

РОЛЬ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА МЕЛКОДИСПЕРСНЫМИ ЧАСТИЦАМИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Чаулин А.М.^{1,2}, Сергеев А.К.¹, Григорьева Ю.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара

Загрязнение атмосферного воздуха мелкодисперсными частицами (ТЧ 2,5) является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования ряда опасных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые считаются основной причиной смертности во всем мире. В основе большинства ССЗ лежит атеросклероз, который представляет собой прогрессирующее заболевание, характеризующееся аккумуляцией липидов, воспалительными процессами и разрастанием соединительной ткани в артериях, что в конечном итоге приводит к обтурации просвета кровеносного сосуда и ишемическому некрозу соответствующего органа (острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт и другие). Внимание многих исследователей приковано к изучению ключевых факторов риска и патогенетических механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования атеросклероза и ССЗ, поскольку их понимание позволит улучшать лечебно-профилактические стратегии при ведении пациентов с данными заболеваниями. Согласно ряду эпидемиологических исследований, загрязнение атмосферного воздуха ТЧ 2,5 превышает рекомендуемые нормативы, и ТЧ 2,5 могут способствовать развитию атеросклероза. По результатам проведенного обзора показано, что в основе ТЧ 2,5-индуцированного атерогенеза лежат следующие механизмы: усиление процессов воспаления и окислительного стресса, нарушения обмена липидов, развитие эндотелиальной дисфункции, а также нарушения функции вегетативной нервной системы и системы гемостаза.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атмосферный воздух, загрязнение атмосферного воздуха, атеросклероз, патогенез, обзор литературы.

THE ROLE OF ATMOSPHERIC AIR POLLUTION BY FINE PARTICLES IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

Chaulin A.M.^{1,2}, Sergeev A.K.¹, Grigorieva Yu.V.¹

¹FGBOU HE "Samara state medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²GBUZ "Samara regional clinical cardiology dispensary", Samara

Air pollution with fine particles (PM 2.5) is one of the main risk factors for the development and progression of a number of dangerous diseases, including cardiovascular diseases (CVD), which is considered the main cause of death worldwide. At the heart of most CVD is atherosclerosis, which is a progressive disease characterized by the accumulation of lipids, inflammatory processes and the growth of connective tissue in the arteries, which ultimately leads to obturation of the lumen of the blood vessel and ischemic necrosis of the corresponding organ (acute myocardial infarction, ischemic stroke, and others). The attention of many researchers is focused on the study of key risk factors and pathogenetic mechanisms underlying the development and progression of atherosclerosis and CVD, as their understanding will improve treatment and prevention strategies in the management of patients with these diseases. According to a number of epidemiological studies, air pollution with PM 2.5 exceeds the recommended standards and PM 2.5 can contribute to the development of atherosclerosis. Based on the results of the review, it was shown that PM 2.5 – induced atherogenesis is based on the following mechanisms: increased inflammation and oxidative stress, lipid metabolism disorders, the development of endothelial dysfunction, as well as disorders of the autonomic nervous system and hemostasis system.

Keywords. Cardiovascular diseases, atmospheric air, atmospheric air pollution, atherosclerosis, pathogenesis, literature review.

По сообщению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), только 18% населения подвергаются воздействию таких среднегодовых уровней мелкодисперсных частиц (ТЧ 2,5), которые соответствуют Руководящим принципам по качеству воздуха / Air Quality Guidelines

(AQG) (ВОЗ, 2018) [1]. Эпидемиологические и токсикологические исследования однозначно продемонстрировали, что воздействие ТЧ 2,5 угрожает здоровью человека, особенно вызывая рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности населения [2-4]. В последнем докладе Глобального бремени болезней / Global Burden of Disease (GBD), в котором анализировалась смертность от всех причин и от конкретных причин, указывалось, что ТЧ 2,5 является пятым по значимости глобальным фактором риска, вызывающим 4,2 миллиона смертей в год, причем большинство из этих смертей приходится на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [5]. Атеросклероз является патологической основой практически всех известных ССЗ [6-8]. Во всем мире атеросклеротические ССЗ уже давно считаются ведущей причиной смерти [9; 10]. Ряд опубликованных исследований свидетельствуют о том, что ТЧ 2,5 может способствовать возникновению и развитию атеросклероза в организме человека [11-13].

Цель настоящей статьи - рассмотреть роль загрязнения атмосферного воздуха в патогенезе атеросклероза и отметить ключевые патофизиологические механизмы, лежащие в основе ТЧ 2,5-индуцированного атерогенеза.

Перед обсуждением конкретной роли ТЧ 2,5 в патогенезе атеросклероза следует рассмотреть ключевые звенья патофизиологии, на которые потенциально могут оказывать влияние данные частицы.

