

О роли загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Меры профилактики

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

¹ФБГУН “Институт вычислительных технологий Сибирского отделения Российской академии наук”.

Новосибирск; ²ООО “БИОСОФТ.РУ”. Новосибирск; ³ФГАОУ ВО “Новосибирский национальный

исследовательский государственный университет (НГУ)”. Новосибирск; ⁴ФБГНУ “Федеральный

исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук”. Новосибирск, Россия

В обзоре освещены современные представления о роли загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами (particulate matter, или РМ) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Для этой цели были использованы материалы статей, индексированных в базах PubMed и РИНЦ. Рассмотрены результаты влияния РМ в зависимости от их размера, происхождения, химического состава, концентрации в воздухе на возникновение и прогрессирование ССЗ, меры профилактики. РМ с аэродинамическим диаметром $\leq 2,5$ мкм (PM_{2,5}) признаны самыми опасными. Эпидемиологическими исследованиями установлено дозозависимое действие РМ на клетки. Окислительный стресс, повреждение генома клеток и эпигенетические изменения при действии РМ являются важным звеном патогенеза ССЗ. Систематизация научных результатов посредством формализованного описания способствует пониманию патогенеза ССЗ, и облегчает использование этих результатов в практической медицине для оценки риска возникновения, ранней диагностики, прогноза, повышения

эффективности лечения больных и разработки мер профилактики.

Ключевые слова: загрязнение воздуха, взвешенные частицы, патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, меры профилактики, обзор.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/11-2019

Рецензия получена 13/12-2019

Принята к публикации 17/12-2019



Для цитирования: Колпакова А. Ф., Шарипов Р. Н., Волкова О. А., Колпаков Ф. А. О роли загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Меры профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2421. doi:10.15829/1728-8800-2020-2421

Role of air pollution by particulate matter in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Prevention measures

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

¹Institute of Computational Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Novosibirsk, Russia; ²LLC BIOSOFT.RU.

Novosibirsk, Russia; ³Novosibirsk State University. Novosibirsk, Russia; ⁴Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Novosibirsk, Russia

The review highlights contemporary concepts about the role of atmospheric air pollution by particulate matter (PM) in pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD). We used publications from the PubMed and Russian Science Citation Index databases. The influence of PM on the development and progression of CVD is considered depending on size, origin, chemical composition, concentration in air. PM with an aerodynamic diameter of $\leq 2,5$ μm (PM_{2,5}) are recognized as the most dangerous. Epidemiological studies have established a dose-dependent effect PM. Oxidative stress, damage of genome of cell and epigenetic changes associated with PM effect are the important component of CVD pathogenesis. Systematization of scientific data through a formalized description helps to understand the pathogenesis of CVD and facilitates its practical use for assessing the risk of occurrence, early diagnosing, prognostication, increasing the effectiveness of treatment, and developing preventive measures.

Key words: air pollution, particulate matter, pathogenesis, cardiovascular diseases, preventive measures, review.

Relationships and Activities: none.

Kolpakova A. F. ORCID: 0000-0001-5544-2744, Sharipov R. N.* ORCID: 0000-0003-2182-5493, Volkova O. A. ORCID: 0000-0003-3357-3297, Kolpakov F. A. ORCID: 0000-0002-0396-0256.

*Corresponding author:
shrus79@gmail.com

Received: 22/11-2019

Revision Received: 13/12-2019

Accepted: 17/12-2019

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: shrus79@gmail.com

Тел.: +7 (3833) 63-68-29

[Колпакова А. Ф. — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории моделирования геоэкологических систем (совместно с ИВЭП СОРАН), ORCID: 0000-0001-5544-2744, Шарипов Р. Н.* — ²руководитель проектов, ³старший преподаватель, ORCID: 0000-0003-2182-5493, Волкова О. А. — к.б.н., н.с. лаборатории геномной инженерии, ORCID: 0000-0003-3357-3297, Колпаков Ф. А. — ¹к.б.н., зав. лабораторией биоинформатики, ⁴технический директор, ORCID: 0000-0002-0396-0256].

For citation: Kolpakova A. F., Sharipov R. N., Volkova O. A., Kolpakov F. A. Role of air pollution by particulate matter in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Prevention measures. *Cardiovascular*

Therapy and Prevention. 2020;19(3):2421. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2421.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АФК — активные формы кислорода, микроРНК — микро рибонуклеиновая кислота, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОС — окислительный стресс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ФР — факторы риска, PM_{2,5} — particulate matter (взвешенные частицы размером 2,5 мкм).

По данным Всемирной организации здравоохранения в настоящее время загрязнение атмосферы является серьезной проблемой, приводящей к миллионам преждевременных смертей по всему миру, особенно в развивающихся странах. По последним подсчетам, в мире 3,15 млн смертей в год связано с загрязнением воздуха взвешенными частицами (PM от англ. particulate matter) размером <2,5 мкм (PM_{2,5}), которое является одним из 10 ведущих факторов риска (ФР) смерти [1-3]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в развитии которых PM_{2,5} играют немалую роль, остаются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, несмотря на некоторое улучшение картины за последние годы [4].

