязненной POPs (Нью-Йорк), относительный риск развития инфаркта миокарда возрастал на 20 % (95 % *CI* 3–39 %), а инсульта – на 10 % (95 % *CI* 1,0–1,2) [84, 98]. В исследовании NHANES при экспозиции бисфенолом А относительный риск инфаркта миокарда составил 1,2 (95 % *CI* 1,1–1,4) на одно стандартное отклонение концентрации бисфенола А в моче [99].

**Эффект профилактических мероприятий по снижению воздействия загрязнения атмосферного воздуха на сердечно-сосудистую систему.** Рандомизированные исследования продемонстрировали прямой протективный эффект от снижения концентрации поллютантов в воздухе. Использование фильтрационных устройств и масок, фильтрующих РМ, приводит к снижению САД, улучшению микровазкулярной функции, снижению уровней воспалительных биомаркеров у взрослых, находящихся под экспозицией РМ<sub>2,5</sub> [100–102]. Результаты исследования S.A. Pore et al. [103] показали, что на каждые 10 мкг/м<sup>3</sup> снижения концентрации РМ<sub>2,5</sub> в воздухе средняя продолжительность жизни в США в 1970–2000 гг. увеличивалась на 0,61 г. (с учетом демографических, социально-экономических и поведенческих факторов). По данным M. Morishita [104], снижение концентрации РМ<sub>2,5</sub> в воздухе в 1970–1990-х гг. привело к снижению на каждые 10 мкг/м<sup>3</sup> общей смертности на 27 % и сердечно-сосудистой смертности – на 31 %.

Реализация мероприятий по снижению загрязненности атмосферного воздуха может растягиваться на десятилетия, однако даже кратковременное снижение концентрации загрязнителей в воздухе (как продемонстрировано во время Олимпиады в Пекине) ведет к быстрому снижению маркеров воспаления, оксидативного стресса и тромбоза [105]. По данным US Environmental Protection Agency, мероприятия по очистке атмосферного воздуха предотвратили более 160 тысяч смертей и

130 тысяч случаев инфаркта миокарда в 2010 г. Отмечается, что в странах с менее качественным воздухом мероприятия по снижению концентрации загрязнителей будут иметь более выраженный эффект [23].

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

- Hadley M.B., Baumgartner J., Vedanthan R. Developing a Clinical Approach to Mitigating Risks of Air Pollution and Protecting Cardiovascular Health // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137, № 7. – P. 725–742. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030377
- Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Risk Factors Collaborators // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, № 10100. – P. 1345–1422. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8
- Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015 / A.J. Cohen, M. Brauer, R. Burnett, H.R. Anderson, J. Frostad, K. Estep, K. Balakrishnan, B. Brunekreef [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389, № 10082. – P. 1907–1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6
- Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 11th Edition / D.P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, D.L. Mann, G.F. Tomaselli. – Elsevier, 2018. – 2040 p.
- Cullen M.R. Invited commentary: the search for preventable causes of cardiovascular disease – whither work? // *Am. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 169, № 12. – P. 1422–1425. DOI: 10.1093/aje/kwp078
- Fang S.C., Cassidy A., Christiani D.C. A systematic review of occupational exposure to particulate matter and cardiovascular disease // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 1773–1806. DOI: 10.3390/ijerph7041773
- Particulate matter chemical component concentrations and sources in settings of household solid fuel use / M.H. Secrest, J.J. Schauer, E.M. Carter, J. Baumgartner // *Indoor Air*. – 2017. – Vol. 27, № 6. – P. 1052–1066. DOI: 10.1111/ina.12389
- Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease / D.E. Newby, P.M. Mannucci, G.S. Tell, A.A. Baccarelli, R.D. Brook, K. Donaldson, F. Forastiere, M. Franchini [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 83–93b. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu458
- Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association / R.D. Brook, S. Rajagopalan, C.A. Pope 3rd, J.R. Brook, A. Bhatnagar, A.V. Diez-Roux, F. Holguin, Y. Hong [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 21. – P. 2331–2378. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d8ec1
- Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part I – epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies / T. Munzel, M. Sorensen, T. Gori, F.P. Schmidt, X. Rao, J. Brook, L.C. Chen, R.D. Brook, S. Rajagopalan // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38, № 8. – P. 550–556. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw269
- Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part II – mechanistic insights / T. Munzel, M. Sorensen, T. Gori, F.P. Schmidt, X. Rao, J. Brook, L.C. Chen, R.D. Brook, S. Rajagopalan // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38, № 8. – P. 557–564. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw294
- Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE / G. Cesaroni, F. Forastiere, M. Stafoggia, Z.J. Andersen, C. Badaloni, R. Beelen, B. Caracciolo, U. de Faire [et al.] // *Project. Br. Med. J.* – 2014. – Vol. 348. – P. f7412. DOI: 10.1136/bmj.f7412
- Association of particulate air pollution with daily mortality: the China Air Pollution and Health Effects Study / R. Chen, H. Kan, B. Chen, W. Huang, Z. Bai, G. Song, G. Pan, CAPES Collaborative Group // *Am. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 175, № 11. – P. 1173–1181. DOI: 10.1093/aje/kwr425
- Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / H. Mustafic, P. Jabre, C. Caussin, M.H. Murad, S. Escolano, M. Tafflet, M.C. Perier, E. Marjion [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 2012. – Vol. 307, № 7. – P. 713–721. DOI: 10.1001/jama.2012.126
- An evidence-based appraisal of global association between air pollution and risk of stroke / W.S. Yang, X. Wang, Q. Deng, W.Y. Fan, W.Y. Wang // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 175, № 2. – P. 307–313. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.05.044
- Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from eleven European cohorts within the ESCAPE project / M. Stafoggia, G. Cesaroni, A. Peters, Z.J. Andersen, C. Badaloni, R. Beelen, B. Caracciolo, J. Cyrys [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2014. – Vol. 122, № 9. – P. 919–925. DOI: 10.1289/ehp.1307301
- Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women / K.A. Miller, D.S. Siscovick, L. Sheppard, K. Shepherd, J.H. Sullivan, G.L. Anderson, J.D. Kaufman // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, № 5. – P. 447–458. DOI: 10.1056/NEJMoa054409
- Long-term exposure to ambient air pollution and mortality due to cardiovascular disease and cerebrovascular disease in Shenyang, China / P. Zhang, G. Dong, B. Sun, L. Zhang, X. Chen, N. Ma, F. Yu, H. Guo // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 6. – P. e20827. DOI: 10.1371/journal.pone.0020827
- Effects of air pollutants on acute stroke mortality / Y.C. Hong, J.T. Lee, H. Kim, E.H. Ha, J. Schwartz, D.C. Christiani // *Environ. Health Perspect.* – 2002. – Vol. 110, № 2. – P. 187–191. DOI: 10.1289/ehp.02110187
- Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis / A.S.V. Shah, J.P. Langrish, H. Nair, D.A. McAllister, A.L. Hunter, K. Donaldson, D.E. Newby, N.L. Mills // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382, № 9897. – P. 1039–1048. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60898-3
- Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases / R.W. Atkinson, I.M. Carey, A.J. Kent, T.P. van Staa, H.R. Anderson, D.G. Cook // *Epidemiology*. – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 44–53. DOI: 10.1097/EDE.0b013e318276ccb8
- Kelly F., Fussell J.C. Role of oxidative stress in cardiovascular disease outcomes following exposure to ambient air pollution // *Free Radic. Biol. Med.* – 2017. – Vol. 110. – P. 345–367. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.019
- Cosselman K.E., Navas-Acien A., Kaufman J.D. Environmental factors in cardiovascular disease // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2015. – Vol. 12, № 11. – P. 627–642. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.152
- Aeroparticles, composition, and lung diseases / C.I. Falcon-Rodriguez, A.R. Osornio-Vargas, I. Sada-Ovalle, P. Segura-Medina // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 3. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00003
- Franklin B.A., Brook R., Pope C.A. 3rd. Air pollution and cardiovascular disease // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2015. – Vol. 40, № 5. – P. 207–238. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.01.003
- Altered nitric oxide bioavailability contributes to diesel exhaust inhalation-induced cardiovascular dysfunction in man / J.P. Langrish, J. Unosson, J. Bosson, S. Barath, A. Muala, S. Blackwell, S. Söderberg, J. Pourazar [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. e004309. DOI: 10.1161/JAHA.112.004309
- Plasma nitrite is an indicator of acute changes in ambient air pollutant concentrations / S.K. Gandhi, D.Q. Rich, P.A. Ohman-Strickland, H.M. Kipen, M. Gow // *Inhal. Toxicol.* – 2014. – Vol. 26, № 7. – P. 426–434. DOI: 10.3109/08958378.2014.913216
- Associations between ambient air pollution and blood markers of inflammation and coagulation/fibrinolysis in susceptible populations / R. Rückerl, R. Hampel, S. Breitner, J. Cyrys, U. Kraus, J. Carter, L. Dailey, R.B. Devlin [et al.] // *Environment international*. – 2014. – Vol. 70. – P. 32–49. DOI: 10.1016/j.envint.2014.05.013
- Gold D.R., Mittleman M.A. New insights into pollution and the cardiovascular system 2010 to 2012 // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, № 18. – P. 1903–1913. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.064337
- Air pollution and arterial hypertension. A new risk factor is in the air / E.J. Sanidas, P.D. Papadopoulos, H. Grassos, R. Velliou, M. Tsioufis, J. Barbetseas, V. Papademetriou // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2017. – Vol. 11, № 11. – P. 709–715. DOI: 10.1016/j.jash.2017.09.008

31. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash, R. Peto, R. Collins, Prospective Studies Collaboration // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360, № 9349. – P. 1903–1913. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8
32. Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program / P.K. Whelton, J. He, L.J. Appel, J.A. Cutler, S. Havas, T.A. Kotchen, E.J. Roccella, R. Stout [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2002. – Vol. 288, № 15. – P. 1882–1888. DOI: 10.1001/jama.288.15.1882
33. Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis / B.Y. Yang, Z. Qian, S.W. Howard, M.G. Vaughn, S.J. Fan, K.K. Liu, G.H. Dong // *Environ. Pollut.* – 2018. – Vol. 235. – P. 576–588. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.01.001
34. Lind L., Lind P.M. Can persistent organic pollutants and plastic-associated chemicals cause cardiovascular disease? // *Journal of internal medicine*. – 2012. – Vol. 271, № 6. – P. 537–553. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02536.x
35. Air pollution exposure and blood pressure: an updated review of the literature / P. Giorgini, P. Di Giosia, D. Grassi, M. Rubenire, R.D. Brook, C. Ferri // *Curr. Pharm. Des.* – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 28–51. DOI: 10.2174/1381612822666151109111712
36. Hypertension: a companion to Braunwald's Heart Disease. 3rd edition / Eds. by G.L. Bakris, M.J. Sorrentino. – Elsevier, 2017. – 520 p.
37. Effect of exposure to PM<sub>2.5</sub> on blood pressure: a systematic review and meta-analysis / R. Liang, B. Zhang, X. Zhao, Y. Ruan, H. Lian, Z. Fan // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, № 11. – P. 2130–2140. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000342
38. Particulate matter air pollution and ambient temperature: opposing effects on blood pressure in high-risk cardiac patients / P. Giorgini, M. Rubenire, R. Das, T. Gracik, L. Wang, M. Morishita, R.L. Bard, E.A. Jackson [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, № 10. – P. 2032–2038. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000663
39. Extreme air pollution conditions adversely affect blood pressure and insulin resistance: the air pollution and cardiometabolic disease study / R.D. Brook, Z. Sun, J.R. Brook, X. Zhao, Y. Ruan, J. Yan, B. Mukherjee, X. Rao [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67, № 1. – P. 77–85. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06237
40. Spatial association between ambient fine particulate matter and incident hypertension / H. Chen, R.T. Burnett, J.C. Kwong, P.J. Villeneuve, M.S. Goldberg, R.D. Brook, A. van Donkelaar, M. Jerrett [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, № 5. – P. 562–569. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003532
41. Brook R.D., Kousha T. Air pollution and emergency department visits for hypertension in Edmonton and Calgary, Canada: a case-crossover study // *Am. J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 28, № 9. – P. 1121–1126. DOI: 10.1093/ajh/hpu302
42. Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality / C.A. Pope 3rd, M.C. Turner, R.T. Burnett, M. Jerrett, S.M. Gapstur, W.R. Diver, D. Krewski, R.D. Brook // *Circ. Res.* – 2015. – Vol. 116, № 1. – P. 108–115. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305060
43. Air pollution and the microvasculature: a cross-sectional assessment of in vivo retinal images in the population-based multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) / S.D. Adar, R. Klein, B.E. Klein, A.A. Szpiro, M.F. Cotch, T.Y. Wong, M.S. O'Neill, S. Shrager [et al.] // *PLoS Med.* – 2010. – Vol. 7, № 11. – P. e1000372. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000372
44. Retinal microvascular responses to short-term changes in particulate air pollution in healthy adults / T. Louwies, L.I. Panis, M. Kicinski, P. De Boever, T.S. Nawrot // *Environ. Health Perspect.* – 2013. – Vol. 121, № 9. – P. 1011–1016. DOI: 10.1289/ehp.1205721
45. Relation of long-term exposure to air pollution to brachial artery flow-mediated dilation and reactive hyperemia / E.H. Wilker, P.L. Ljungman, M.B. Rice, I. Kloog, J. Schwartz, D.R. Gold, P. Koutrakis, J.A. Vita [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113, № 12. – P. 2057–2063. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.03.048
46. Vascular responses to long- and short-term exposure to fine particulate matter: MESA Air (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution) / R.M. Krishnan, S.D. Adar, A.A. Szpiro, N.W. Jorgensen, V.C. Van Hee, R.G. Barr, M.S. O'Neill, D.M. Herrington [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, № 21. – P. 2158–2166. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.973
47. T-wave alternans, air pollution and traffic in high-risk subjects / A. Zanobetti, P.H. Stone, F.E. Speizer, J.D. Schwartz, B.A. Coull, H.H. Suh, B.D. Nearing, M.A. Mittleman [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104, № 5. – P. 665–670. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.04.046
48. Metal composition of fine particulate air pollution and acute changes in cardiorespiratory physiology / S. Cakmak, R. Dales, L.M. Kauri, M. Mahmud, K. Van Ryswyk, J. Vanos, L. Liu, P. Kumaranthasan [et al.] // *Environ. Pollut.* – 2014. – Vol. 189. – P. 208–214. DOI: 10.1016/j.envpol.2014.03.004
49. Oxidative stress and systemic inflammation as modifiers of cardiac autonomic responses to particulate air pollution / M.-S. Lee, K.-D. Eum, S.C. Fang, E.G. Rodrigues, G.A. Modest, D.C. Christiani // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 176, № 1. – P. 166–170. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.07.012
50. Particulate air pollution, metabolic syndrome, and heart rate variability: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) / S.K. Park, A.H. Auchincloss, M.S. O'Neill, R. Prineas, J.C. Correa, J. Keeler, R.G. Barr, J.D. Kaufman, A.V. Diez Roux // *Environ. Health Perspect.* – 2010. – Vol. 118, № 10. – P. 1406–1411. DOI: 10.1289/ehp.0901778
51. Air pollution and activation of implantable cardioverter defibrillators in London / H.R. Anderson, B. Armstrong, S. Hajat, R. Harrison, V. Monk, J. Poloniecki, A. Timmis, P. Wilkinson // *Epidemiology*. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 405–413. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181d61600
52. Controlled exposures to air pollutants and risk of cardiac arrhythmia / J.P. Langrish, S.J. Watts, A.J. Hunter, A.S.V. Shah, J.A. Bosson, J. Unosson, S. Barath, M. Lundback [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2014. – Vol. 122, № 7. – P. 747–753. DOI: 10.1289/ehp.1307337
53. An epidemiological appraisal of the association between heart rate variability and particulate air pollution: a meta-analysis / N. Pieters, M. Plusquin, B. Cox, M. Kicinski, J. Vanronsveld, T.S. Nawrot // *Heart*. – 2012. – Vol. 98, № 15. – P. 1127–1135. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301505
54. Acute adverse effects of fine particulate air pollution on ventricular repolarization / D. Liao, M.L. Shaffer, S. Rodriguez-Colon, F. He, X. Li, D.L. Wolbrette, J. Yanosky, W.E. Cascio // *Environ. Health Perspect.* – 2010. – Vol. 118, № 7. – P. 1010–1015. DOI: 10.1289/ehp.0901648
55. The effect of air pollution on spatial dispersion of myocardial repolarization in healthy human volunteers / G. Sivagangabalan, D. Spears, S. Masse, B. Urch, R.D. Brook, F. Silverman, D.R. Gold, K.Z. Lukic [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 198–206. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.625
56. Burnt sugarcane harvesting – cardiovascular effects on a group of healthy workers, Brazil / C.M. Barbosa, M. Terra-Filho, A.L. de Albuquerque, D. Di Giorgi, C. Grupi, C.E. Negrão, M.U. Pinto Brandão Rondon, D.G. Martinez [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. e46142. DOI: 10.1371/journal.pone.0046142
57. Long-term exposure to black carbon and carotid intima-media thickness: the normative aging study / E.H. Wilker, M.A. Mittleman, B.A. Coull, A. Gryparis, M.L. Bots, J. Schwartz, D. Sparrow // *Environ. Health Perspect.* – 2013. – Vol. 121, № 9. – P. 1061–1067. DOI: 10.1289/ehp.1104845
58. Fine particulate air pollution and the progression of carotid intima-media thickness: a prospective cohort study from the multi-ethnic study of atherosclerosis and air pollution / S.D. Adar, L. Sheppard, S. Vedal, J.F. Polak, P.D. Sampson, A.V. Diez Roux, M.M. Budoff, D.R. Jacobs Jr. [et al.] // *PLoS Med.* – 2013. – Vol. 10, № 4. – P. e1001430. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001430
59. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles / N. Kunzli, M. Jerrett, W.J. Mack, B. Beckerman, L. La Bree, F. Gilliland, D. Thomas, J. Peters, H.N. Hodis // *Environ. Health Perspect.* – 2005. – Vol. 113, № 2. – P. 201–206. DOI: 10.1289/ehp.7523
60. Urban particulate matter air pollution is associated with subclinical atherosclerosis: results from the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study / M. Bauer, S. Moebus, S. Mohlenkamp, N. Dragano, M. Nonnemacher, M. Fuchsluger, C. Kessler, H. Jakobs [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, № 22. – P. 1803–1808. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.065
61. Rajagopalan S., Brook R.D. Air pollution and type 2 diabetes: mechanistic insights // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, № 12. – P. 3037–3045. DOI: 10.2337/db12-0190
62. Brook R.D., Newby D.E., Rajagopalan S. Pollution and Cardiometabolic Disease: An Update and Call for Clinical Trials // *Am. J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 1–10. DOI: 10.1093/ajh/hpx109
63. Risk of incident diabetes in relation to long-term exposure to fine particulate matter in Ontario, Canada / H. Chen, R.T. Burnett, J.C. Kwong, P.J. Villeneuve, M.S. Goldberg, R.D. Brook, A. van Donkelaar, M. Jerrett [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2013. – Vol. 121, № 7. – P. 804–810. DOI: 10.1289/ehp.1205958
64. Associations between long-term exposure to ambient particulate air pollution and type 2 diabetes prevalence, blood glucose and glycosylated hemoglobin levels in China / C. Liu, C. Yang, Y. Zhao, Z. Ma, J. Bi, Y. Liu, X. Meng, Y. Wan [et al.] // *Environ. Int.* – 2016. – Vol. 92–93. – P. 416–421. DOI: 10.1016/j.envint.2016.03.028
65. Reduced metabolic insulin sensitivity following sub-acute exposures to low levels of ambient fine particulate matter air pollution / R.D. Brook, X. Xu, L.R. Bard, J.T. Dvonch, M. Morishita, N. Kaciroti, Q. Sun, J. Harkema, S. Rajagopalan // *Sci. Total Environ.* – 2013. – Vol. 448. – P. 66–71. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.07.034
66. Long-term exposure to ambient fine particulate matter and incidence of diabetes in China: A cohort study / F. Liang, X. Yang, F. Liu, J. Li, Q. Xiao, J. Chen, X. Liu, J. Cao [et al.] // *Environment International*. – 2019. – Vol. 126. – P. 568–575. DOI: 10.1016/j.envint.2019.02.069
67. Long-term exposure to ambient fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and incident type 2 diabetes: a longitudinal cohort study / X.Q. Lao, Q. Guo, L. Chang, Y. Bo, Z. Zhang, Y.C. Chuang, W.K. Jiang, C. Lin [et al.] // *Diabetologia*. – 2019. – Vol. 62, № 5. – P. 759–769. DOI: 10.1007/s00125-019-4825-1
68. Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: systematic review and meta-analysis / I.C. Eze, L.G. Hemkens, H.C. Bucher, B. Hofmann, C. Schindler, N. Kunzli, T. Schikowski, N.M. Probst-Hensch // *Environ. Health Perspect.* – 2015. – Vol. 123, № 5. – P. 381–389. DOI: 10.1289/ehp.1307823
69. Ambient air pollution: an emerging risk factor for diabetes mellitus / X. Rao, J. Montresor-Lopez, R. Puett, S. Rajagopalan, R.D. Brook // *Curr. Diab. Rep.* – 2015. – Vol. 15, № 6. – P. 603. DOI: 10.1007/s11892-015-0603-8

70. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 7. – P. 1793–1801. DOI: 10.1172/JCI29069
71. Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity / Q. Sun, P. Yue, J.A. Deuliusi, C.N. Lu-meng, T. Kampfrath, M.B. Mikolaj, Y. Cai, M.C. Ostrowski [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, № 4. – P. 538–546. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799015
72. Simon S.A., Liedtke W. How irritating: the role of TRPA1 in sensing cigarette smoke and aerogenic oxidants in the airways // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, № 7. – P. 2383–2386. DOI: 10.1172/JCI36111
73. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans / A.D. Baron, H.O. Steinber, H. Chaker, R. Leaming, A. Johnson, G. Brechtel // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96, № 2. – P. 786–792. DOI: 10.1172/JCI118124
74. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M.V. Kokoeva, K. Inouye, I. Tzamei, H. Yin, J.S. Flier // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 11. – P. 3015–3025. DOI: 10.1172/JCI28898
75. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance / B. Vandanmagsar, Y.H. Youm, A. Ravussin, J.E. Galgani, K. Stadler, R.L. Mynatt, E. Ravussin, J.M. Stephens, V.D. Dixit // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 179–188. DOI: 10.1038/nm.2279
76. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury / Y. Imai, K. Kuba, G.G. Neely, R. Yaghubian-Malhami, T. Perkmann, G. van Loo, M. Ermolaeva, R. Veldhuizen [et al.] // *Cell.* – 2008. – Vol. 133, № 2. – P. 235–249. DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.043
77. Chronic fine particulate matter exposure induces systemic vascular dysfunction via NADPH oxidase and TLR4 pathways / T. Kampfrath, A. Maiseyeu, Z. Ying, Z. Shah, J.A. Deuliusi, X. Xu, N. Kherada, R.D. Brook [et al.] // *Circ. Res.* – 2011. – Vol. 108, № 6. – P. 716–726. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.237560
78. Pulmonary T cell activation in response to chronic particulate air pollution / J.A. Deuliusi, T. Kampfrath, J. Zhong, S. Oghumu, A. Maiseyeu, L.C. Chen, Q. Sun, A.R. Satskar, S. Rajagopalan // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2012. – Vol. 302, № 4. – P. L399–409. DOI: 10.1152/ajplung.00261.2011
79. Does the effect of PM<sub>10</sub> on mortality depend on PM nickel and vanadium content? A reanalysis of the NMMAPS data / F. Dominici, R.D. Peng, K. Ebisu, S.L. Zeger, J.M. Samet, M.L. Bell // *Environ. Health Perspect.* – 2007. – Vol. 115, № 12. – P. 1701–1703. DOI: 10.1289/ehp.10737
80. Dioxin causes a sustained oxidative stress response in the mouse / H.G. Shertzer, D.W. Nebert, A. Puga, M. Ary, D. Sonntag, K. Dixon, L.J. Robinson, E. Cianciolo, T.P. Dalton // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – Vol. 253, № 1. – P. 44–48. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9753
81. Role of the aromatic hydrocarbon receptor and [Ah] gene battery in the oxidative stress response, cell cycle control, and apoptosis / D.W. Nebert, A.L. Roe, M.Z. Dieter, W.A. Solis, Y. Yang, T.P. Dalton // *Biochem. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 59, № 1. – P. 65–85. DOI: 10.1016/s0006-2952(99)00310-x
82. Desvergne B., Feige J.N., Casals-Casas C. PPAR-mediated activity of phthalates: a link to the obesity epidemic? // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2009. – Vol. 304, № 1–2. – P. 43–48. DOI: 10.1016/j.mce.2009.02.017
83. Increased risk of diabetes and polychlorinated biphenyls and dioxins: a 24-year follow-up study of the Yucheng cohort / S.L. Wang, P.C. Tsai, C.Y. Yang, Y.L. Guo // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31, № 8. – P. 1574–1579. DOI: 10.2337/dc07-2449
84. Sergeev A.V., Carpenter D.O. Hospitalization rates for coronary heart disease in relation to residence near areas contaminated with persistent organic pollutants and other pollutants // *Environ. Health Perspect.* – 2005. – Vol. 113, № 6. – P. 756–761. DOI: 10.1289/ehp.7595
85. Association of a polychlorinated dibenzo-p-dioxin, a polychlorinated biphenyl, and DDT with diabetes in the 1999–2002 National Health and Nutrition Examination Survey / C.J. Everett, L.L. Frithsen, V.A. Diaz, R.J. Koopman, W.M. Simpson Jr., A.G. Mainous 3rd. // *Environ. Res.* – 2007. – Vol. 103, № 3. – P. 413–418. DOI: 10.1016/j.envres.2006.11.002
86. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of newly diagnosed hypertension: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002 / M.H. Ha, D.H. Lee, H.K. Son, S.K. Park, D.R. Jacobs Jr. // *J. Hum. Hypertens.* – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 274–286. DOI: 10.1038/jhh.2008.124
87. Prevalence of metabolic syndrome associated with body burden levels of dioxin and related compounds among Japan's general population / H. Uemura, K. Arisawa, M. Hiyoshi, A. Kitayama, H. Takami, F. Sawachika, S. Dakeshita, K. Nii [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2009. – Vol. 117, № 4. – P. 568–573. DOI: 10.1289/ehp.0800012
88. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002 / D.H. Lee, I.K. Lee, M. Porta, M. Steffes, D.R. Jacobs Jr. // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50, № 9. – P. 1841–1851. DOI: 10.1007/s00125-007-0755-4
89. Relationship between serum concentrations of organochlorine pesticides and metabolic syndrome among non-diabetic adults / S.K. Park, H.K. Son, S.K. Lee, J.H. Kang, Y.S. Chang, D.R. Jacobs, D.H. Lee // *J. Prev. Med. Public Health.* – 2010. – Vol. 43, № 1. – P. 1–8. DOI: 10.3961/jpmph.2010.43.1.1
90. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002 / D.H. Lee, I.K. Lee, S.H. Jin, M. Steffes, D.R. Jacobs Jr. // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30, № 3. – P. 622–628. DOI: 10.2337/dc06-2190
91. Circulating levels of persistent organic pollutants associate in divergent ways to fat mass measured by DXA in humans / M. Ronn, L. Lind, B. van Bavel, S. Salihovic, K. Michaelsson, P.M. Lind // *Chemosphere.* – 2011. – Vol. 85, № 3. – P. 335–343. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2011.06.095
92. Pharmacokinetic variability and modern epidemiology – the example of dichlorodiphenyltrichloroethane, body mass index, and birth cohort / M.S. Wolff, H.A. Anderson, J.A. Britton, N. Rothman // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2007. – Vol. 16, № 10. – P. 1925–1930. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0394
93. Endocrine disruptors and obesity: an examination of selected persistent organic pollutants in the NHANES 1999–2002 data / M.A. Elobeid, M.A. Padilla, D.W. Brock, D.M. Ruden, D.B. Allison // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2010. – Vol. 7, № 7. – P. 2988–3005. DOI: 10.3390/ijerph7072988
94. Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: a nested case-control study / D.H. Lee, M.W. Steffes, A. Sjobin, R.S. Jones, L.L. Needham, D.R. Jacobs Jr. // *Environ. Health Perspect.* – 2010. – Vol. 118, № 9. – P. 1235–1242. DOI: 10.1289/ehp.0901480
95. Polybrominated biphenyls, polychlorinated biphenyls, body weight, and incidence of adult-onset diabetes mellitus / O. Vasiliu, L. Cameron, J. Gardiner, P. Deguire, W. Karmaus // *Epidemiology.* – 2006. – Vol. 17, № 4. – P. 352–359. DOI: 10.1097/01.ede.0000220553.84350.c5
96. Lind P.M., Lind L. Circulating levels of bisphenol A and phthalates are related to carotid atherosclerosis in the elderly // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 218, № 1. – P. 207–213. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.001
97. Exposure to dioxin and nonneoplastic mortality in the expanded IARC international cohort study of phenoxyherbicide and chlorophenol production workers and sprayers / J. Vena, P. Boffetta, H. Becher, T. Benn, H.B. Bueno-de-Mesquita, D. Coggon, D. Colin, D. Flesch-Jansy [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 1998. – Vol. 106, Suppl. 2 (Suppl. 2). – P. 645–653. DOI: 10.1289/ehp.98106645
98. Hazardous waste sites and stroke in New York State / I. Shcherbatykh, X. Huang, L. Lessner, D.O. Carpenter // *Environ. Health.* – 2005. – Vol. 4. – P. 18. DOI: 10.1186/1476-069X-4-18
99. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06 / D. Melzer, N.E. Rice, C. Lewis, W.E. Henley, T.S. Galloway // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. e8673. DOI: 10.1371/journal.pone.00808673
100. A randomized double-blind crossover study of indoor air filtration and acute changes in cardiorespiratory health in a First Nations community / S. Weichenthal, G. Mallach, R. Kulka, A. Black, A. Wheeler, H. You, M. St-Jean, R. Kwiatkowski, D. Sharp // *Indoor Air.* – 2013. – Vol. 23, № 3. – P. 175–184. DOI: 10.1111/ina.12019
101. An air filter intervention study of endothelial function among healthy adults in a woodsmoke-impacted community / R.W. Allen, C. Carlsten, B. Karlen, S. Leckie, S. van Eeden, S. Vedal, I. Wong, M. Brauer // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183, № 9. – P. 1222–1230. DOI: 10.1164/rccm.201010-1572OC
102. Beneficial cardiovascular effects of reducing exposure to particulate air pollution with a simple facemask / J.P. Langrish, N.L. Mills, J.K. Chan, D.L. Leseman, R.J. Aitken, P.H. Fokkens, F.R. Cassee, J. Li [et al.] // *Part. Fibre Toxicol.* – 2009. – Vol. 6. – P. 8. DOI: 10.1186/1743-8977-6-8
103. Pope C.A. 3rd., Ezzati M., Dockery D.W. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, № 4. – P. 376–386. DOI: 10.1056/NEJMsa0805646
104. Morishita M., Thompsom K.C., Brook R.D. Understanding air pollution and cardiovascular diseases: is it preventable? // *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* – 2015. – Vol. 9, № 6. – P. 30. DOI: 10.1007/s12170-015-0458-1
105. Inflammatory and oxidative stress responses of healthy young adults to changes in air quality during the Beijing Olympics / W. Huang, G. Wang, S.-E. Lu, H. Kipen, Y. Wang, M. Hu, W. Lin, D. Rich [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186, № 11. – P. 1150–1159. DOI: 10.1164/rccm.201205-0850OC

