



Чаулин А.М.^{1,2}✉, Сергеев А.К.¹

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

² Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия

Современные представления о роли мелкодисперсных частиц РМ 2,5 в развитии атеросклероза и повреждении миокарда: эпидемиологические и патогенетические аспекты

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Чаулин А.М., Сергеев А.К.; сбор и обработка данных – Чаулин А.М., Сергеев А.К.; написание текста – Чаулин А.М.; редактирование – Сергеев А.К.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 11.04.2022

Принята: 29.08.2022

Контакты: alekseymichailovich22976@gmail.com

Резюме

В соответствии с современными данными уровень загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными частицами РМ 2,5 превышает нормативные показатели на большей части обитаемых областей нашей планеты. Значительная часть заболеваемости и смертности населения обусловлена непосредственным воздействием РМ 2,5 на организм человека. В структуре РМ 2,5-обусловленной заболеваемости преобладают сердечно-сосудистые заболевания, в основе которых лежит атеросклеротическое поражение кровеносных сосудов. Кроме того, у людей, проживающих в загрязненных районах, отмечается повышение уровней сердечных тропонинов, что может свидетельствовать о повреждении миокарда.

Цель данной работы – систематизация и подробное обсуждение роли РМ 2,5 в развитии атеросклероза и повреждении миокарда с рассмотрением эпидемиологических и патогенетических аспектов.

На основании проведенного анализа современных литературных источников РМ 2,5 следует рассматривать в качестве значимого фактора риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Это подтверждается рядом клинико-эпидемиологических исследований, выявивших тесную связь между повышением концентрации РМ 2,5 в атмосферном воздухе и субклиническими маркерами атеросклероза (толщиной слоя интима-медиа сонных артерий, кальцинозом коронарных артерий, кальцификацией грудной аорты и лодыжечно-плечевым индексом). Патогенетические механизмы, лежащие в основе атерогенного действия РМ 2,5, отличаются значимым разнообразием, включая следующие основные звенья патогенеза: формирование эндотелиальной дисфункции, нарушение метаболизма липидов, усиление окислительного стресса и воспалительных реакций, а также нарушение оптимальной работы вегетативной нервной системы. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения данных механизмов с целью разработки комплекса профилактических и лечебных мероприятий для лиц, проживающих в загрязненных РМ 2,5 регионах.



Кроме того, PM 2,5 вызывает субклиническое повреждение клеток сердечной мышцы несколькими механизмами: апоптоз, окислительный стресс, снижение доставки кислорода из-за коронарного атеросклероза и ишемического повреждения кардиомиоцитов. Высокочувствительные сердечные тропонины являются многообещающими маркерами для выявления субклинического повреждения миокарда у людей, живущих в загрязненных регионах.

Ключевые слова: обзор литературы, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, атмосферный воздух, мелкодисперсные частицы, PM 2,5, эндотелиальная дисфункция, метаболизм липидов, воспаление, окислительный стресс, вегетативная система, повреждение миокарда

Chaulin A.^{1,2} ✉, Sergeev A.¹

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

Modern Ideas about the Role of Fine PM2.5 Particles in the Development of Atherosclerosis and Myocardial Damage: Epidemiological and Pathogenetic Aspects

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design – Chaulin A., Sergeev A.; data collection and processing – Chaulin A., Sergeev A.; writing of the manuscript – Chaulin A.; editing of the manuscript – Sergeev A.

Funding: the study had no funding.

Submitted: 11.04.2022

Accepted: 29.08.2022

Contacts: alekseymichailovich22976@gmail.com

Abstract

According to modern data, the level of atmospheric air pollution with fine particles PM 2.5 exceeds the normative indicators in most of the inhabited areas of our planet. A significant part of the morbidity and mortality of the population is due to the direct impact of PM 2.5 on the human body. The structure of PM 2.5 – related morbidity is dominated by cardiovascular diseases (CVD), which are based on atherosclerotic damage to blood vessels. In addition, people living in polluted areas have increased levels of cardiac troponins, which may indicate myocardial damage.

Purpose of this work – systematize and discuss in detail the role of PM 2.5 in the development of atherosclerosis and myocardial damage with consideration of epidemiological and pathogenetic aspects.

Based on the analysis of modern literature sources, PM 2.5 should be considered as a significant risk factor for the development of atherosclerosis and CVD. This is confirmed by a number of clinical and epidemiological studies that have revealed a close relationship between an increase in the concentration of PM 2.5 in the atmospheric air and subclinical markers of atherosclerosis (the thickness of the intima media layer of the carotid arteries, calcification of the coronary arteries, calcification of the thoracic aorta and the ankle-brachial index). The pathogenetic mechanisms underlying the atherogenic action of PM

2.5 differ in a significant variety, including the following main links of pathogenesis: the formation of endothelial dysfunction, impaired lipid metabolism, increased oxidative stress and inflammatory reactions, as well as a violation of the optimal functioning of the autonomic nervous system. Further research is needed to clarify these mechanisms in order to develop a set of preventive and curative measures for people living in PM 2.5 polluted regions. In addition, PM 2.5 causes subclinical injury of cardiac muscle cells by several mechanisms: apoptosis, oxidative stress, decreased oxygen delivery due to coronary atherosclerosis and ischemic damage of cardiomyocytes. Highly sensitive cardiac troponins are promising markers for detecting subclinical myocardial damage in people living in polluted regions.

Keywords: literature review, atherosclerosis, cardiovascular diseases, atmospheric air, fine particles, PM 2.5, endothelial dysfunction, lipid metabolism, inflammation, oxidative stress, autonomic system, myocardial damage

■ ВВЕДЕНИЕ

Воздух, которым дышит население всего земного шара, значительно загрязнен многочисленными веществами, которые могут как повышать риск развития различных заболеваний у здоровых индивидуумов, так и приводить к утяжелению уже имеющихся патологий [1–3]. Одними из негативных, загрязняющих воздух компонентов являются тонкодисперсные твердые частицы (ТЧ) (англ. Particulate matter (PM 2,5)). При этом особое опасение вызывает тот факт, что только небольшая часть населения (около 18%) нашей планеты дышит воздухом, в котором содержание PM 2,5 соответствует нормативным показателям Руководящих принципов по качеству воздуха (ВОЗ, 2018) [4]. В недавнем докладе Глобального бремени болезней отмечалось, что воздействие повышенных уровней PM 2,5 является пятым по значимости фактором риска общей смертности населения. Ежегодно PM 2,5 вызывают около 4,2 летальных исхода, из которых большинство составляет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. В основе многих форм патологий ССЗ (ишемическая болезнь сердца и ее основные клинические формы, включая стенокардию и инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки, ишемический инсульт, заболевания периферических артерий нижних конечностей и др.) лежит атеросклероз, который имеет весьма многочисленные факторы риска развития и патогенетические механизмы, изучение которых активно продолжается в настоящее время [6]. Установление всех факторов риска и понимание патогенетических механизмов атеросклероза являются важнейшими шагами на пути к улучшению профилактических и терапевтических мероприятий [6–8].

В последнее время многими исследователями PM 2,5 рассматриваются в качестве потенциального фактора риска развития атеросклероза и ССЗ [9–11]. Однако неясными остаются потенциальные патогенетические механизмы, лежащие в основе влияния PM 2,5 на развитие и прогрессирование атеросклероза.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Систематизация и подробное обсуждение роли PM 2,5 в развитии атеросклероза и повреждении клеток миокарда с рассмотрением эпидемиологических и патогенетических аспектов.