Более 90% населения планеты подвергается воздействию загрязненного воздуха, при этом уровень загрязнений превышает допустимый, декларируемый Руководством по качеству воздуха Всемирной организации здравоохранения [3]. Анализ исследований, проведенных в различных частях земного шара, показал, что воздействие загрязняющих воздух веществ, в т.ч. PM, является одним из ведущих ФР развития неинфекционных заболеваний у взрослых, и создает значительную угрозу здоровью нынешнего и будущих поколений. На долю ССЗ — основного компонента в структуре неинфекционных заболеваний — приходится 60-80% преждевременных смертей, связанных с загрязнением воздуха [1]. Согласно данным 2016г, среди приоритетных веществ, формирующих сверхнормативное загрязнение атмосферного воздуха как городских, так и сельских территорий в РФ, первое место занимают PM (в 28% и 35% проб с превышением, соответственно) [5].

Многие эпидемиологические исследования показали, что среди ССЗ особенно острый коронарный синдром (ОКС) тесно связан с загрязнением воздуха PM. При этом PM_{2,5} играют наиболее значимую роль в развитии этого заболевания [6-8]. Исследования, проведенные в китайских городах с высоким уровнем загрязнения PM, показали, что долговременное воздействие PM_{2,5} ассоциируется с ССЗ [9-12]. Существуют убедительные доказательства того, что увеличение частоты возникновения ОКС связано с увеличением концентрации PM_{2,5} [6, 13]. Следует отметить, что катастрофические последствия ССЗ могут наблюдаться даже при уровне PM_{2,5} <15 мкг/м³, который ниже, чем текущий предел. Более чувствительны к влиянию воз-

действия PM_{2,5} женщины [14], пожилые люди [15] и лица, страдающие сахарным диабетом [8, 15].

Анализ литературных данных показал, что увеличение концентрации PM_{2,5} в течение нескольких сут. или нед. до возникновения острого инфаркта миокарда (ОИМ) связано с повышенным риском развития этого заболевания [7, 8]. Кратковременное увеличение концентрации PM_{2,5} и PM₁₀ в атмосферном воздухе было ассоциировано с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме у пациентов с ОИМ и ростом случаев их госпитализации [11, 16]. При кратковременном увеличении загрязнения воздуха PM повышался и риск возникновения ОИМ, инсульта и острой сердечной недостаточности, даже когда концентрация PM_{2,5} была ниже европейских стандартов [17].

Вместе с тем, существуют литературные сообщения, например, результаты канадского когортного исследования [14], в котором не было выявлено ассоциации загрязнения воздуха PM_{2,5} с госпитализацией пациентов с ОИМ. Эти противоречия могут быть объяснены неадекватным размером выборки, различиями в характеристиках исследуемой популяции, источниках PM_{2,5} и уровнях воздействия, включая время и концентрацию.

В ряде исследований было показано, что долговременное воздействие высоких концентраций PM_{2,5} ассоциировано с повышенным артериальным давлением (АД) и артериальной гипертензией (АГ). При этом частота выявления АГ была выше среди пациентов среднего возраста, лиц с ожирением, а также городских жителей [9, 10, 18, 19]. Подобные ассоциации были обнаружены и для PM₁ [12].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие связь загрязнения PM_{2,5} с риском развития ССЗ, их роль в патогенезе этих заболеваний изучена недостаточно.

Механизм действия PM

Известно, что окислительный стресс (ОС) при действии PM является центральной ступенью провоспалительной реакции, а активные формы кислорода (АФК) и азота могут быть триггерами высвобождения цитокинов из тканей через транскрипционные факторы NF- κ B (ядерный фактор “каппа-би”), AP-1 (белок-активатор 1), NRF2 (ядерный фактор, подобный выделенному из эритроидных клеток-2), и AhR (рецептор ариловых углеводов) [20, 21]. ОС также участвует в модулировании риска смерти от ССЗ, чувствительности к ишемии, перфузион-

ному повреждению, возникновению и прогрессированию метаболических заболеваний при воздействии загрязнения PM_{2,5}. Это, вероятно, связано с наличием ряда общих сигнальных путей, в т.ч. на функциональном уровне: эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, прокоагуляция и нарушение баланса вегетативной нервной системы и регуляции АД [22].

Воздействие PM_{2,5} может приводить к повреждению митохондрий различных органов, как это было показано на сердечной мышце у крыс, развитию ОС и повышению уровня провоспалительных медиаторов, что, как предполагают, может способствовать возникновению ССЗ [23].