*Носов А.Е., Байдина А.С., Устинова О.Ю. Аэрополлютанты как факторы риска развития кардиометаболической патологии: аналитический обзор // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 4. – С. 181–194. DOI: 10.21668/health.risk2021.4.20*

UDC 614.7 - 616.1

DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.20.eng

Read  
online

Review

## AEROGENIC POLLUTANTS AS RISK FACTORS CAUSING DEVELOPMENT OF CARDIO-METABOLIC PATHOLOGY (REVIEW)

**A.E. Nosov<sup>1</sup>, A.S. Baydina<sup>1</sup>, O.Yu. Ustinova<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation<sup>2</sup>Perm State National Research University, 15 Bukireva Str., Perm, 614990, Russian Federation

*Ambient air pollution causes approximately 3.3 million untimely deaths annually (2.1 deaths due to ischemic heart disease and 1.1 million deaths due to stroke). Mortality caused by ambient air pollution is higher than mortality due to such traditional risk factors as smoking, obesity, and elevated dextrose contents in blood. Relative risk of mortality amounts to 1.26 (95 % CI 1.08–1.47) in cities with the highest air pollution against those where air pollution is the lowest. Occupational exposure to various chemical air pollutants can cause more than 1 million untimely deaths all over the world but its contribution to prevalence of cardiovascular diseases has not been determined sufficiently. Aero-genic pollutants are quite variable in their chemical structure and include both particulate matter (PM for short) and gaseous matter. The American Heart Association and the European Society of Cardiology consider PM<sub>2.5</sub> to be a risk factor causing cardiovascular diseases. This analytical review presents data on effects produced by aero-genic pollutants on development of cardio-metabolic pathology and population mortality due to vascular and metabolic diseases (arterial hypertension, atherosclerosis and ischemic heart disease, heart rhythm disturbances, and type 2 diabetes mellitus). There are also data on mechanisms of pathogenetic influence exerted by aero-genic pollutants on development of such diseases including generation of anti-inflammatory and oxidative mediators and their release into blood flow; developing imbalance in the autonomic nervous system with prevailing activity of the sympathetic nervous system and disrupted heart rate variability; direct introduction of aero-genic pollutants from the lungs into blood flow with developing direct toxic effects. We have also analyzed literature data on protective effects produced by reduction in ambient air pollution on prevalence of cardiovascular pathology.*

**Key words:** aero-genic pollutants, airborne particulate matter, persistent organic pollutants, cardiovascular pathology.

### References

1. Hadley M.B., Baumgartner J., Vedanthan R. Developing a Clinical Approach to Mitigating Risks of Air Pollution and Protecting Cardiovascular Health *Circulation*, 2018, vol. 137, no. 7, pp. 725–742. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030377
2. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2017, vol. 390, no. 10100, pp. 1345–1422. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 32366-8
3. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R., Anderson H.R., Frostad J., Estep K., Balakrishnan K., Brunekreef B. [et al.]. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*, 2017, vol. 389, no. 10082, pp. 1907–1918. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 30505-6
4. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Mann D.L., Tomaselli G.F. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 11th Edition. Elsevier, 2018, 2040 p.
5. Cullen M.R. Invited commentary: the search for preventable causes of cardiovascular disease – whither work? *Am. J. Epidemiol.*, 2009, vol. 169, no. 12, pp. 1422–1425. DOI: 10.1093/aje/kwp078
6. Fang S.C., Cassidy A., Christiani D.C. A systematic review of occupational exposure to particulate matter and cardiovascular disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2010, vol. 7, no. 4, pp. 1773–1806. DOI: 10.3390/ijerph7041773
7. Secrest M.H., Schauer J.J., Carter E.M., Baumgartner J. Particulate matter chemical component concentrations and sources in settings of household solid fuel use. *Indoor Air*, 2017, vol. 27, no. 6, pp. 1052–1066. DOI: 10.1111/ina.12389
8. Newby D.E., Mannucci P.M., Tell G.S., Baccarelli A.A., Brook R.D., Donaldson K., Forastiere F., Franchini M. [et al.]. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.*, 2015, vol. 36, no. 2, pp. 83–93b. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu458
9. Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A. 3rd, Brook J.R., Bhatnagar A., Diez-Roux A.V., Holguin F., Hong Y. [et al.]. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2010, vol. 121, no. 21, pp. 2331–2378. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d8bece1

© Nosov A.E., Baydina A.S., Ustinova O.Yu., 2021

**Alexander E. Nosov** – Candidate of Medical Sciences, Head of In-patient Clinic (Therapeutic Work-related Pathology Department) (e-mail: nosov@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 219-87-36; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0539-569X>).

**Anastasia S. Baydina** – Candidate of Medical Sciences, cardiologist at the Consulting and Polyclinic Department (e-mail: anastasia\_baidina@mail.ru; tel.: +7 (342) 219-87-36; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3131-5868>).

**Olga Yu. Ustinova** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Human Ecology and Life Safety Department (e-mail: ustinova@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-25-34; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