■ ХАРАКТЕРИСТИКА РМ 2,5

Тонкодисперсные твердые частицы представляют собой сложную композицию твердых частиц и капель жидкости микроскопических размеров, значительно различающихся по своему составу. Условно можно выделить две группы источников образования РМ 2,5: природные и человеческие (антропогенные). К основным природным источникам, загрязняющим атмосферный воздух РМ 2,5, относятся извержения вулканов, песчаные бури и растительные источники. Источники загрязнения антропогенного характера гораздо более многообразны: выбросы промышленных заводов; горение добываемого ископаемого топлива и дым; пыль с дорожных магистралей; выхлопные газы, образующиеся в результате передвижения транспортных средств, и ряд других. Конкретный состав РМ 2,5 будет отличаться в различных регионах земного шара, поскольку зависит от источников загрязнения и погодных условий, которые также значимым образом могут отличаться в разных регионах планеты [12, 13]. Данное обстоятельство также может оказывать влияние на физико-химические свойства РМ 2,5, их размер, концентрацию и воздействие на организм человека. В зависимости от аэродинамического диаметра РМ подразделяют на 4 вида: 1) крупные (РМ 10) (диаметр ≤ 10 мкм), мелкие (РМ 2,5) (диаметр $\leq 2,5$ мкм), РМ 1,0 (диаметр ≤ 1 мкм) и ультрадисперсные (диаметр $\leq 0,1$ мкм). Размер частиц определяет характер их воздействия на организм человека. Крупные и мелкие частицы (РМ 10 и РМ 2,5) чаще всего адсорбируются в крупных и мелких бронхах, вызывая кашель, риниты, аллергические заболевания и бронхит [14]. РМ 2,5 и РМ 1,0 могут проникать в более мелкие дыхательные пути, такие как альвеолы, что приводит к развитию воспаления легких (пневмонии). Наиболее мелкие частицы (ультрадисперсные) имеют настолько небольшой размер, что могут проходить даже через альвеоларно-капиллярный барьер в общий кровоток [15]. Концентрация РМ 2,5 в воздухе определяет силу воспалительной реакции и положительно коррелирует с уровнем заболеваемости и смертности населения от ССЗ [16]. Состав РМ 2,5 значительно различается в разных регионах и при разных метеорологических условиях, что также может считаться определяющим фактором конкретного неблагоприятного воздействия РМ 2,5. Так, например, органические компоненты РМ 2,5 способствуют развитию атеросклероза и ССЗ, а неорганические компоненты РМ 2,5 преимущественно поражают бронхолегочную систему [17].

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О СВЯЗИ РМ 2,5 С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

На сегодняшний день накоплено немало количество эпидемиологических исследований, подтверждающих неблагоприятное воздействие РМ 2,5 на здоровье людей, и в частности в развитии и прогрессировании атеросклероза и ССЗ. Для поиска эпидемиологических исследований, посвященных изучению взаимосвязи РМ 2,5 с атеросклерозом, использовалась база данных PubMed/Medline. Во многих таких исследованиях у здоровых людей, проживающих в неблагополучных регионах, проводилась оценка субклинических параметров атеросклероза, таких как толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий (СА) (англ. carotid intima-media thickness, CIMT), коронарный кальциевый индекс (ККИ) (англ. Coronary Artery Calcium Score, CACS), кальцификация грудной аорты (КГА) (англ. thoracic aortic calcification,

ТАС) и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) (англ. ankle-brachial index, ABI). При этом практически все проведенные эпидемиологические исследования подтвердили тесную корреляцию между воздействием РМ 2,5 и данными субклиническими маркерами атеросклероза (см. таблицу).

В одном из самых первых эпидемиологических исследований, проведенных Künzli et al. [18], авторы сообщили, что увеличение уровня РМ 2,5 на 10 мкг/м^3 было связано с увеличением ТКИМ СА на 5,9% (95% доверительный интервал (ДИ) = 1–11%). Весьма примечательно, что лица разной гендерной принадлежности и возраста были по-разному восприимчивы к воздействию РМ 2,5. Так, наиболее высокая степень повышения ТКИМ СА (на 15,6%, 95% ДИ = 5,7–26,6%) была характерна для женщин старше 60 лет [18]. Впоследствии многие исследования подтвердили связь между воздействием РМ 2,5 и увеличением маркера субклинического атеросклероза – ТКИМ СА [19–23]. Стоит отметить, что в действующем европейском руководстве по профилактике ССЗ [24] параметр ТКИМ СА не рекомендован для оценки риска развития субклинического атеросклероза. Это связано с тем, что ТКИМ СА может быть ассоциирован с неатеросклеротическими процессами и прогностическая ценность данного показателя ниже, чем, например, у Фрамингемской шкалы оценки риска ССЗ [25].

В. Hoffmann et al. обнаружили корреляцию между долгосрочным воздействием РМ 2,5 в дорожном движении и атеросклерозом посредством обнаружения ККИ [26]. Крупнейшее 10-летнее когортное исследование также показало, что каждое увеличение на 5 мкг/м^3 долгосрочного воздействия РМ 2,5 было связано с более высоким прогрессированием ККИ (4,1 единицы Агатстона в год). Однако в этом исследовании воздействие РМ 2,5 не было связано с повышением ТКИМ СА [27], что контрастирует с результатами других исследователей. Популяционное когортное исследование в Рурской области Германии показало, что воздействие РМ 2,5 связано со снижением ЛПИ, и более сильные ассоциации наблюдались у женщин [28]. Н. Kälisch с коллегами обнаружили, что длительное воздействие РМ 2,5 значительно увеличивало риск КГА в их когортном исследовании [29]. Основные результаты и краткая характеристика эпидемиологических исследований обобщены в таблице. В целом эти результаты подтверждают, что воздействие более высоких ($>10 \text{ мкг/м}^3$) уровней РМ 2,5 может быть значительным потенциальным фактором риска развития субклинического атеросклероза.

Некоторые исследования продемонстрировали тесную положительную взаимосвязь между низкими уровнями РМ 2,5 и смертностью от ССЗ [30]. Когортное исследование, в котором приняли участие 2,1 миллиона канадцев, показало, что каждое увеличение экспозиции РМ 2,5 на 10 мкг/м^3 было связано со значительным увеличением смертности от ишемической болезни сердца [31]. Два других канадских исследования также продемонстрировали, что длительное воздействие способно повышать риск сердечно-сосудистых событий даже при оптимальных уровнях РМ 2,5, в частности при $6,3 \text{ мкг/м}^3$ [32] и $5,9 \text{ мкг/м}^3$ [33]. Хотя содержание РМ 2,5 на уровнях, считающихся безопасными ($<10 \text{ мкг/м}^3$ по данным «Руководящих принципов ВОЗ по качеству воздуха»), все еще могут способствовать возникновению и развитию атеросклероза. Наряду с этим несколько исследований подтвердили, что целенаправленные меры по предотвращению загрязнения и снижения концентрации РМ 2,5 в воздухе могут эффективно снижать риск развития атеросклероза и ССЗ у здорового

Эпидемиологические исследования связи PM 2,5 с атеросклерозом
Epidemiological studies on the association of PM 2.5 with atherosclerosis