Установлено, что ОС всегда сопровождается нитративным стрессом. АФК вступают в реакцию с оксидом азота (NO) и другими активными формами азота, такими как пероксинитрит, что приводит к повреждению дезоксирибонуклеиновой кислоты, белков и липидов, способствует развитию атеросклероза [24].

Патологические изменения при воздействии PM почти всегда начинаются с эндотелиального повреждения, за которым следует артериальное воспаление, чрезмерное высвобождение факторов роста, провоспалительных и вазоактивных факторов, а также ремоделирование сосудов, обусловленное пролиферацией гладкомышечных клеток, образование бляшек и атеросклероз [25]. Отрыв уязвимых бляшек активирует каскад коагуляции, что приводит к тромбозу и нарушению кровотока в коронарных артериях [26]. ОИМ обычно сопровождается микротромбозом без полной обструкции коронарной артерии. Нестабильная стенокардия, обусловленная влиянием PM_{2,5}, патофизиологически сходна с ОИМ, но развивается без гибели миоцитов. При этом ОИМ с подъемом сегмента ST чаще всего возникает в результате разрыва уязвимых бляшек с последующим образованием тромба и полной окклюзией просвета коронарных артерий [26].

В ряде исследований сообщалось о связи между кратковременным и длительным воздействием загрязнения воздуха PM и снижением вариабельности сердечного ритма, что считается маркером дисбаланса вегетативной нервной системы и ФР смерти от ССЗ [27]. Результаты более ранних исследований на животных хорошо согласуются с этими наблюдениями [28].

Установлено, что механизм действия PM на сердечно-сосудистую систему (ССС) зависит от их состава и размера, от дозы и времени воздействия. С использованием принципа редукционизма и модельных подходов на основе библиотеки PM_{2,5} изучили [29] (2018) состав 63 образцов частиц и пришли к следующим заключениям:

— только определенные компоненты PM_{2,5} ответственны за ОС, клеточный апоптоз и цитотоксичность;

— каждый специфический компонент PM_{2,5} (например, мышьяк, свинец, хром) влияет на определенный орган-мишень;

— клеточный ОС и апоптоз относят к одним из основных механизмов цитотоксичности, обусловленной PM_{2,5};

— PM_{2,5} и их компоненты могут оказывать синергетическое или просто аддитивное влияние.

Так, авторы [17] (2017) в результате анализа многочисленных эпидемиологических исследований установили, что длительное воздействие таких компонентов PM_{2,5}, как металлы дорожно-транспортного происхождения, связано с повышенным риском атеросклероза, о чем свидетельствует преждевременная кальцификация аорты и коронарных артерий. АФК вызывают эндотелиальную дисфункцию, активацию моноцитов и некоторые проатерогенные изменения в липопротеинах, которые инициируют образование атеросклеротических бляшек. При этом авторы отметили, что PM_{2,5} и ультрадисперсные частицы (PM_{0,1}), образующиеся при сжигании топлива, обладают более выраженным действием на ССС.

Повышенный уровень частиц хрома в воздухе и, соответственно, в крови у шахтеров, был ассоциирован с повышенным в 3,5-12,0 раз относительным риском развития атеросклеротических изменений сосудистой стенки, морфологической перестройкой миокарда и клапанного аппарата по сравнению с наземным персоналом [30].

В 2017г [31] исследовали комбинированные эффекты наночастиц кремнезема и/или наночастиц сажи, содержащих свинец, на клетки миокарда человека линии AC16. Было установлено, что наличие в наночастицах свинца может увеличить продукцию АФК, привести к уменьшению выработки лактатдегидрогеназы и малонового диальдегида, уменьшить активность супероксиддисмутазы и глутатиона; индуцировать воспаление за счет повышения уровня С-реактивного белка и фактора некроза опухоли-альфа, а также индуцировать апоптоз за счет увеличения уровня каспазы-3 и -9, а также белка Вах при снижении уровня антиапоптотического белка Bcl-2.

В 2019г [32] проанализировали влияние PM_{2,5} на обмен липидов у 6587 пациентов (Северная Каролина, США), направленных на катетеризацию сердца. Была установлена положительная ассоциация между долговременным воздействием PM_{2,5} и уровнем общего холестерина, а также мелкими частицами липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и уровнем аполипопротеина (апо) В. Аналогичные данные были получены Wu XM, et al. (2019) в долговременном исследовании Study of Women's Health Across the Nation у женщин разных стран. При стратифицированном анализе воздействия PM_{2,5} наблюдался повышенный уровень атероген-

ных липопротеинов, в основном, у женщин без дислипидемии, а у женщин в пременопаузе наблюдалось повышение уровня атерогенных липопротеинов наряду со снижением уровня атеропротективных липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и их основного белка апо АI и повышением липопротеина(а). Авторы пришли к заключению, что воздействие PM_{2,5} сопровождается нарушениями транспорта липидов в системе липопротеинов и может увеличивать риск развития ССЗ [33].