10. Munzel T., Sorensen M., Gori T., Schmidt F.P., Rao X., Brook J., Chen L.C., Brook R.D., Rajagopalan S. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part I – epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies. *Eur. Heart J.*, 2017, vol. 38, no. 8, pp. 550–556. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw269
11. Munzel T., Sorensen M., Gori T., Schmidt F.P., Rao X., Brook J., Chen L.C., Brook R.D., Rajagopalan S. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part II – mechanistic insights. *Eur. Heart J.*, 2017, vol. 38, no. 8, pp. 557–564. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw294
12. Cesaroni G., Forastiere F., Stafoggia M., Andersen Z.J., Badaloni C., Beelen R., Caracciolo B., de Faire U. [et al.]. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE. *Project. Br. Med. J.*, 2014, vol. 348, pp. f7412. DOI: 10.1136/bmj.f7412
13. Chen R., Kan H., Chen B., Huang W., Bai Z., Song G., Pan G., CAPES Collaborative Group. Association of particulate air pollution with daily mortality: the China Air Pollution and Health Effects Study. *Am. J. Epidemiol.*, 2012, vol. 175, no. 11, pp. 1173–1181. DOI: 10.1093/aje/kwr425
14. Mustafic H., Jabre P., Caussin C., Murad M.H., Escolano S., Tafflet M., Perier M.C., Marijon E. [et al.]. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Med. Assoc.*, 2012, vol. 307, no. 7, pp. 713–721. DOI: 10.1001/jama.2012.126
15. Yang W.S., Wang X., Deng Q., Fan W.Y., Wang W.Y. An evidence-based appraisal of global association between air pollution and risk of stroke. *Int. J. Cardiol.*, 2014, vol. 175, no. 2, pp. 307–313. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.05.044
16. Stafoggia M., Cesaroni G., Peters A., Andersen Z.J., Badaloni C., Beelen R., Caracciolo B., Cyrys J. [et al.]. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from eleven European cohorts within the ESCAPE project. *Environ. Health Perspect.*, 2014, vol. 122, no. 9, pp. 919–925. DOI: 10.1289/ehp.1307301
17. Miller K.A., Siscovick D.S., Sheppard L., Shepherd K., Sullivan J.H., Anderson G.L., Kaufman J.D. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N. Engl. J. Med.*, 2007, vol. 356, no. 5, pp. 447–458. DOI: 10.1056/NEJMoa054409
18. Zhang P., Dong G., Sun B., Zhang L., Chen X., Ma N., Yu F., Guo H. Long-term exposure to ambient air pollution and mortality due to cardiovascular disease and cerebrovascular disease in Shenyang, China. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 6, pp. e20827. DOI: 10.1371/journal.pone.0020827
19. Hong Y.C., Lee J.T., Kim H., Ha E.H., Schwartz J., Christiani D.C. Effects of air pollutants on acute stroke mortality. *Environ. Health Perspect.*, 2002, vol. 110, no. 2, pp. 187–191. DOI: 10.1289/ehp.02110187
20. Shah A.S.V., Langrish J.P., Nair H., McAllister D.A., Hunter A.L., Donaldson K., Newby D.E., Mills N.L. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2013, vol. 382, no. 9897, pp. 1039–1048. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60898-3
21. Atkinson R.W., Carey I.M., Kent A.J., van Staa T.P., Anderson H.R., Cook D.G. Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases. *Epidemiology*, 2013, vol. 24, no. 1, pp. 44–53. DOI: 10.1097/EDE.0b013e318276ccb8
22. Kelly F., Fussell J.C. Role of oxidative stress in cardiovascular disease outcomes following exposure to ambient air pollution. *Free Radic. Biol. Med.*, 2017, vol. 110, pp. 345–367. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.019
23. Cosselman K.E., Navas-Acien A., Kaufman J.D. Environmental factors in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2015, vol. 12, no. 11, pp. 627–642. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.152
24. Falcon-Rodriguez C.I., Osornio-Vargas A.R., Sada-Ovalle I., Segura-Medina P. Aeroparticles, composition, and lung diseases. *Front. Immunol.*, 2016, vol. 7, pp. 3. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00003
25. Franklin B.A., Brook R., Pope C.A. 3rd. Air pollution and cardiovascular disease. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2015, vol. 40, no. 5, pp. 207–238. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.01.003
26. Langrish J.P., Onoson J., Bosson J., Barath S., Muala A., Blackwell S., Söderberg S., Pourazar J. [et al.]. Altered nitric oxide bioavailability contributes to diesel exhaust inhalation-induced cardiovascular dysfunction in man. *J. Am. Heart Assoc.*, 2013, vol. 2, no. 1, pp. e004309. DOI: 10.1161/JAHA.112.004309
27. Gandhi S.K., Rich D.Q., Ohman-Strickland P.A., Kipen H.M., Gow M. Plasma nitrite is an indicator of acute changes in ambient air pollutant concentrations. *Inhal. Toxicol.*, 2014, vol. 26, no. 7, pp. 426–434. DOI: 10.3109/08958378.2014.913216
28. Rückel R., Hampel R., Breiter S., Cyrys J., Kraus U., Carter J., Dailey L., Devlin R.B. [et al.]. Associations between ambient air pollution and blood markers of inflammation and coagulation/fibrinolysis in susceptible populations. *Environment international*, 2014, vol. 70, pp. 32–49. DOI: 10.1016/j.envint.2014.05.013
29. Gold D.R., Mittleman M.A. New insights into pollution and the cardiovascular system 2010 to 2012. *Circulation*, 2013, vol. 127, no. 18, pp. 1903–1913. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.064337
30. Sanidas E.J., Papadopoulos P.D., Grassos H., Velliou R., Tsioufis M., Barbeteas J., Papademetriou V. Air pollution and arterial hypertension. A new risk factor is in the air. *J. Am. Soc. Hypertens.*, 2017, vol. 11, no. 11, pp. 709–715. DOI: 10.1016/j.jash.2017.09.008
31. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R., Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002, vol. 360, no. 9349, pp. 1903–1913. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8
32. Whelton P.K., He J., Appel L.J., Cutler J.A., Havas S., Kotchen T.A., Roccella E.J., Stout R. [et al.]. Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *Journal of the American Medical Association*, 2002, vol. 288, no. 15, pp. 1882–1888. DOI: 10.1001/jama.288.15.1882
33. Yang B.Y., Qian Z., Howard S.W., Vaughn M.G., Fan S.J., Liu K.K., Dong G.H. Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Pollut.*, 2018, vol. 235, pp. 576–588. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.01.001
34. Lind L., Lind P.M. Can persistent organic pollutants and plastic-associated chemicals cause cardiovascular disease? *Journal of internal medicine*, 2012, vol. 271, no. 6, pp. 537–553. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02536.x
35. Giorgini P., Di Giosia P., Grassi D., Rubenire M., Brook R.D., Ferri C. Air pollution exposure and blood pressure: an updated review of the literature. *Curr. Pharm. Des.*, 2015, vol. 22, no. 1, pp. 28–51. DOI: 10.2174/1381612822666151109111712
36. Hypertension: a companion to Braunwald's Heart Disease. 3rd edition. In: G.L. Bakris, M.J. Sorrentino eds. Elsevier, 2017, 520 p.
37. Liang R., Zhang B., Zhao X., Ruan Y., Lian H., Fan Z. Effect of exposure to PM<sub>2.5</sub> on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.*, 2014, vol. 32, no. 11, pp. 2130–2140. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000342
38. Giorgini P., Rubenire M., Das R., Gracik T., Wang L., Morishita M., Bard R.L., Jackson E.A. [et al.]. Particulate matter air pollution and ambient temperature: opposing effects on blood pressure in high-risk cardiac patients. *J. Hypertens.*, 2015, vol. 33, no. 10, pp. 2032–2038. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000663
39. Brook R.D., Sun Z., Brook J.R., Zhao X., Ruan Y., Yan J., Mukherjee B., Rao X. [et al.]. Extreme air pollution conditions adversely affect blood pressure and insulin resistance: the air pollution and cardiometabolic disease study. *Hypertension*, 2016, vol. 67, no. 1, pp. 77–85. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06237
40. Chen H., Burnett R.T., Kwong J.C., Villeneuve P.J., Goldberg M.S., Brook R.D., van Donkelaar A., Jerrett M. [et al.]. Spatial association between ambient fine particulate matter and incident hypertension. *Circulation*, 2014, vol. 129, no. 5, pp. 562–569. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003532
41. Brook R.D., Koussa T. Air pollution and emergency department visits for hypertension in Edmonton and Calgary, Canada: a case-crossover study. *Am. J. Hypertens.*, 2015, vol. 28, no. 9, pp. 1121–1126. DOI: 10.1093/ajh/hpu302
42. Pope C.A. 3rd., Turner M.C., Burnett R.T., Jerrett M., Gapstur S.M., Diver W.R., Krewski D., Brook R.D. Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality. *Circ. Res.*, 2015, vol. 116, no. 1, pp. 108–115. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305060
43. Adar S.D., Klein R., Klein B.E., Szpiro A.A., Cotch M.F., Wong T.Y., O'Neill M.S., Shrager S. [et al.]. Air pollution and the microvasculature: a cross-sectional assessment of in vivo retinal images in the population-based multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *PLoS Med.*, 2010, vol. 7, no. 11, pp. e1000372. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000372
44. Louwies T., Panis L.L., Kicinski M., De Boever P., Nawrot T.S. Retinal microvascular responses to short-term changes in particulate air pollution in healthy adults. *Environ. Health Perspect.*, 2013, vol. 121, no. 9, pp. 1011–1016. DOI: 10.1289/ehp.1205721
45. Wilker E.H., Ljungman P.L., Rice M.B., Kloog I., Schwartz J., Gold D.R., Koutrakis P., Vita J.A. [et al.]. Relation of long-term exposure to air pollution to brachial artery flow-mediated dilation and reactive hyperemia. *Am. J. Cardiol.*, 2014, vol. 113, no. 12, pp. 2057–2063. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.03.048
46. Krishnan R.M., Adar S.D., Szpiro A.A., Jorgensen N.W., Van Hee V.C., Barr R.G., O'Neill M.S., Herrington D.M. [et al.]. Vascular responses to long- and short-term exposure to fine particulate matter: MESA Air (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, vol. 60, no. 21, pp. 2158–2166. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.973
47. Zanobetti A., Stone P.H., Speizer F.E., Schwartz J.D., Coull B.A., Suh H.H., Nearing B.D., Mittleman M.A. [et al.]. T-wave alternans, air pollution and traffic in high-risk subjects. *Am. J. Cardiol.*, 2009, vol. 104, no. 5, pp. 665–670. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.04.046