Дата исследования и страна и/или населенный пункт	Количество обследованных	Средняя концентрация PM 2,5 в воздухе, мкг/м ³	Оцениваемый биомаркер субклинического атеросклероза	Основные результаты исследования, свидетельствующие о связи загрязнения воздуха PM 2,5 с субклиническими маркерами атеросклероза	Источник
1998–2003, Лос-Анджелес (США)	n=798	20,3	ТКИМ СА	Тесная корреляция между увеличением уровней PM 2,5 и значением ТКИМ СА. На каждое увеличение PM 2,5 на 10 мкг/м ³ отмечено среднее увеличение ТКИМ СА на 5,9% (ДИ = 1–11%). Наибольшее увеличение ТКИМ СА (на 15,7% (95% ДИ = 5,7–26,6%)) было характерно для женщин в возрасте 60 лет	N. Künzli et al. [18]
2007–2009, университет Южной Калифорнии (США)	n=861	15,7	ТКИМ СА	Увеличение степени загрязнения воздуха PM 2,5 с повышением ТКИМ СА на 7,8 мкм (95% ДИ = 0,3–15,9) и 10,1 мкм (95% ДИ = 1,8–18,5) у детей в возрасте 0–5 лет и детей в возрасте 6–12 лет соответственно	C. Breton et al. [19]
2000–2003, Германия	n=3380	16,8	ТКИМ СА	Увеличение содержания PM 2,5 ассоциировалось с повышением ТКИМ СА на 4,3% (95% ДИ = 1,9–6,7%)	M. Bauer et al. [20]
2000–2005, США	n=5560	16,6	ТКИМ СА	Повышение уровней PM 2,5 на 2,5 мкг/м ³ было связано с ежегодным увеличением ТКИМ СА на 5 мкм (95% ДИ = 2,6–7,4 мкм/год)	S. Adar et al. [21]
2000–2002, США	n=5172	16,7	ТКИМ СА	ТКИМ СА положительно коррелировала с воздействием PM 2,5 (увеличение на 1–4% на каждый 21 мкг/м ³) даже после поправки на половозрастные особенности и другие факторы риска атеросклероза	A. Diez Roux et al. [22]
2000–2002, США	n=6256	13,66	ТКИМ СА	Повышение уровня PM 2,5, состоящих из ряда компонентов (серы, элементарного углерода, органического углерода), за исключением кремния, тесно коррелировало с ТКИМ СА	M. Sun et al. [23]
2000–2003, Германия	n=4494	22,8	ККИ	Лица, проживающие ближе источнику загрязнения воздуха PM 2,5 (дорожной магистрали), имели более высокое значение ККИ. Уменьшение расстояния между домом и дорогой вдвое ассоциировалось с повышением ККИ на 7,0% (95% ДИ = 1,1–14,4%)	B. Hoffmann et al. [26]
2002–2012, США	n=6795	20,6	ККИ	На каждое повышение PM 2,5 на 5 мкг/м ³ ККИ увеличивалась на 4,1 единицы Агатстона в год	J. Kaufman et al. [27]
2000–2003, Рурская область (Германия)	n=4348	22,8	ЛПИ	Проживание вблизи дорожных магистралей ассоциировалось со снижением ЛПИ, что характерно для наличия атеросклеротических заболеваний периферических артерий. Кроме того, люди, живущие в непосредственной близости от дороги (в радиусе 50 м) имели в 1,77 (95% ДИ = 1,21–2,1) раза более высокий риск развития атеросклеротических заболеваний по сравнению с теми, кто живет на расстоянии более 200 метров	B. Hoffmann et al. [28]
2000–2003, Германия	n=4248	16,62	КГА	Повышение уровней PM 2,5 в воздухе на 2,4 мкг/м ³ связано с увеличением КГА на 18,1% (95% ДИ = 6,6–30,9%)	H. Kälisch et al. [29]

населения. Так, исследователи установили, что при снижении уровня загрязнения воздуха в Пекине уменьшались сывороточные концентрации биомаркеров воспаления и окислительного стресса у обследованного населения [34, 35].

Таким образом, ряд клинико-эпидемиологических исследований отчетливо подтвердили тесную связь между концентрацией РМ 2,5 в атмосферном воздухе и субклиническими маркерами атеросклероза, что позволяет считать РМ 2,5 в качестве значимого и независимого фактора риска развития и прогрессирования атеросклероза.

■ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ПРОАТЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ РМ 2,5

Основными, но не единственными механизмами развития и прогрессирования атеросклероза являются окислительный стресс, воспаление, дисфункция эндотелия, нарушение метаболизма липидов и нарушение работы вегетативной нервной системы. Поскольку формирование атеросклеротических бляшек представляет собой крайне сложный и многостадийный процесс, включающий взаимодействие целого ряда клеточных популяций (эндотелиальные клетки, моноциты, макрофаги, гладкомышечные клетки, Т-лимфоциты и другие) [36, 37], для более целостного и точного понимания того, какую роль РМ 2,5 играют в развитии атеросклероза, следует отдельно рассмотреть конкретное влияние РМ 2,5 на каждый из указанных механизмов. Поэтому далее мы рассмотрим механизмы влияния РМ 2,5 на вышеуказанные механизмы с целью объяснения основных патогенетических механизмов, лежащих в основе проатерогенного действия РМ 2,5.

■ РМ 2,5 И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Эндоthелиальная дисфункция является одним из общепризнанных инициаторных механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования атеросклероза. В нормальных условиях эндотелиальные клетки сосудов вырабатывают ряд регуляторных биологически активных соединений, которые вызывают сужение и расширение кровеносных сосудов в зависимости от существующей необходимости для организма. Различные физико-химические факторы, включая повышенный уровень атмосферного РМ 2,5, высокие цифры артериального давления (АД), аккумуляция активных форм кислорода и азота (АФК и АФА), повышенные концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и окисленных ЛПНП (окс-ЛПНП), могут запустить механизмы атерогенеза за счет повреждения клеток эндотелия и повышения проницаемости эндотелиального слоя сосудистой стенки артерий. Процессы альтерации эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов приводят к повышению транспорта ЛПНП и задержке (аккумуляции) последних в стенке артерии, что служит началом формирования очага атеросклероза [36–38]. Как патологические синергетические факторы, АФК и АФА вызывают окислительную модификацию ЛПНП с образованием окс-ЛПНП, аккумуляция которых ухудшает функцию эндотелиальных клеток, замыкая порочный патогенетический круг [36].

Для оценки состояния эндотелия сосудов используются следующие основные неинвазивные методы: проба с реактивной гиперемией сосудов, измерения исходного диаметра артерий и поток-опосредованная дилатация (англ. flow-mediated

vasodilatation, FMD) [39, 40]. В крупном исследовании было показано, что длительное воздействие РМ 2,5 на организм человека нарушает функцию эндотелиальных клеток, уменьшая FMD, и вызывает вазоконстрикцию (уменьшение исходного диаметра артерий) [41]. Ряд исследователей считают, что дисфункция клеток эндотелия, обусловленная повышенным содержанием в воздухе РМ 2,5, развивается в результате цитотоксического действия цитокинов и медиаторов, образующихся в результате воспалительной реакции из-за поступления данных мелких инородных частиц в организм человека [42]. Мелкодисперсные частицы РМ 2,5 индуцируют генерацию АФК и АФА в эндотелиальных клетках сосудов легких человека, что приводит к нарушению эндотелиального барьера и секреции большого количества провоспалительных цитокинов [43]. В нескольких недавних исследованиях показано, что РМ 2,5 может непосредственно повредить эндотелиальные клетки пупочной вены человека [44, 45]. Повреждение и нарушение функции эндотелия рассматривается в качестве пускового механизма для развития атеросклероза. После повреждения эндотелия ЛПНП проникают в сосудистую стенку через поврежденный участок эндотелиальных клеток и окисляются АФК до окс-ЛПНП. Кроме того, РМ 2,5 вызывают сверхэкспрессию молекул клеточной адгезии, таких как молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекулы сосудистой адгезии-1 (VCAM-1), на поверхности эндотелиальных клеток. Эти молекулы адгезии рекрутируют лейкоциты, например, моноциты и Т-клетки, и способствуют их миграции через эндотелиальный слой в субэндотелиальное пространство, где они размножаются и дифференцируются в макрофаги [46]. Кроме того, РМ 2,5 усиливают секрецию эндотелиальными клетками моноцитарного хемотаксического белка-1 (англ. monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1), тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor, PDGF) и колониестимулирующего фактора макрофагов (англ. macrophage-colony stimulating factor, M-CSF), которые усиливают миграцию моноцитов в очаг атеросклеротического поражения и способствуют их дифференцировке в макрофаги. Наряду с этим механизмом PDGF стимулирует миграцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки из средней оболочки в субэндотелиальный слой внутренней оболочки. Отмечено и влияние PDGF на стимулирование процессов пролиферации гладкомышечных клеток. Последние так же, как и макрофаги, могут поглощать атерогенные липидные частицы, включая ЛПНП и окс-ЛПНП, и становятся пенистыми клетками. Аккумуляция пенистых клеток в субэндотелии сосуда в результате вышерассмотренных механизмов приводит к формированию липидных полос или пятен, которые характерны для начальной фазы развития атеросклероза. При небольшом накоплении пенистых клеток липидные полосы не вдаются в просвет стенки сосуда и, соответственно, не оказывают влияния на кровоток, однако при избыточном накоплении липидные пятна возвышаются по направлению к просвету и начинают затруднять циркуляцию крови. Пенистые клетки подвержены воздействию проапоптотических сигналов, что приводит к их гибели и высвобождению содержимого своей цитоплазмы (липиды, медиаторы воспаления, клеточный дебрис и др.) в субэндотелий, формированию тем самым некротического ядра атеросклеротической бляшки, с ростом которого повышается ее ломкость [36].