Таким образом, PM_{2,5}-индуцированные неблагоприятные эффекты на ССС, в частности ОКС, возникают благодаря множественным механизмам, включая ОС, усиление воспалительных процессов, повреждение эндотелия, вегетативную дисфункцию и повреждение митохондрий, а также генотоксичность. Эти эффекты могут привести к ряду патологических изменений и заболеваний, таких как атеросклероз коронарных артерий, гипертония, ишемия ткани сердца, гиперкоагуляция [7].

Генетические и эпигенетические изменения

В 2016г изучили [34] эффекты PM_{2,5}, богатых металлами, из состава сварочного аэрозоля, и метилирования митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенной из крови здоровых рабочих, на вариабельность сердечного ритма. Было установлено, что лица с более высоким уровнем метилирования оказались более восприимчивыми к неблагоприятному влиянию частиц на сердечный ритм.

Обусловленное воздействием PM изменение регуляции генов посредством молекул микро-рибонуклеиновой кислоты (микроРНК), которые переносятся между клетками с помощью внеклеточных везикул, может играть важную роль в патогенезе ССЗ. Была изучена (2016г) связь между уровнем PM_{2,5} в окружающей среде и экспрессией внеклеточных везикул с инкапсулированными в них микроРНК, а также их участие в сигнальных путях, связанных с развитием ССЗ. Для этого с использованием платформы NanoString nCounter был проведен скрининг 800 микроРНК в 42 образцах сыворотки от 22 случайно выбранных пожилых участников исследования Normative Aging Study. Выявлена существенная связь между длительным (один год) воздействием PM_{2,5} и повышенным уровнем в сыворотке крови внеклеточных везикул с инкапсулированными в них микроРНК [35].

В результате анализа литературных публикаций за период с 2009 по 2016гг [36] (2018) пришли к заключению, что острое воздействие PM_{2,5} вызывает не только ОС, но и нарушение гемостатического баланса в сторону протромботического/прокоагуляционного состояния. Активация тромбоцитов, ОС, взаимодействие между интерлейкином-6 и тканевым фактором являются потенциально важными событиями при развитии тромбоза, опосре-

дованного загрязнением PM, наряду с возрастающей ролью циркулирующих микровезикул и эпигенетических изменений.

Изучили (в 2017г) влияние PM_{2,5} на клетки миокарда человека (линия AC16) с использованием микрочипов и методов биоинформатики [37]. Было установлено, что воздействие PM_{2,5} приводит к повышению экспрессии 166 генов и снижению экспрессии 306 генов. Клеточные сигнальные пути, такие как взаимодействие рецепторов цитокинов и цитокинов, путь транскрипционного фактора NF-κB, путь хемокинов, эндокринная и регулируемая другими факторами реабсорбция кальция, путь Т-лимфотропного вируса человека первого типа и путь молекул клеточной адгезии — были активированы, в то время как путь ростового фактора TGF-beta был подавлен. Исследование сигнальных сетей показало, что значительно сниженная экспрессия была отмечена у генов тубулина *TUBA4A*, рецепторной киназы *ADRBK2*, регулятора биогенеза рибосом *BRIX1*, белка структурной поддержки хромосом *SMC4*, фактора инициации трансляции *EIF5B*, метилтрансферазы *PRMT1*, протеазы *ATG4B* и белка кинетохора *NDC80*, тогда как экспрессия гена кератина *KRT6B* была заметно увеличена по сравнению с контрольной группой.

При оценке [38] (2019) экспрессии генов микроРНК в эндотелиальных клетках в ответ на воздействие PM_{2,5} с помощью микрочипов сравнивали экспрессию 18 микроРНК в выборке из лиц, подвергавшихся воздействию PM дозой 2,5 мкг/см², с контрольной выборкой. Из исследованных микроРНК, экспрессия 11 была повышена, а 7 — снижена. Компьютерный анализ сигнальных путей показал, что пути, регулирующие эндоцитоз, эффекты транскрипционных факторов FoxO и киназ PI3K-Akt, участвуют в развитии кардиотоксичности, вызванной PM_{2,5}.

Было показано [39] (2019), что воздействие PM_{2,5} приводит к повышению уровня циркулирующего в крови ангиотензина II и локальной экспрессии его предшественника, ангиотензиногена, а также ангиотензинпревращающего фермента и рецептора ангиотензина, тип 1 (AT1R) в эндотелиальных клетках сосудов, что вызывает ОС и провоспалительный ответ в эндотелии сосудов. Ингибирование митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и транскрипционного фактора AP-1 позволило существенно снизить уровень ОС и провоспалительных реакций в эндотелиальных клетках сосудов, вызванных PM_{2,5}. Таким образом, авторы пришли к выводу, что воздействие PM_{2,5} индуцирует активацию каскада МАРК/AP-1, способствует развитию воспаления и эндотелиальной дисфункции.