48. Cakmak S., Dales R., Kauri L.M., Mahmud M., Van Ryswyk K., Vanos J., Liu L., Kumarathasan P. [et al.]. Metal composition of fine particulate air pollution and acute changes in cardiorespiratory physiology. *Environ. Pollut.*, 2014, vol. 189, pp. 208–214. DOI: 10.1016/j.envpol.2014.03.004
49. Lee M.-S., Eum K.-D., Fang S.C., Rodrigues E.G., Modest G.A., Christiani D.C. Oxidative stress and systemic inflammation as modifiers of cardiac autonomic responses to particulate air pollution. *Int. J. Cardiol.*, 2014, vol. 176, no. 1, pp. 166–170. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.07.012
50. Park S.K., Auchincloss A.H., O'Neill M.S., Prineas R., Correa J.C., Keeler J., Barr R.G., Kaufman J.D., Diez Roux A.V. Particulate air pollution, metabolic syndrome, and heart rate variability: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Environ. Health Perspect.*, 2010, vol. 118, no. 10, pp. 1406–1411. DOI: 10.1289/ehp.0901778
51. Anderson H.R., Armstrong B., Hajat S., Harrison R., Monk V., Poloniecki J., Timmis A., Wilkinson P. Air pollution and activation of implantable cardioverter defibrillators in London. *Epidemiology*, 2010, vol. 21, no. 3, pp. 405–413. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181d61600
52. Langrish J.P., Watts S.J., Hunter A.J., Shah A.S.V., Bosson J.A., Unosson J., Barath S., Lundbäck M. [et al.]. Controlled exposures to air pollutants and risk of cardiac arrhythmia. *Environ. Health Perspect.*, 2014, vol. 122, no. 7, pp. 747–753. DOI: 10.1289/ehp.1307337
53. Pieters N., Plusquin M., Cox B., Kicinski M., Vanronsveld J., Nawrot T.S. An epidemiological appraisal of the association between heart rate variability and particulate air pollution: a meta-analysis. *Heart*, 2012, vol. 98, no. 15, pp. 1127–1135. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301505
54. Liao D., Shaffer M.L., Rodriguez-Colon S., He F., Li X., Wolbrette D.L., Yanosky J., Cascio W.E. Acute adverse effects of fine particulate air pollution on ventricular repolarization. *Environ. Health Perspect.*, 2010, vol. 118, no. 7, pp. 1010–1015. DOI: 10.1289/ehp.0901648
55. Sivagangabalan G., Spears D., Masse S., Urch B., Brook R.D., Silverman F., Gold D.R., Lukic K.Z. [et al.]. The effect of air pollution on spatial dispersion of myocardial repolarization in healthy human volunteers. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, vol. 57, no. 2, pp. 198–206. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.625
56. Barbosa C.M., Terra-Filho M., de Albuquerque A.L., Di Giorgi D., Grupi C., Negrão C.E., Pinto Brandão Rondon M.U., Martinez D.G. [et al.]. Burnt sugarcane harvesting – cardiovascular effects on a group of healthy workers, Brazil. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 9, pp. e46142. DOI: 10.1371/journal.pone.0046142
57. Wilker E.H., Mittleman M.A., Coull B.A., Gryparis A., Bots M.L., Schwartz J., Sparrow D. Long-term exposure to black carbon and carotid intima-media thickness: the normative aging study. *Environ. Health Perspect.*, 2013, vol. 121, no. 9, pp. 1061–1067. DOI: 10.1289/ehp.1104845
58. Adar S.D., Sheppard L., Vedal S., Polak J.F., Sampson P.D., Diez Roux A.V., Budoff M.M., Jacobs D.R. Jr. [et al.]. Fine particulate air pollution and the progression of carotid intima-media thickness: a prospective cohort study from the multi-ethnic study of atherosclerosis and air pollution. *PLoS Med.*, 2013, vol. 10, no. 4, pp. e1001430. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001430
59. Kunzli N., Jerrett M., Mack W.J., Beckerman B., La Bree L., Gilliland F., Thomas D., Peters J., Hodis H.N. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ. Health Perspect.*, 2005, vol. 113, no. 2, pp. 201–206. DOI: 10.1289/ehp.7523
60. Bauer M., Moebus S., Mohlenkamp S., Dragano N., Nonnemacher M., Fuchsluger M., Kessler C., Jakobs H. [et al.]. Urban particulate matter air pollution is associated with subclinical atherosclerosis: results from the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, vol. 56, no. 22, pp. 1803–1808. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.065
61. Rajagopalan S., Brook R.D. Air pollution and type 2 diabetes: mechanistic insights. *Diabetes*, 2012, vol. 61, no. 12, pp. 3037–3045. DOI: 10.2337/db12-0190
62. Brook R.D., Newby D.E., Rajagopalan S. Pollution and Cardiometabolic Disease: An Update and Call for Clinical Trials. *Am. J. Hypertens.*, 2017, vol. 31, no. 1, pp. 1–10. DOI: 10.1093/ajh/hpx109
63. Chen H., Burnett R.T., Kwong J.C., Villeneuve P.J., Goldberg M.S., Brook R.D., van Donkelaar A., Jerrett M. [et al.]. Risk of incident diabetes in relation to long-term exposure to fine particulate matter in Ontario, Canada. *Environ. Health Perspect.*, 2013, vol. 121, no. 7, pp. 804–810. DOI: 10.1289/ehp.1205958
64. Liu C., Yang C., Zhao Y., Ma Z., Bi J., Liu Y., Meng X., Wan Y. [et al.]. Associations between long-term exposure to ambient particulate air pollution and type 2 diabetes prevalence, blood glucose and glycosylated hemoglobin levels in China. *Environ. Int.*, 2016, vol. 92–93, pp. 416–421. DOI: 10.1016/j.envint.2016.03.028
65. Brook R.D., Xu X., Bard L.R., Dvonch J.T., Morishita M., Kaciroti N., Sun Q., Harkema J., Rajagopalan S. Reduced metabolic insulin sensitivity following sub-acute exposures to low levels of ambient fine particulate matter air pollution. *Sci. Total Environ.*, 2013, vol. 448, pp. 66–71. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.07.034