На фоне обусловленной эндотелиальной дисфункцией аккумуляции ЛПНП и окс-ЛПНП в стенке сосудов на поверхности макрофагов усиливается экспрессия рецепторов-мусорщиков, что усиливает фагоцитоз ЛПНП и окс-ЛПНП, приводя к образованию пенистых клеток [47]. Было показано, что РМ 2,5 также может способствовать

трансформации макрофагов в пенистые клетки путем усиления экспрессии толл-подобного рецептора-4 (TLR4) и внутриклеточного сигнального пути – TLR4/MyD88/NF- κ B [48]. Кроме того, избыточное содержание окс-ЛПНП, обусловленное действием РМ 2,5, стимулировало экспрессию рецептора окс-ЛПНП (LOX-1), усиливая дисфункцию эндотелиальных клеток и ускоряя атерогенез [49]. Таким образом, РМ 2,5 может запускать и усиливать атерогенез за счет повреждения и дисфункции эндотелиальных клеток и участия в ряде дальнейших звеньев патогенеза атеросклероза.

■ РМ 2,5 И НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ

Еще более 100 лет назад отечественными исследователями Н.Н. Аничковым и А.И. Игнатовским продемонстрировано, что нарушения метаболизма липидов являются одним из ключевых факторов риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [50–52]. Хотя наибольший вклад в нарушение метаболизма липидов вносят особенности питания людей [50], некоторые исследователи также проследили взаимосвязь между влиянием мелкодисперсных частиц РМ 2,5 и нарушениями липидного обмена. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании продемонстрировано, что воздействие РМ 2,5 вызывает значительные изменения концентраций ряда метаболических показателей сыворотки крови, в частности липидного спектра, аминокислот, глюкозы и нескольких гормональных параметров [53]. В ряде других исследований также отчетливо показано, что при экспозиции повышенных атмосферных уровней РМ 2,5 на организм человека и животных может повышаться риск развития дислипидемии как за счет повышения концентрации общего холестерина, триглицеридов и атерогенных частиц (ЛПНП), так и за счет снижения уровней антиатерогенных липидов (ЛПВП), что в свою очередь будет способствовать повышению риска формирования атеросклеротических бляшек [54, 55]. Исследование Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Air Pollution (MESA) показало, что концентрация ЛПВП в сыворотке крови уменьшается на 0,64 мкмоль/л (95% ДИ от –0,82 до 0,71 мкмоль/л) на каждое увеличение концентрации загрязняющих воздух РМ 2,5 на 5 мкг/м³ [56]. Тем самым неблагоприятное воздействие РМ 2,5 отрицательно коррелирует с уровнем антиатерогенных ЛПВП в сыворотке крови человека.

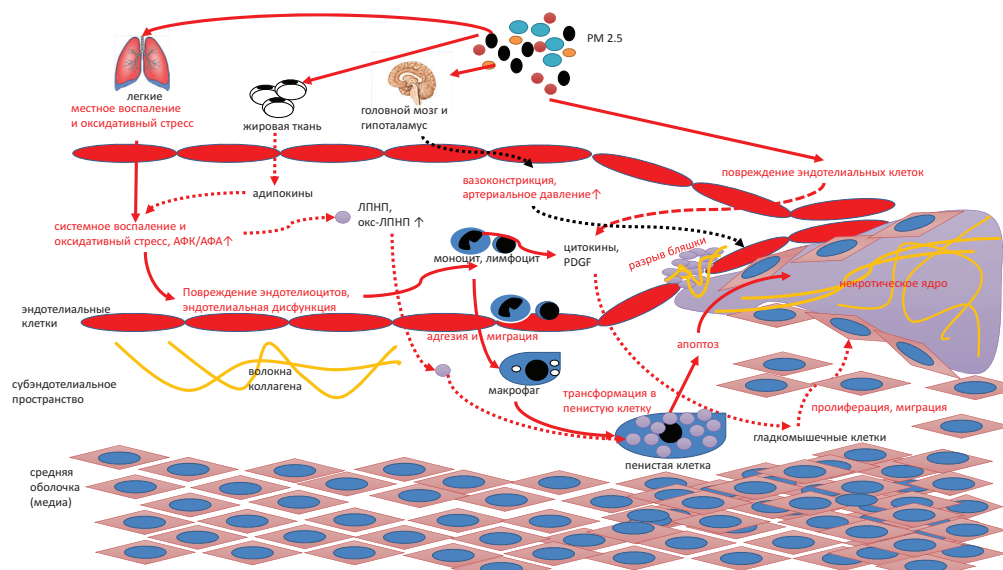
Другое исследование также показало, что кратковременное воздействие высоких уровней РМ 2,5 снижает антиоксидантные и противовоспалительные свойства ЛПВП [57]. К числу конкретных антиатерогенных эффектов ЛПВП, которые нарушаются при действии РМ 2,5, относятся ограничение транспортировки избытка холестерина в субэндотелиальное пространство и макрофаги, усиление распада окисленных фосфолипидов и окс-ЛПНП, а также ингибирование окисления ЛПНП [58, 59]. В экспериментальном исследовании длительное воздействие повышенных уровней РМ 2,5 было связано с увеличением уровня холестерина и макрофагов в атеросклеротических бляшках у лабораторных мышей [60]. По сравнению с мышами, подвергнутыми воздействию очищенного от РМ 2,5 воздуха, у мышей, подвергнутых воздействию РМ 2,5, наблюдалось снижение уровня ЛПВП и увеличение уровней ЛПНП и окс-ЛПНП [61]. Также было показано, что РМ 2,5 может усиливать развитие атеросклероза путем повышения экспрессии рецепторов-мусорщиков и аккумуляции окислительно-модифицированной формы холестерина (7-кетохолестерина) в стенке сосудов [62]. Кроме того, РМ 2,5 также может привести к нарушению липидного обмена за счет изменения состава микрофлоры кишечника, что связано

с прогрессированием атеросклероза [63]. Тем самым эти данные предоставляют убедительные доказательства того, что РМ 2,5 может ускорить накопление липидов в стенке сосудов, формирование атеросклеротической бляшки и ее рост за счет изменения метаболизма липидов: повышения уровня атерогенных частиц и снижения уровня антиатерогенных частиц, стимулирования окисления ЛПНП и фосфолипидов, изменения экспрессии и функционирования рецепторов-мусорщиков, рецепторов ЛПНП и рецепторов окс-ЛПНП.