В результате анализа приведенных выше литературных источников с использованием BioUML (Biological Universal Modeling Language; <http://www.>

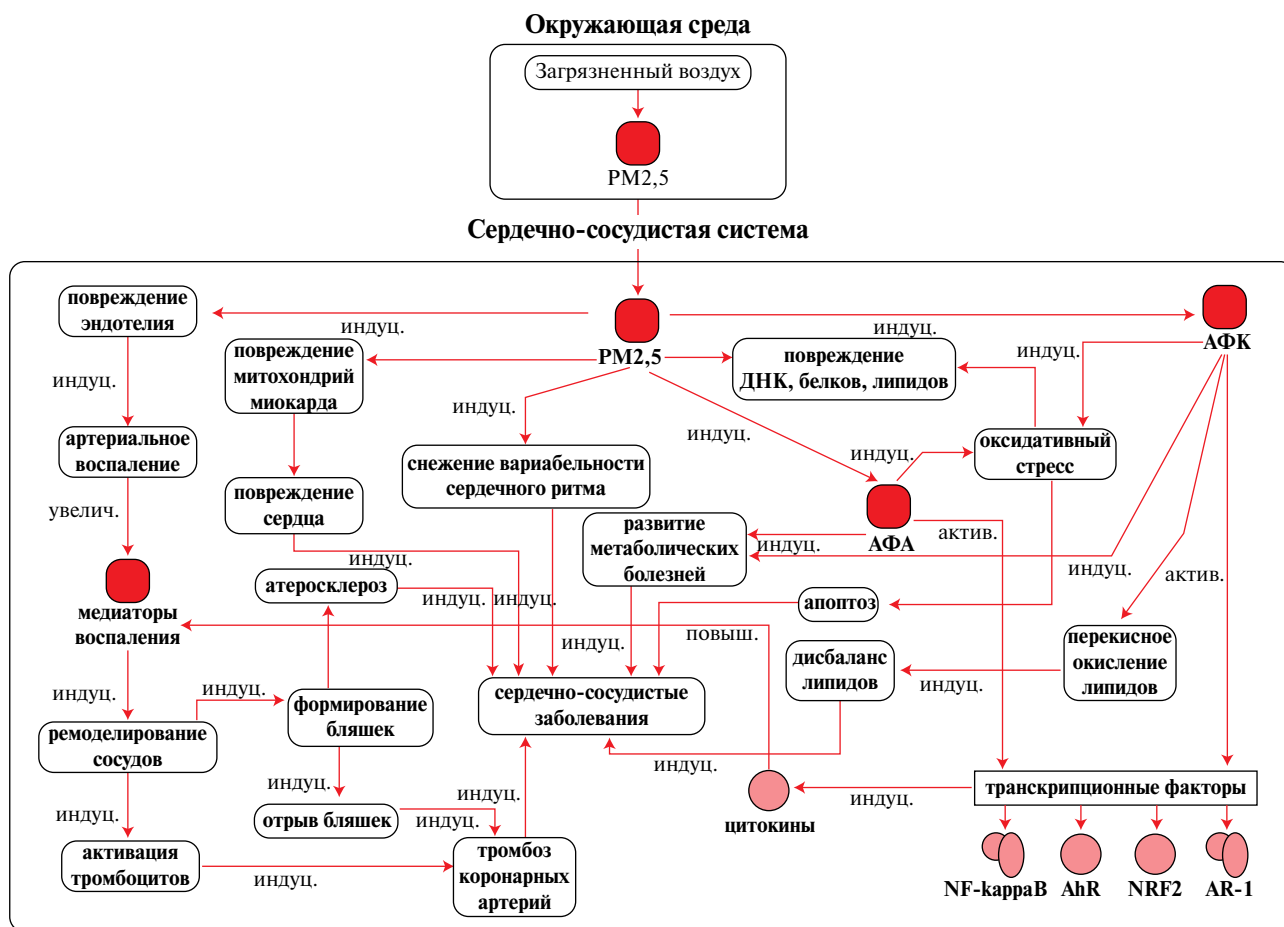


Рис. 1 Влияние взвешенных частиц PM_{2,5} на развитие ССЗ. Формализованное описание, платформа BioUML.

Примечания: актив. — активирует, индуц. — индуцирует, АФА — активные формы азота, АФК — активные формы кислорода, AhR — рецептор ароматических углеводородов, AP-1 — активирующий белок-1, NF-κB — ядерный фактор “каппа-би”, NRF-2 — ядерный фактор-2, подобный выделенному из эритроидных клеток-2.

biouml.org) — отечественной компьютерной платформы для поддержки исследований в области биоинформатики и системной биологии — создано формализованное описание влияния PM_{2,5} на патогенез ССЗ. Рисунок 1 содержит часть этого описания, и приводится в качестве примера. Создание формализованного описания биологических процессов и систем является начальным этапом в разработке их компьютерных моделей с целью проведения дальнейших исследований *in silico* и предсказания возможных эффектов.