66. Liang F., Yang X., Liu F., Li J., Xiao Q., Chen J., Liu X., Cao J. [et al.]. Long-term exposure to ambient fine particulate matter and incidence of diabetes in China: A cohort study. *Environment International*, 2019, vol. 126, pp. 568–575. DOI: 10.1016/j.envint.2019.02.069
67. Lao X.Q., Guo Q., Chang L., Bo Y., Zhang Z., Chuang Y.C., Jiang W.K., Lin C. [et al.]. Long-term exposure to ambient fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and incident type 2 diabetes: a longitudinal cohort study. *Diabetologia*, 2019, vol. 62, no. 5, pp. 759–769. DOI: 10.1007/s00125-019-4825-1
68. Eze I.C., Hemkens L.G., Bucher H.C., Hofmann B., Schindler C., Kunzli N., Schikowski T., Probst-Hensch N.M. Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: systematic review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect.*, 2015, vol. 123, no. 5, pp. 381–389. DOI: 10.1289/ehp.1307823
69. Rao X., Montresor-Lopez J., Puett R., Rajagopalan S., Brook R.D. Ambient air pollution: an emerging risk factor for diabetes mellitus. *Curr. Diab. Rep.*, 2015, vol. 15, no. 6, pp. 603. DOI: 10.1007/s11892-015-0603-8
70. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, no. 7, pp. 1793–1801. DOI: 10.1172/JCI29069
71. Sun Q., Yue P., DeJulius J.A., Lumeng C.N., Kampfrath T., Mikolaj M.B., Cai Y., Ostrowski M.C. [et al.]. Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity. *Circulation*, 2009, vol. 119, no. 4, pp. 538–546. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799015
72. Simon S.A., Liedtke W. How irritating: the role of TRPA1 in sensing cigarette smoke and aerogenic oxidants in the airways. *J. Clin. Invest.*, 2008, vol. 118, no. 7, pp. 2383–2386. DOI: 10.1172/JCI36111
73. Baron A.D., Steinber H.O., Chaker H., Leaming R., Johnson A., Brechtel G. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J. Clin. Invest.*, 1995, vol. 96, no. 2, pp. 786–792. DOI: 10.1172/JCI118124
74. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K., Tzameli I., Yin H., Flier J.S. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, no. 11, pp. 3015–3025. DOI: 10.1172/JCI28898
75. Vandanmagsar B., Youm Y.H., Ravussin A., Galgani J.E., Stadler K., Mynatt R.L., Ravussin E., Stephens J.M., Dixit V.D. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat. Med.*, 2011, vol. 17, no. 2, pp. 179–188. DOI: 10.1038/nm.2279
76. Imai Y., Kuba K., Neely G.G., Yaghubian-Malhami R., Perkmann T., van Loo G., Ermolaeva M., Veldhuizen R. [et al.]. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*, 2008, vol. 133, no. 2, pp. 235–249. DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.043
77. Kampfrath T., Maiseyue A., Ying Z., Shah Z., DeJulius J.A., Xu X., Kherada N., Brook R.D. [et al.]. Chronic fine particulate matter exposure induces systemic vascular dysfunction via NADPH oxidase and TLR4 pathways. *Circ. Res.*, 2011, vol. 108, no. 6, pp. 716–726. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.237560
78. DeJulius J.A., Kampfrath T., Zhong J., Oghumu S., Maiseyue A., Chen L.C., Sun Q., Satoskar A.R., Rajagopalan S. Pulmonary T cell activation in response to chronic particulate air pollution. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2012, vol. 302, no. 4, pp. L399–409. DOI: 10.1152/ajplung.00261.2011
79. Dominici F., Peng R.D., Ebisu K., Zeger S.L., Samet J.M., Bell M.L. Does the effect of PM<sub>10</sub> on mortality depend on PM nickel and vanadium content? A reanalysis of the NMMAPS data. *Environ. Health Perspect.*, 2007, vol. 115, no. 12, pp. 1701–1703. DOI: 10.1289/ehp.10737
80. Shertzer H.G., Nebert D.W., Puga A., Ary M., Sonntag D., Dixon K., Robinson L.J., Cianciolo E., Dalton T.P. Dioxin causes a sustained oxidative stress response in the mouse. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, vol. 253, no. 1, pp. 44–48. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9753
81. Nebert D.W., Roe A.L., Dieter M.Z., Solis W.A., Yang Y., Dalton T.P. Role of the aromatic hydrocarbon receptor and [Ah] gene battery in the oxidative stress response, cell cycle control, and apoptosis. *Biochem. Pharmacol.*, 2000, vol. 59, no. 1, pp. 65–85. DOI: 10.1016/s0006-2952(99)00310-x
82. Desvergne B., Feige J.N., Casals-Casas C. PPAR-mediated activity of phthalates: a link to the obesity epidemic? *Mol. Cell Endocrinol.*, 2009, vol. 304, no. 1–2, pp. 43–48. DOI: 10.1016/j.mce.2009.02.017
83. Wang S.L., Tsai P.C., Yang C.Y., Guo Y.L. Increased risk of diabetes and polychlorinated biphenyls and dioxins: a 24-year follow-up study of the Yucheng cohort. *Diabetes Care*, 2008, vol. 31, no. 8, pp. 1574–1579. DOI: 10.2337/dc07-2449
84. Sergeev A.V., Carpenter D.O. Hospitalization rates for coronary heart disease in relation to residence near areas contaminated with persistent organic pollutants and other pollutants. *Environ. Health Perspect.*, 2005, vol. 113, no. 6, pp. 756–761. DOI: 10.1289/ehp.7595
85. Everett C.J., Frittsen I.L., Diaz V.A., Koopman R.J., Simpson W.M. Jr., Mainous A.G. 3rd. Association of a polychlorinated dibenzo-p-dioxin, a polychlorinated biphenyl, and DDT with diabetes in the 1999–2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ. Res.*, 2007, vol. 103, no. 3, pp. 413–418. DOI: 10.1016/j.envres.2006.11.002
86. Ha M.H., Lee D.H., Son H.K., Park S.K., Jacobs D.R. Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of newly diagnosed hypertension: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *J. Hum. Hypertens.*, 2009, vol. 23, no. 4, pp. 274–286. DOI: 10.1038/jhh.2008.124