■ ВЛИЯНИЕ РМ 2,5 НА ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Проникновение мелких инородных частиц РМ 2,5 в организм человека через воздухоносные пути сопровождается их отложением на внутренней оболочке бронхов и альвеол, что провоцирует развитие вначале местного воспаления, а при пенетрации через стенку бронхоальвеолярного дерева в кровоток приводит к развитию системного воспаления и усилению окислительного стресса. Последние процессы считаются одними из ведущих патофизиологических механизмов в генезе и прогрессировании атеросклероза [36–38]. С точки зрения химического состава РМ 2,5 представляют собой сложную смесь, состоящую в первую очередь из альдегидов, полициклических ароматических углеводородов, переходных и ионов тяжелых металлов и др. Когда данные химические компоненты проникают в организм человека, они могут изменять окислительно-восстановительный гомеостаз и окислительно-восстановительные процессы за счет усиления образования АФК/АФА [64]. Аккумуляция последних приводит к окислительному стрессу и повреждению структурных компонентов клеток, что в свою очередь вызывает воспалительный ответ. Показано, что АФК и АФА могут повреждать ДНК, липиды, белки клеточных мембран и оргanelл, что приводит к нарушению клеточных функций и усилению воспалительных реакций [36]. АФК/АФА могут стимулировать избыточную секрецию воспалительных цитокинов иммунными и неиммунными клетками и способствовать окислению ЛПНП в крови до окс-ЛПНП, а также стимулировать секрецию хемокинов и провоспалительных факторов эндотелиальными клетками, что будет дополнительно ухудшать окислительно-восстановительный гомеостаз в организме и формировать порочный патогенетический круг [36, 40, 65]. Тяжелые металлы, входящие в состав РМ 2,5, могут катализировать реакцию Фентона с образованием АФК. Высокая концентрация АФК сопровождается индукцией фермента никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (НАДФН-оксидазы), что приводит к повреждению клеточных митохондрий [66]. Недавнее исследование показало, что РМ 2,5 может вызывать повреждение митохондрий в макрофагах, активировать митохондриальный путь апоптоза, повышать накопление липидов и апоптоз пенистых клеток и макрофагов, что дополнительно усугубляет прогрессирование атеросклероза [67].

Бронхолегочная система непосредственно подвергается воздействию различных загрязнителей воздуха, в том числе и РМ 2,5 [68]. Вдыхание РМ 2,5 может вызвать повреждение эпителия дыхательных путей и местное воспаление бронхов и альвеол, что приводит к выработке большого количества воспалительных медиаторов и их высвобождению в системный кровоток, вызывая системную воспалительную реакцию (см. рисунок). Помимо механического повреждения, в недавнем исследовании показано, что РМ 2,5 непосредственно активирует сигнальный путь MyD88/NF- κ B



Атеросклероз, индуцированный РМ 2,5: ключевые механизмы Atherosclerosis induced by PM 2.5: key mechanisms

через Toll-подобные рецепторы (TLR) на поверхности альвеолярных макрофагов легких, таких как TLR2 или TLR4, которые регулируют высвобождение воспалительных цитокинов [69]. Системная воспалительная реакция приводит к значительному повышению концентрации провоспалительных факторов, приводящих к усилению миграции и пролиферации моноцитов, миграции гладкомышечных клеток, трансформации моноцитов, макрофагов и гладкомышечных клеток в пенистые клетки, что способствует формированию и росту атеросклеротической бляшки. В целом воспалительная реакция и окислительный стресс являются синергетическими, т. е. могут усиливать друг друга, провоцируя формирования атеросклеротической бляшки, повышают вероятность ее разрыва, что может привести к дальнейшему росту бляшки и полной обтурации сосуда [7, 36]. Таким образом, РМ 2,5 участвуют как в инициации атерогенеза, так и в распространении атеросклеротического очага воспаления и усилении риска развития сердечно-сосудистых неблагоприятных событий за счет индуцирования окислительного стресса и воспалительных процессов.

■ РМ 2,5 И ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Хотя вегетативная нервная система (ВНС) и играет жизненно важную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС), ее чрезмерная активация при определенных физиологических и патологических состояниях неблагоприятным образом сказывается на функционировании ССС и может способствовать развитию и прогрессированию многих ССЗ [70–72]. Основными маркерами для оценки состояния ВНС являются частота сердечных сокращений (ЧСС), вариабельность

сердечного ритма (ВСР), артериальное давление (АД) [73, 74]. Весьма примечательно, что воздействие РМ 2,5 может приводить к нарушению работы ВНС и изменять данные параметры, что чревато формированием ССЗ. Так, в ряде эпидемиологических исследований установлено, что экспозиция РМ 2,5 нарушает функционирование ВНС, причем наиболее сильное влияние оказывается на такие параметры, как ЧСС и ВСР [73, 74], которые в связи с этим могут использоваться в качестве маркеров РМ 2,5-индуцированного дисбаланса ВНС у лиц, проживающих в эпидемиологически неблагоприятных регионах. Ключевым патофизиологическим механизмом, лежащим в основе РМ 2,5-индуцированного дисбаланса ВНС, является повреждение структурных компонентов ВНС из-за усиленного окислительного стресса и воспаления [75, 76]. Так, например, воздействие РМ 2,5 также может вызвать дисфункцию симпатической нервной системы, вызывая быстрые изменения и резкие перепады ВСР и АД. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что краткосрочное или долгосрочное воздействие РМ 2,5 может увеличить риск гипертонии [77]. Эксперименты на животных показали, что воздействие РМ 2,5 повышает АД за счет активации симпатической нервной системы, что может быть связано с воспалением гипоталамуса [78]. РМ 2,5 может вызвать аномальную активацию вегетативной нервной системы, приводящую к повышению АД и развитию артериальной гипертензии (АГ). АГ свою очередь является независимым фактором риска формирования и утяжеления атеросклероза и ССЗ по ряду механизмов. Так, например, при АГ сопровождается повышенной экспрессией PDGF, что в свою очередь дополнительно индуцирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток в субэндотелиальное пространство сосудистой стенки, что также оказывает значимый вклад в патогенез атеросклероза [79]. Кроме того, высокое АД является фактором риска для разрыва атеросклеротических бляшек и дальнейших неблагоприятных последствий в виде острых сердечно-сосудистых катастроф (острого инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, инсульта и других) [80–82]. Это обусловлено тем, что после разрыва атеросклеротической бляшки в кровоток высвобождается ее содержимое, в частности воспалительные и протромботические факторы (коллаген, тканевой фактор, тромбоксан и другие), запускающие процесс тромбообразования, а также фрагменты атеросклеротической бляшки, вызывающие быструю механическую обтурацию тех кровеносных сосудов (коронарных или внутримозговых), в которые они попадут (см. рисунок).

■ РМ 2,5 И СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА

Ряд недавних исследований показал доказательства того, что РМ 2,5 вызывает субклиническое повреждение сердечной мышечной ткани [83–85]. Таким образом, даже кратковременное воздействие загрязнителей окружающей среды, включая РМ 2,5, приводит к значительному повышению сывороточных уровней высокочувствительного сердечного тропонина I (в среднем на 22,9–154,7% по сравнению с исходными концентрациями) у людей, проживающих на загрязненных территориях [83]. В дополнение к изменениям концентрации тропонинов у обследованных людей были обнаружены повышенные уровни фактора дифференцировки роста-15 и 8-ОН-дезоксигуанозина, что указывало на усиление воспалительных процессов и окислительного стресса [83]. Результаты этого клинического исследования согласуются с результатами экспериментального исследования. Лабораторные животные, подвергшиеся воздействию загрязнителей атмосферного воздуха, имели значительно

более высокие сывороточные концентрации сердечного маркера (сердечного тропонина I), маркера воспаления (С-реактивного белка) и маркеров окислительного стресса (малонового диальдегида, каталазы, оксида азота, супероксиддисмутазы) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) [85].