Меры профилактики

Одним из способов профилактики ССЗ является борьба с загрязнением воздуха РМ, что не раз демонстрировало свою эффективность [40-43]. Учитывая, что автотранспорт является одним из основных источников РМ, в среднесрочной перспективе возможен переход на солнечные батареи, особенно в городах-курортах и мегаполисах [44]. Улучшение качества очистки выбросов промышленных предприятий [45] и морского транспорта также способствует сни-

жению заболеваемости населения и смертности от ССЗ [46].

В условиях загрязненного взвешенными частицами воздуха использование индивидуальных масок (респираторов), как средства защиты дыхательной системы, например, на производстве является обычной практикой. Однако в случаях смога в промышленных городах и при масштабных лесных пожарах в сухой период года, использование масок считается необходимым и в повседневной жизни. На первый взгляд, эффективность этого средства индивидуальной защиты от воздействия РМ видится ограниченной, учитывая, что сверхмелкие частицы, например, дорожно-транспортного происхождения, не задерживаются масками. Тем не менее, некоторые исследования на больных ишемической болезнью сердца, живущих в сильно загрязненных районах, показали, что использование масок снижает количество ОКС, связанных с загрязнением воздуха РМ [47]. Таким образом, вопрос эффективности стратегии по профилактике ССЗ, вызванных воздействием РМ загрязненного воздуха, остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Разделяем мнение экспертов проектов REVINAAP (Review of Evidence on Health Aspects of Air Pollution) и HRAPIE (Health Risks of Air Pollution In Europe) [48], а также европейских кардиологических обществ в отношении профилактики ССЗ [49], которое заключается в том, что любое снижение концентрации PM_{2,5} в воздухе, независимо от того, каков исходный уровень, приведет к уменьшению риска развития хронических неинфекционных заболеваний, в т.ч. ССЗ. Меры по снижению загрязненности воздуха должны приниматься на уровне высших законодательных органов всех стран мира.

Заключение

Таким образом, на основании приведенных выше данных, можно заключить, что загрязнение воздуха РМ является одним из важнейших компо-

нентов в механизме патогенеза ССЗ, однако полная схема взаимосвязей в нем пока не реконструирована и нуждается в дополнительном изучении. Снижение уровня загрязнения атмосферы РМ может значительно уменьшить риск развития ССЗ. Создание формализованных описаний биологических систем и процессов, реконструкция сигнальных путей и генных регуляторных механизмов, вовлеченных во взаимодействие “РМ-СССа” позволяет лучше понять роль загрязнения атмосферы взвешенными веществами в патогенезе ССЗ. Эти знания будут способствовать совершенствованию способов лечения и мер профилактики ССЗ.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, et al. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature*. 2015;525:367-71. doi:10.1038/nature15371.
- GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-724. doi:10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
- World Health Organization: Ambient (outdoor) air quality and health. 2018. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health) (14 Nov 2019).
- European recommendations for the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice (2016 revision). *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(6):7-85. (In Russ.) Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(6):7-85. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
- On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016: State report. — М.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2017 (In Russ.) О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. <https://www.gospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf> (14 ноября 2019).
- McGuinn LA, Ward-Caviness CK, Neas LM, et al. Association between satellite-based estimates of long-term PM_{2.5} exposure and coronary artery disease. *Environ Res*. 2016;145:9-17. doi:10.1016/j.envres.2015.10.026.
- Meng X, Zhang Y, Yang K-Q, et al. 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;13:748. doi:10.3390/ijerph13080748.
- Li J, Cheng Y, Guo S, et al. Association between ambient particulate matter air pollution and ST-elevation myocardial infarction: A case-crossover study in a Chinese city. *J Chemosphere*. 2018;12:219:724-9. doi:10.1016/j.chemosphere.2018.12.094.
- Chen SY, Wu CF, Lee JH, et al. Associations between long-term air pollutant exposures and blood pressure in elderly residents of Taipei city: a cross-sectional study. *Environ Health Perspect*. 2015;123:779-84. doi:10.1289/ehp.1408771.
- Liu C, Chen R, Zhao Y, et al. Associations between ambient fine particulate air pollution and hypertension: a nationwide cross-sectional study in China. *Sci Total Environ*. 2017;584-585:869-74. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.01.133.
- Lui H, Tian Y, Cao Y, et al. Fine particulate air pollution and hospital admissions and readmissions for acute myocardial infarction in 26 Chinese cities. *J Chemosphere*. 2018;192:282-8. doi:10.1016/j.chemosphere.2017.10.123.
- Yang BY, Guo Y, Bloom MS, et al. Ambient PM₁ air pollution, blood pressure, and hypertension: Insights from the 33 Communities Chinese Health Study. *Environ Res*. 2019;170:252-9. doi:10.1016/j.envres.2018.12.047.
- Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air Pollution and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2054-70. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.099.
- Wang X, Kindziarski W, Kaul P. Comparison of transient associations of air pollution and AMI hospitalisation in two cities of Alberta, Canada, using a case-crossover design. *BMJ Open*. 2015;5(11):e009169. doi:10.1136/bmjopen-2015-009169.
- Zhang Q, Qi W, Yao W, et al. Ambient particulate matter (PM 2.5 /PM₁₀) exposure and emergency department visits for acute myocardial infarction in Chaoyang District, Beijing, China during 2014: A case-crossover study. *J Epidemiol*. 2016;26(10):538-45. doi:10.2188/jea.JE20150209.
- Shahrbaf MA, Mahjoob MP, Khareshi I, et al. The role of air pollution on ST-elevation, myocardial infarction: a narrative mini review. *Future Cardiol*. 2018;14(4):301-6. doi:10.2217/fca-2017-0078.
- Bourdrel T, Bind M-A, Béjot Y, et al. Cardiovascular effects of air pollution. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(11):634-42. doi:10.1016/j.acvd.2017.05.00.
- Lin H, Guo Y, Zheng Y, et al. Long-Term Effects of Ambient PM_{2.5} on Hypertension and Blood Pressure and Attributable Risk Among Older Chinese Adults. *Hypertension*. 2017;69(5):806-12. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08839.
- Song J, Lu M, Lu J, et al. Acute effect of ambient air pollution on hospitalization in patients with hypertension: A time-series study in Shijiazhuang, China. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019;170:286-92. doi:10.1016/j.ecoenv.2018.11.125.