87. Uemura H., Arisawa K., Hiyoshi M., Kitayama A., Takami H., Sawachika F., Dakeshita S., Nii K. [et al.]. Prevalence of metabolic syndrome associated with body burden levels of dioxin and related compounds among Japan's general population. *Environ. Health Perspect.*, 2009, vol. 117, no. 4, pp. 568–573. DOI: 10.1289/ehp.0800012
88. Lee D.H., Lee I.K., Porta M., Steffes M., Jacobs D.R. Jr. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Diabetologia*, 2007, vol. 50, no. 9, pp. 1841–1851. DOI: 10.1007/s00125-007-0755-4
89. Park S.K., Son H.K., Lee S.K., Kang J.H., Chang Y.S., Jacobs D.R., Lee D.H. Relationship between serum concentrations of organochlorine pesticides and metabolic syndrome among non-diabetic adults. *J. Prev. Med. Public Health*, 2010, vol. 43, no. 1, pp. 1–8. DOI: 10.3961/jpmph.2010.43.1.1
90. Lee D.H., Lee I.K., Jin S.H., Steffes M., Jacobs D.R. Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Diabetes Care*, 2007, vol. 30, no. 3, pp. 622–628. DOI: 10.2337/dc06-2190
91. Ronn M., Lind L., van Bavel B., Salihovic S., Michaelsson K., Lind P.M. Circulating levels of persistent organic pollutants associate in divergent ways to fat mass measured by DXA in humans. *Chemosphere*, 2011, vol. 85, no. 3, pp. 335–343. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2011.06.095
92. Wolff M.S., Anderson H.A., Britton J.A., Rothman N. Pharmacokinetic variability and modern epidemiology – the example of dichlorodiphenyltrichloroethane, body mass index, and birth cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2007, vol. 16, no. 10, pp. 1925–1930. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0394
93. Elobeid M.A., Padilla M.A., Brock D.W., Ruden D.M., Allison D.B. Endocrine disruptors and obesity: an examination of selected persistent organic pollutants in the NHANES 1999–2002 data. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2010, vol. 7, no. 7, pp. 2988–3005. DOI: 10.3390/ijerph7072988
94. Lee D.H., Steffes M.W., Sjoedin A., Jones R.S., Needham L.L., Jacobs D.R. Jr. Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: a nested case-control study. *Environ. Health Perspect.*, 2010, vol. 118, no. 9, pp. 1235–1242. DOI: 10.1289/ehp.0901480
95. Vasiliu O., Cameron L., Gardiner J., Deguire P., Karmaus W. Polybrominated biphenyls, polychlorinated biphenyls, body weight, and incidence of adult-onset diabetes mellitus. *Epidemiology*, 2006, vol. 17, no. 4, pp. 352–359. DOI: 10.1097/01.ede.0000220553.84350.c5
96. Lind P.M., Lind L. Circulating levels of bisphenol A and phthalates are related to carotid atherosclerosis in the elderly. *Atherosclerosis*, 2011, vol. 218, no. 1, pp. 207–213. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.001
97. Vena J., Boffetta P., Becher H., Benn T., Bueno-de-Mesquita H.B., Coggon D., Colin D., Flesch-Janys D. [et al.]. Exposure to dioxin and nonneoplastic mortality in the expanded IARC international cohort study of phenoxyherbicide and chlorophenol production workers and sprayers. *Environ. Health Perspect.*, 1998, vol. 106, suppl. 2, pp. 645–653. DOI: 10.1289/ehp.98106645
98. Shcherbatykh I., Huang X., Lessner L., Carpenter D.O. Hazardous waste sites and stroke in New York State. *Environ. Health*, 2005, vol. 4, pp. 18. DOI: 10.1186/1476-069X-4-18
99. Melzer D., Rice N.E., Lewis C., Henley W.E., Galloway T.S. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 1, pp. e8673. DOI: 10.1371/journal.pone.0008673
100. Weichenthal S., Mallach G., Kulka R., Black A., Wheeler A., You H., St-Jean M., Kwiatkowski R., Sharp D. A randomized double-blind crossover study of indoor air filtration and acute changes in cardiorespiratory health in a First Nations community. *Indoor Air*, 2013, vol. 23, no. 3, pp. 175–184. DOI: 10.1111/ina.12019
101. Allen R.W., Carlsten C., Karlen B., Leckie S., van Eeden S., Vedal S., Wong I., Brauer M. An air filter intervention study of endothelial function among healthy adults in a woodsmoke-impacted community. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 183, no. 9, pp. 1222–1230. DOI: 10.1164/rccm.201010-1572OC
102. Langrish J.P., Mills N.L., Chan J.K., Leseman D.L., Aitken R.J., Fokkens P.H., Cassee F.R., Li J. [et al.]. Beneficial cardiovascular effects of reducing exposure to particulate air pollution with a simple facemask. *Part. Fibre Toxicol.*, 2009, vol. 6, pp. 8. DOI: 10.1186/1743-8977-6-8
103. Pope C.A. 3rd., Ezzati M., Dockery D.W. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 2009, vol. 360, no. 4, pp. 376–386. DOI: 10.1056/NEJMsa0805646
104. Morishita M., Thompson K.C., Brook R.D. Understanding air pollution and cardiovascular diseases: is it preventable? *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.*, 2015, vol. 9, no. 6, pp. 30. DOI: 10.1007/s12170-015-0458-1
105. Huang W., Wang G., Lu S.-E., Kipen H., Wang Y., Hu M., Lin W., Rich D. [et al.]. Inflammatory and oxidative stress responses of healthy young adults to changes in air quality during the Beijing Olympics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 186, no. 11, pp. 1150–1159. DOI: 10.1164/rccm.201205-0850OC

Nosov A.E., Baydina A.S., Ustinova O.Yu. Aerogenic pollutants as risk factors causing development of cardio-metabolic pathology (review). *Health Risk Analysis*, 2021, no. 4, pp. 181–194. DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.20.eng

Получена: 27.09.2021

Принята: 12.10.2021

Опубликована: 30.12.2021