В целом высокочувствительные сердечные тропонины являются не только ценными биомаркерами острого инфаркта миокарда, они также позволяют выявлять повреждение миокарда при других патологических и физиологических состояниях, которые оказывают негативное влияние на кардиомиоциты [86–89]. Механизмы повышения сердечных тропонинов в сыворотке крови при воздействии на организм человека РМ 2,5 точно не известны. Основываясь на анализе результатов ряда клинических и экспериментальных исследований [83–86], можно выделить несколько механизмов, лежащих в основе РМ 2,5-индуцированного повреждения миокарда и повышения сердечных тропонинов в сыворотке крови: 1) инициация апоптоза кардиомиоцитов; 2) усиление окислительного стресса, сопровождающегося увеличением продукции активных форм кислорода, которые повреждают клеточные мембраны клеток, включая кардиомиоциты. Повреждение клеточной мембраны клеток миокарда может сопровождаться увеличением высвобождения молекул сердечного тропонина, локализованных в цитоплазме (цитозольная фракция сердечного тропонина) [90]. Эта фракция тропонинов содержит относительно мало (примерно 5%) молекул от их общего количества в кардиомиоците, следовательно, степень повышения сывороточных уровней сердечных тропонинов при воздействии РМ 2,5 также относительно невелика; 3) субклиническое ишемическое повреждение, вызванное сужением просвета коронарных сосудов из-за развития, и прогрессирование атеросклероза. Таким образом, высокочувствительные сердечные тропонины можно рассматривать в качестве лабораторных биомаркеров для оценки повреждения миокарда и состояния сердечно-сосудистой системы у людей, проживающих в сильно загрязненных регионах, что требует дальнейших исследований и уточнения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно проведенному обзору РМ 2,5 следует рассматривать в качестве значимого фактора риска развития атеросклероза и ССЗ. Это подтверждается рядом клинко-эпидемиологических исследований, выявивших тесную связь между повышением концентрации РМ 2,5 в атмосферном воздухе и субклиническими маркерами атеросклероза (толщиной слоя интима-медиа сонных артерий, кальцинозом коронарных артерий, кальцификацией грудной аорты и лодыжечно-плечевым индексом). Патогенетические механизмы, лежащие в основе атерогенного действия РМ 2,5, отличаются значимым разнообразием, включая следующие основные звенья патогенеза: формирование эндотелиальной дисфункции, нарушение метаболизма липидов, усиление окислительного стресса и воспалительных реакций, а также нарушение оптимальной работы вегетативной нервной системы. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения данных механизмов с целью разработки комплекса профилактических и лечебных мероприятий для лиц, проживающих в загрязненных РМ 2,5 регионах. Кроме того, РМ 2,5 вызывает субклиническое повреждение клеток сердечной мышцы несколькими механизмами: апоптоз, окислительный стресс, снижение доставки кислорода из-за коронарного атеросклероза и ишемического повреждения кардиомиоцитов. Высокочувствительные сердечные тропонины

являются многообещающими маркерами для выявления субклинического повреждения миокарда у людей, живущих в загрязненных регионах.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Surzhikov V.D., Surzhikov D.V., Golikov R.A. Atmospheric air pollution in an industrial city as the factor of non-carcinogenic risk for health of communities. *Hygiene and Sanitation*. 2013;92(1):47–49. (In Russian)
2. Berezin I.I., Eliseev Y.Y., Sergeev A.K. Cause-and-effect relationships between air pollution and health conditions in population. *Science and Innovations in Medicine*. 2020;5(4):230–234. (in Russian). doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-230-234
3. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Environmental factors and cardiovascular diseases. *Hygiene and Sanitation*. 2021;100(3):223–228. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-3-223-228>
4. WHO-World Health Organization (2018). WHO ambient (outdoor) air quality database summary results, update 2018. Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ambient-air-pollution> (Accessed 1 August 2021).
5. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R., Anderson H.R., Frostad J., Estep K., 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. 389(10082):1907–1918. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30505-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30505-6)
6. Chaulin A.M., Grigoreva Yu.V., Suvorova G.N., Duplyakov D.V. Methods for modeling atherosclerosis in rabbits. *Modern problems of science and education*. 2020;5. (in Russian). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30101> (accessed 20.07.2021).
7. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2539. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>
8. Chaulin A.M., Grigorieva Yu.V. The role of biologics in preventive cardiology. *Scientific Review. Biological science*. 2021;2:10–16. (in Russian). Available at: <https://science-biology.ru/ru/article/view?id=1224> (accessed 20.06.2021).
9. Gan W.Q., Allen R.W., Brauer M., Davies H.W., Mancini G.B., Lear S.A. Long-term exposure to traffic-related air pollution and progression of carotid artery atherosclerosis: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2014 Apr 7;4(4):e004743. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004743>
10. Tian Y., Liu H., Wu Y., Si Y., Song J., Cao Y. et al. Association between ambient fine particulate pollution and hospital admissions for cause specific cardiovascular disease: time series study in 184 major Chinese cities. *BMJ*. 2019 Dec. 30;367:l6572. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.l6572>
11. Xu Q., Wang S., Guo Y., Wang C., Huang F., Li X. et al. Acute exposure to fine particulate matter and cardiovascular hospital emergency room visits in Beijing, China. *Environ Pollut*. 2017 Jan;220(Pt A):317–327. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.09.065>
12. Wei Z., Wang L., Chen M., Zheng Y. The 2013 severe haze over the southern HeBei, China: PM_{2.5}, composition and source apportionment. *Atmospheric Pollution Research*. 2014;5(4):759–768. Available at: <https://doi.org/10.5094/APR.2014.085>
13. Werner M., Kryza M., Dore A.J. Differences in the Spatial Distribution and Chemical Composition of PM₁₀ Between the UK and Poland. *Environ Model Assess*. 2014;19:179–192. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10666-013-9384-0>
14. Philip G., Nayak A.S., Berger W.E., Leynadier F., Vrijens F., Dass S.B., Reiss T.F. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2004 Oct;20(10):1549–58. Available at: <https://doi.org/10.1185/030079904x3348>
15. Wang G., Zheng X., Duan H., Dai Y., Niu Y., Gao J. et al. High-content analysis of particulate matters-induced oxidative stress and organelle dysfunction in vitro. *Toxicol In Vitro*. 2019 Sep;59:263–274. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.04.026>
16. Zeka A., Sullivan J.R., Vokonas P.S., Sparrow D., Schwartz J. Inflammatory markers and particulate air pollution: characterizing the pathway to disease. *Int J Epidemiol*. 2006 Oct;35(5):1347–54. Available at: <https://doi.org/10.1093/ije/dyl132>
17. Meng X., Zhang Y., Yang K.Q., Yang Y.K., Zhou X.L. Potential Harmful Effects of PM_{2.5} on Occurrence and Progression of Acute Coronary Syndrome: Epidemiology, Mechanisms, and Prevention Measures. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Jul 25;13(8):748. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph13080748>
18. Künzli N., Jerrett M., Mack W.J., Beckerman B., LaBree L., Gilliland F. et al. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Perspect*. 2005 Feb;113(2):201–6. Available at: <https://doi.org/10.1289/ehp.7523>
19. Breton C.V., Wang X., Mack W.J., Berhane K., Lopez M., Islam T.S., et al. Childhood air pollutant exposure and carotid artery intima-media thickness in young adults. *Circulation*. 2012 Sep 25;126(13):1614–20. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096164>
20. Bauer M., Moebus S., Möhlenkamp S., Dragano N., Nonnemacher M., Fuchsluger M. et al. HNR Study Investigative Group. Urban particulate matter air pollution is associated with subclinical atherosclerosis: results from the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 23;56(22):1803–8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.065>
21. Adar S.D., Sheppard L., Vedal S., Polak J.F., Sampson P.D., Diez Roux A.V. et al. Fine particulate air pollution and the progression of carotid intima-medial thickness: a prospective cohort study from the multi-ethnic study of atherosclerosis and air pollution. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001430. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001430>
22. Diez Roux A.V., Auchincloss A.H., Franklin T.G., Raghunathan T., Barr R.G., Kaufman J. et al. Long-term exposure to ambient particulate matter and prevalence of subclinical atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2008 Mar 15;167(6):667–75. Available at: <https://doi.org/10.1093/aje/kwm359>
23. Sun M., Kaufman J.D., Kim S.Y., Larson T.V., Gould T.R., Polak J.F. et al. Particulate matter components and subclinical atherosclerosis: common approaches to estimating exposure in a Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis cross-sectional study. *Environ Health*. 2013 May 3;12:39. Available at: <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-39>
24. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
25. Ershova A.I., Boytsov S.A., Drapkina O.M., Balakhonova T.V. Ultrasound markers of premanifest atherosclerosis of carotid and femoral arteries in assessment of cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2018;23(8):92–98. Available at: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-92-98> (in Russian)