20. Lawal AO. Air particulate matter induced oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease and atherosclerosis: The role of Nrf2 and AhR-mediated pathways. *Toxicol Lett.* 2017;270:88-95. doi:10.1016/j.toxlet.2017.01.017.
21. Stone V, Miller M R, Clift MJD, et al. Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge. *Environ Health Perspect.* 2017;125(10):106002. doi:10.1289/EHP424.
22. Kelly FJ, Fussell JC. Role of oxidative stress in cardiovascular disease outcomes following exposure to ambient air pollution. *Free Radic Biol Med.* 2017;110:345-67. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.019.
23. Li R, Kou X, Geng H, et al. Mitochondrial damage: An important mechanism of ambient PM 2.5 exposure-induced acute heart injury in rats. *J Hazard Mater.* 2015;287:392-401. doi:10.1016/j.jhazmat.2015.02.006.
24. Kennedy DJ, Shrestha K, Sheehy B, et al. Elevated plasma marinobufagenin, an endogenous cardiotoxic steroid, is associated with right ventricular dysfunction and nitrate stress in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2015;8:1068-76. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001976.
25. Thondapu V, Bourantas CV, Foin N, et al. Biomechanical stress in coronary atherosclerosis: Emerging insights from computational modelling. *Eur Heart J.* 2017;38(2):81-92. doi:10.1093/eurheartj/ehv689.
26. Gillette M, Morneau K, Hoang V, et al. Antiplatelet management for coronary heart disease: Advances and challenges. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(6):35. doi:10.1007/s11883-016-0581-6.
27. Mordukhovich I, Coull B, Kloog I, et al. Exposure to sub-chronic and long-term particulate air pollution and heart rate variability in an elderly cohort: the Normative Aging Study. *Environ Health.* 2015;14:87. doi:10.1186/s12940-015-0074-z.
28. Wagner JG, Kamal AS, Morishita M, et al. PM 2.5-induced cardiovascular dysregulation in rats is associated with elemental carbon and temperature-resolved carbon subfractions. *Part Fibre Toxicol.* 2014;11:25. doi:10.1186/1743-8977-11-25.
29. Bai X, Liu Y, Wang S, et al. Ultrafine particle libraries for exploring mechanisms of PM2.5-induced toxicity in human cells. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2018;157:380-7. doi:10.1016/j.ecoenv.2018.03.095.
30. Ustinova OYu, Vlasova EM, Nosov AE, et al. Assessment of cardiovascular pathology risk in miners employed at deep chrome mines. *Health Risk Analysis.* 2018;3:94-103. (In Russ.) Устинова О.Ю., Власова Е.М., Носов А.Е. и др. Оценка риска развития сердечно-сосудистой патологии у шахтеров, занятых подземной добычей хромовой руды. *Анализ риска здоровью.* 2018;3:94-103. doi:10.21668/health.risk/2018.3.10.
31. Feng L, Yang X, Asweto CO, et al. Low-dose combined exposure of nanoparticles and heavy metal compared with PM2.5 in human myocardial AC16 cells. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(36):27767-77. doi:10.1007/s11356-017-0228-3.
32. McGuinn LA, Schneider A, Robert W, et al. Association of long-term PM2.5 exposure with traditional and novel lipid measures related to cardiovascular disease risk. *Environ Int.* 2019;122:193-200. doi:10.1016/j.envint.2018.11.001.
33. Wu XM, Broadwin R, Basu R, et al. Associations between fine particulate matter and changes in lipids/lipoproteins among midlife women. *Sci Total Environ.* 2019;654:1179-86. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.11.149.
34. Byun HM, Colicino E, Trevisi L, et al. Effects of Air Pollution and Blood Mitochondrial DNA Methylation on Markers of Heart Rate Variability. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(4):pii: e003218. doi:10.1161/JAHA.116.003218.