26. Hoffmann B, Moebus S, Möhlenkamp S, Stang A, Lehmann N, Dragano N. et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Residential exposure to traffic is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2007 Jul 31;116(5):489–96. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.693622>
27. Kaufman J.D., Adar S.D., Barr R.G., Budoff M., Burke G.L., Curl C.L. et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2016 Aug 13;388(10045):696–704. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00378-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00378-0)
28. Hoffmann B, Moebus S, Kröger K, Stang A, Möhlenkamp S, Dragano N. et al. Residential exposure to urban air pollution, ankle-brachial index, and peripheral arterial disease. *Epidemiology*. 2009 Mar;20(2):280–8. Available at: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181961ac2>
29. Kalsch H, Hennig F, Moebus S, Möhlenkamp S, Dragano N, Jakobs H. et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Are air pollution and traffic noise independently associated with atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Eur Heart J*. 2014 Apr;35(13):853–60. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd426>
30. Brook R.D., Rajagopalan S, Pope C.A. 3rd, Brook J.R., Bhatnagar A, Diez-Roux A.V. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Jun 1;121(21):2331–78. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d8bec1>
31. Crouse D.L., Peters P.A., van Donkelaar A., Goldberg M.S., Villeneuve P.J., Brion O. et al. Risk of nonaccidental and cardiovascular mortality in relation to long-term exposure to low concentrations of fine particulate matter: a Canadian national-level cohort study. *Environ Health Perspect*. 2012 May;120(5):708–14. Available at: <https://doi.org/10.1289/ehp.1104049>
32. Pinault L., Tjepkema M., Crouse D.L., Weichenthal S., van Donkelaar A., Martin R.V. et al. Risk estimates of mortality attributed to low concentrations of ambient fine particulate matter in the Canadian community health survey cohort. *Environ Health*. 2016 Feb 11;15:18. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0111-6>
33. Christidis T., Erickson A.C., Pappin A.J., Crouse D.L., Pinault L.L., Weichenthal S.A. et al. Low concentrations of fine particle air pollution and mortality in the Canadian Community Health Survey cohort. *Environ Health*. 2019 Oct 10;18(1):84. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0518-y>
34. Huang W., Wang G., Lu S.E., Kipen H., Wang Y., Hu M. 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 Dec 1;186(11):1150–9. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0850OC>
35. Rich D.Q., Kipen H.M., Huang W., Wang G., Wang Y., Zhu P. et al. Association between changes in air pollution levels during the Beijing Olympics and biomarkers of inflammation and thrombosis in healthy young adults. *JAMA*. 2012 May 16;307(19):2068–78. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.3488>
36. Chaulin A.M., Grigoryeva Yu.V., Duplyakov D.V. Modern views about the pathophysiology of atherosclerosis. Part 1. The role of impaired lipid metabolism and endothelial dysfunction (literature review). *Medicine in Kuzbass*. 2020;2:34–41. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2020-10015>
37. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. On the role of pcsk9 in the development of atherosclerosis: molecular aspects. *Molecular medicine*. 2021;19(2):8–15. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-02-02>
38. Chaulin A.M., Grigoryeva Yu.V., Duplyakov D.V. About the role of immuno-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of atherosclerosis. *European Journal of Natural History*. 2020;5:2–6. Available at: <https://doi.org/10.17513/ejnh.34123>
39. Matsuzawa Y., Kwon T.G., Lennon R.J., Lerman L.O., Lerman A. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015. 13;4(11):e002270. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002270>
40. Brook R.D., Urch B., Dvorchak J.T., Bard R.L., Speck M., Keeler G. et al. Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans. *Hypertension*. 2009 Sep;54(3):659–67. Available at: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130237>
41. Krishnan R.M., Adar S.D., Szpiro A.A., Jorgensen N.W., Van Hee V.C., Barr R.G. 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;60(21):2158–2166. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.973>
42. Pope C.A., Bhatnagar A., McCracken J.P., Abplanalp W., Conklin D.J., O'Toole T. Exposure to Fine Particulate Air Pollution Is Associated With Endothelial Injury and Systemic Inflammation. *Circ Res*. 2016 Nov 11;119(11):1204–1214. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309279>
43. Wang T., Chiang E.T., Moreno-Vinasco L., Lang G.D., Pendyala S., Samet J.M. et al. Particulate matter disrupts human lung endothelial barrier integrity via ROS- and p38 MAPK-dependent pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010 Apr;42(4):442–9. Available at: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2008-0402OC>
44. Wang M., Hou Z.H., Xu H., Liu Y., Budoff M.J., Szpiro A.A. et al. Association of Estimated Long-term Exposure to Air Pollution and Traffic Proximity With a Marker for Coronary Atherosclerosis in a Nationwide Study in China. *JAMA Netw Open*. 2019 Jun 5;2(6):e196553. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.6553>
45. Zhou Z., Shao T., Qin M., Miao X., Chang Y., Sheng W. et al. The effects of autophagy on vascular endothelial cells induced by airborne PM_{2.5}. *J Environ Sci (China)*. 2018 Apr;66:182–187. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jes.2017.05.019>
46. Montiel-Dávalos A., Alfaro-Moreno E., López-Marure R. PM_{2.5} and PM₁₀ induce the expression of adhesion molecules and the adhesion of monocytic cells to human umbilical vein endothelial cells. *Inhal Toxicol*. 2007;19 Suppl 1:91–8. Available at: <https://doi.org/10.1080/08958370701495212>
47. Febbraio M., Podrez E.A., Smith J.D., Hajjar D.P., Hazen S.L., Hoff H.F. et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest*. 2000 Apr;105(8):1049–56. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI9259>
48. Geng J., Liu H., Ge P., Hu T., Zhang Y., Zhang X. et al. PM_{2.5} promotes plaque vulnerability at different stages of atherosclerosis and the formation of foam cells via TLR4/MyD88/NFκB pathway. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019 Jul 30;176:76–84. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.03.068>
49. Mollace V., Gliozzi M., Musolino V., Carresi C., Muscoli S., Mollace R. et al. Oxidized LDL attenuates protective autophagy and induces apoptotic cell death of endothelial cells: Role of oxidative stress and LOX-1 receptor expression. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:152–158. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.007>
50. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. The role of PCSK9 in the regulation of lipoprotein transport (literature review). *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2021;24(1):42–45 (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-01-04>

51. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019;7(2):45–57. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2019-12005>.
52. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 24–35. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2019-14004>.
53. Li H., Cai J., Chen R., Zhao Z., Ying Z., Wang L. et al. Particulate Matter Exposure and Stress Hormone Levels: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial of Air Purification. *Circulation*. 2017 Aug 15;136(7):618–627. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026796>.
54. Mao S., Chen G., Liu F., Li N., Wang C., Liu Y. et al. Long-term effects of ambient air pollutants to blood lipids and dyslipidemias in a Chinese rural population. *Environ Pollut*. 2020; 256: 113403. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113403>.
55. McGuinn L.A., Schneider A., McGarrah R.W., Ward-Caviness C., Neas L.M., Di Q. et al. Association of long-term PM_{2.5} exposure with traditional and novel lipid measures related to cardiovascular disease risk. *Environ Int*. 2019 Jan;122:193–200. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.001>.
56. Bell G., Mora S., Greenland P., Tsai M., Gill E., Kaufman J.D. Association of Air Pollution Exposures With High-Density Lipoprotein Cholesterol and Particle Number: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 May;37(5):976–982. Available at: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308193>.
57. Ramanathan G., Yin F., Speck M., Tseng C.H., Brook J.R., Silverman F. et al. Effects of urban fine particulate matter and ozone on HDL functionality. *Part Fibre Toxicol*. 2016 May 24;13(1):26. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12989-016-0139-3>.
58. Freeman SR, Jin X, Anzinger JJ, Xu Q, Purushothaman S, Fessler MB, et al. ABCG1-mediated generation of extracellular cholesterol microdomains. *J Lipid Res*. 2014 Jan;55(1):115–27. Available at: <https://doi.org/10.1194/jlr.M044552>.
59. Riwanto M., Rohrer L., Roschitzki B., Besler C., Mocharla P., Mueller M. et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling. *Circulation*. 2013 Feb 26;127(8):891–904. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.108753>.
60. Sun Q., Wang A., Jin X., Natanzon A., Duquaine D., Brook R.D. et al. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA*. 2005 Dec 21;294(23):3003–10. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.294.23.3003>.
61. Du X., Jiang S., Zeng X., Zhang J., Pan K., Zhou J. et al. Air pollution is associated with the development of atherosclerosis via the cooperation of CD36 and NLRP3 inflammasome in ApoE^{-/-} mice. *Toxicol Lett*. 2018 Jun 15;290:123–132. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.03.022>.
62. Rao X., Zhong J., Maisyeyu A., Gopalakrishnan B., Villamena F.A., Chen L.C., Harkema J.R. et al. CD36-dependent 7-ketocholesterol accumulation in macrophages mediates progression of atherosclerosis in response to chronic air pollution exposure. *Circ Res*. 2014 Oct 10;115(9):770–780. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.304666>.
63. Shi Y., Hu J., Geng J., Hu T., Wang B., Yan W. et al. Berberine treatment reduces atherosclerosis by mediating gut microbiota in apoE^{-/-} mice. *Biomed Pharmacother*. 2018 Nov;107:1556–1563. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.148>.
64. Crobeddu B., Aragao-Santiago L., Bui L.C., Boland S., Baeza Squiban A. Oxidative potential of particulate matter 2.5 as predictive indicator of cellular stress. *Environ Pollut*. 2017 Nov;230:125–133. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.051>.
65. Gisterå A., Hansson G.K. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Jun;13(6):368–380. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.51>.
66. Sotty J., Kluzka J., De Sousa C., Tardivel M., Anthérieu S., Alleman L.Y. et al. Mitochondrial alterations triggered by repeated exposure to fine (PM_{2.5}) and quasi-ultrafine (PM_{0.18}) fractions of ambient particulate matter. *Environ Int*. 2020 Sep;142:105830. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105830>.
67. Liu J., Liang S., Du Z., Zhang J., Sun B., Zhao T. et al. PM_{2.5} aggravates the lipid accumulation, mitochondrial damage and apoptosis in macrophage foam cells. *Environ Pollut*. 2019 Jun;249:482–490. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.03.045>.
68. Tian G., Wang J., Lu Z., Wang H., Zhang W., Ding W., Zhang F. Indirect effect of PM_{2.5} on endothelial cells via inducing the release of respiratory inflammatory cytokines. *Toxicol In Vitro*. 2019 Jun;57:203–210. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.03.013>.
69. Prueitt R.L., Cohen J.M., Goodman J.E. Evaluation of atherosclerosis as a potential mode of action for cardiovascular effects of particulate matter. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015 Nov 15;73(2 Suppl):S1–15. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.09.034>.
70. Chaulin A. Cardiac Troponins: Contemporary Biological Data and New Methods of Determination. *Vasc Health Risk Manag*. 2021 Jun 3;17:299–316. Available at: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S300002>.
71. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. On the potential effect of circadian rhythms of cardiac troponins on the diagnosis of acute myocardial infarction. *Signa Vitae*. 2021;17(3):79–84. Available at: <https://doi.org/10.22514/sv.2021.050>.
72. Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Duplyakov D.V. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(35):4061. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-406>.
73. Kim K.N., Kim J.H., Jung K., Hong Y.C. Associations of air pollution exposure with blood pressure and heart rate variability are modified by oxidative stress genes: A repeated-measures panel among elderly urban residents. *Environ Health*. 2016 Mar 25;15:47. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0130-3>.
74. Pieters N., Plusquin M., Cox B., Kicinski M., Vangronsveld J., Nawrot T.S. An epidemiological appraisal of the association between heart rate variability and particulate air pollution: a meta-analysis. *Heart*. 2012 Aug;98(15):1127–35. Available at: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301505>.
75. 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 Sep;176(1):166–70. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.012>.
76. Pei Y., Jiang R., Zou Y., Wang Y., Zhang S. et al. Effects of Fine Particulate Matter (PM_{2.5}) on Systemic Oxidative Stress and Cardiac Function in ApoE^{-/-} Mice. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 May 12;13(5):484. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph13050484>.
77. Fuks K.B., Weinmayr G., Hennig F., Tzivian L., Moebus S., Jakobs H. et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Association of long-term exposure to local industry- and traffic-specific particulate matter with arterial blood pressure and incident hypertension. *Int J Hyg Environ Health*. 2016 Aug;219(6):527–35. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.05.008>.
78. Ying Z., Xu X., Bai Y., Zhong J., Chen M., Liang Y. et al. Long-term exposure to concentrated ambient PM_{2.5} increases mouse blood pressure through abnormal activation of the sympathetic nervous system: a role for hypothalamic inflammation. *Environ Health Perspect*. 2014 Jan;122(1):79–86. Available at: <https://doi.org/10.1289/ehp.1307151>.
79. Gerhard GT, Duell PB. Homocysteine and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1999 Oct;10(5):417–28. Available at: <https://doi.org/10.1097/00041433-199910000-00006>.

80. Chaulin A.M. Diagnostic value of highly sensitive cardiac troponins and mechanisms of their increase in serum and urine in arterial hypertension. *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio*. 2021;17(2):99–107. Available at: <https://doi.org/10.23736/S1825-859X.21.00107-9>
81. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Bazyuk E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66–75. (In Russian). Available at: <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n414>
82. Chaulin A., Duplyakov D. Modern ideas about the diagnostic significance and mechanisms of increasing the levels of cardiac troponins in arterial hypertension in human biological fluids. *Cardiology in Belarus*. 2022;14(1):80–94. doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.1.008>
83. Xu H., Brook R.D., Wang T., Song X., Feng B., Yi T., Liu S., Wu R., Chen J., Zhang Y., Liu S., Zhao., Wang Y., Zheng L., Huo Y., Rajagopalan S., Li J., Huang W. Short-term effects of ambient air pollution and outdoor temperature on biomarkers of myocardial damage, inflammation and oxidative stress in healthy adults. *Environ Epidemiol*. 2019 Dec 2;3(6):e078. doi: 10.1097/EE9.0000000000000078.
84. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Cardiac troponins: Current data on the diagnostic value and analytical characteristics of new determination methods. *Cor et Vasa*. 2021;63(4):486–493. doi: 10.33678/COR.2021.041.
85. Zhang S., Breitner S., Cascio W.E., Devlin R.B., Neas L.M., Ward-Caviness C., Diaz-Sanchez D., Kraus W.E., Hauser E.R., Schwartz J., Peters A., Schneider A. Association between short-term exposure to ambient fine particulate matter and myocardial injury in the CATHGEN cohort. *Environ Pollut*. 2021 Apr 15;275:116663. doi: 10.1016/j.envpol.2021.116663.
86. Eze U.U., Eke I.G., Anakwue R.C., Oguejiofor C.F., Onyejekwe O.B., Udeani I.J., Onunze C.J., Obed U.J., Eze A.A., Anaga A.O., Anene B.M. Effects of Controlled Generator Fume Emissions on the Levels of Troponin I, C-Reactive Protein and Oxidative Stress Markers in Dogs: Exploring Air Pollution-Induced Cardiovascular Disease in a Low-Resource Country. *Cardiovasc Toxicol*. 2021 Dec;21(12):1019–1032. doi: 10.1007/s12012-021-09693-8.
87. Chaulin A.M. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 1. *Life (Basel)*. 2021;11(9):914. Published 2021 Sep 2. doi:10.3390/life11090914
88. Chaulin A.M. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 2. *Life (Basel)*. 2021;11(11):1175. Published 2021 Nov 3. doi:10.3390/life11111175
89. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Analytical review of modern information on the physiological and pathochemical mechanisms of the release of cardiospecific proteins from muscle tissue, methodology and technologies of their research, interpretation of the results. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2022;11(1):78–97. doi: 10.34883/PI.2022.11.1.018. (In Russian)
90. Chaulin A.M., Abashina O.E., Duplyakov D.V. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2590. Available at: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2590>. (In Russian)