35. Rodosthenous RS, Coull BA, Lu Q, et al. Ambient particulate matter and microRNAs in extracellular vesicles: a pilot study of older individuals. *Part Fibre Toxicol.* 2016;13:13. doi:10.1186/s12989-016-0121-0.
36. Robertson S, Miller MR. Ambient air pollution and thrombosis. *Part Fibre Toxicol.* 2018;15:1. doi:10.1186/s12989-017-0237-x.
37. Feng L, Yang X, Asweto CO, et al. Genome-wide transcriptional analysis of cardiovascular-related genes and pathways induced by PM2.5 in human myocardial cells. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(12):11683-93. doi:10.1007/s11356-017-8773-3.
38. Wang Y, Zou L, Wu T, et al. Identification of mRNA-miRNA crosstalk in human endothelial cells after exposure of PM2.5 through integrative transcriptome analysis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;169:863-73. doi:10.1016/j.ecoenv.2018.11.114.
39. Xu X, Xu H, Qimuge A, et al. MAPK/AP-1 pathway activation mediates AT1R upregulation and vascular endothelial cells dysfunction under PM2.5 exposure. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;170:188-94. doi:10.1016/j.ecoenv.2018.11.124.
40. Viehmann A, Hertel S, Fuks K, et al. Long-term residential exposure to urban air pollution, and repeated measures of systemic blood markers of inflammation and coagulation. *Occup Environ Med.* 2015;72:656-63. doi:10.1136/oemed-2014-102800.
41. Yorifuji T, Kashima S, Doi H. Fine-particulate air pollution from diesel emission control and mortality rates in Tokyo: a quasi-experimental study. *Epidemiology.* 2016;27:769-78. doi:10.1097/EDE.0000000000000546.
42. Yarahmadi M, Hadei M, Nazari SSH, et al. Mortality assessment attributed to long-term exposure to fine particles in ambient air of the megacity of Tehran, Iran. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(14):14254-62. doi:10.1007/s11356-018-1680-4.
43. Faridi S, Shamsipour M, Krzyzanowski M, et al. Long-term trends and health impact of PM2.5 and O3 in Tehran, Iran, 2006-2015. *Environ Int.* 2018;114:37-49. doi:10.1016/j.envint.2018.02.026.
44. Azarov VK, Gaysin SV, Kutenev VF. On the issue of environmentally friendly urban transport. *Zhurnal avtomobil'nyh inzhenerov.* 2016;2:36-41. (In Russ.) Азаров В.К., Гайсин С.В., Кутенёв В.Ф. К вопросу об экологически чистом городском транспорте. *Журнал автомобильных инженеров.* 2016;2:36-41.
45. Treskova YuV. Problems of rate setting fine dispersed particles in Russia and abroad. *Molodoy uchenyj.* 2017;23:17-9. (In Russ.) Трескова Ю.В. Проблемы нормирования мелкодисперсных частиц в России и за рубежом. *Молодой ученый.* 2017;23:17-9. https://moluch.ru/archive/157/44398/ (15.11.2019).
46. Sofiev M, Winebrake JJ, Johansson L, et al. Cleaner fuels for ships provide public health benefits with climate tradeoffs. *Nat Commun.* 2018;9(1):406. doi:10.1038/s41467-017-02774-9.
47. Ferguson MD, Semmens EO, Dumke C, et al. Measured pulmonary and systemic markers of inflammation and oxidative stress following wildland firefighter simulations. *J Occup Environ Med.* 2016;58:407-41. doi:10.1097/JOM.0000000000000688.
48. Héroux ME, Braubach M, Korol N, et al. The main conclusions about the medical aspects of air pollution: the projects REVIHAAP and HRAPIE WHO/EC. *Hygiene and Sanitation.* 2013;6:9-14. (In Russ.) Héroux ME, Braubach M, Korol N, et al. Основные выводы о медицинских аспектах загрязнения воздуха: Проекты REVIHAAP и HRAPIE ВОЗ/ЕК. *Гигиена и санитария.* 2013;6:9-14.
49. Oganov RG, Maslennikova GYa. Individual prevention of cardiovascular diseases. The position of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(1):4-7. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. *Позиция европейских кардиологических обществ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(1):4-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-4-7.