Развитие атеросклеротических бляшек

Образование атеросклеротических бляшек – это сложный патологический процесс, включающий в себя взаимодействия несколько типов клеток, включая моноциты/макрофаги, эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки [14; 15]. Основными иницирующими событиями атеросклероза являются эндотелиальная дисфункция и накопление атерогенных липидов (липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)) в субэндотелиальном матриксе. Различные физические и химические факторы, включая ТЧ 2,5, гипертонию, активные формы кислорода (АФК) / активные формы азота (АФА), напряжение сдвига и окисленные ЛПНП (окс-ЛПНП), могут вызвать повреждение эндотелиальных клеток или изменения проницаемости эндотелия. Повреждение эндотелия сопровождается транспортировкой и удержанием циркулирующих ЛПНП в стенке кровеносного сосуда и их накоплением с формированием атеросклеротического очага поражения. Впоследствии ЛПНП могут быть сильно окислены с помощью АФК, продуцируемых эндотелиальными клетками и макрофагами, а также несколькими ферментами и секреторной фосфолипазой с образованием окс-ЛПНП [16]. Накопление окс-ЛПНП стимулирует эндотелиальные и гладкомышечные клетки секретировать провоспалительные молекулы, включая факторы адгезии, такие как моноцитарный хемотаксический белок-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1), молекулу межклеточной адгезии 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1),

макрофагальный колониестимулирующий фактор (macrophage-colony stimulating factor, M-CSF) и тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF). Эти провоспалительные молекулы рекрутируют лейкоциты, например Т-клетки и моноциты, для трансмиграции через эндотелиальный монослой в места поражения интимы, где они пролиферируют и дифференцируются в макрофаги [17]. В то же время PDGF стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, которые мигрируют из среднего слоя сосудистой стенки в интиму. Как макрофаги, так и гладкомышечные клетки поглощают атерогенные липопротеины с образованием пенистых клеток. Большое количество пенистых клеток откладывается в субэндотелиальном слое внутренней оболочке артерии, образуя желтые липидные полосы (пятна), которые, как правило, не возвышаются или слегка возвышаются над поверхностью эндотелия, что является самым ранним признаком развития атеросклероза. Кроме того, заполненные липидами макрофаги также секретируют PDGF, что дополнительно стимулирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. Со временем пенистые клетки умирают, высвобождая свое содержимое и пополняя тем самым наполненное липидами и клеточным дебрисом содержимое некротического ядра атеросклеротического очага поражения. Избыток гладкомышечных клеток мигрирует в интиму и секретирует компоненты внеклеточного матрикса, образуя фиброзный колпачок вокруг некротического ядра [18]. С дальнейшим развитием бляшки усиливаются воспалительные и иммунные реакции, стимулирующие воспалительные клетки секретировать матриксные металлопротеиназы (ММП) [19]. ММП могут способствовать деградации компонентов межклеточного матрикса, таких как коллагеновые и эластичные волокна в фиброзном колпачке бляшки, делая его тоньше и более хрупким и, таким образом, снижая стабильность атеросклеротической бляшки [20]. Разрыв бляшки чаще всего происходит в области тончайшей фиброзной капсулы и опасен формированием осложнений в виде дальнейшего роста бляшки и обтурации кровеносного сосуда. Внутренние факторы, такие как воспаление, уменьшение содержания компонентов внеклеточного матрикса и повышение уровня атерогенных липидов (особенно окисленных липидов), могут увеличить нестабильность атеросклеротической бляшки, в то время как внешние факторы (стрессовые ситуации, воздействие ТЧ 2,5 и другие) непосредственно вызывают разрыв бляшки. Образование и разрыв атеросклеротической бляшки являются результатом действия внутренних и внешних факторов. После разрыва бляшки в кровь попадают воспалительные и протромботические факторы, такие как коллаген и тромбопластин, являющиеся одними из ключевых инициаторов свертывающей системы крови [21]. Как правило, разрыв атеросклеротической бляшки может привести к быстрому тромбозу и полной окклюзии коронарной артерии, что приводит к острому инфаркту миокарда или внезапной сердечной смерти. Весь процесс инициации,

развития и прогрессирования атеросклеротических поражений обусловлен накоплением липидов, лейкоцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, что приводит к утолщению, затвердению и изменению эластичности сосудистой стенки и постепенному увеличению стеноза просвета кровеносного сосуда [22]. Эти компоненты взаимодействуют друг с другом в процессе течения атеросклероза, а клинические проявления разнообразны и изменчивы, начиная от болей в определенной области (сердце, конечностях), вызванных ишемией, до ишемического некроза соответствующих участков.

ТЧ 2,5 и атеросклероз

Твердые мелкодисперсные частицы (ТЧ 2,5) представляет собой сложную смесь микроскопических твердых частиц и капель жидкости в атмосфере, различающихся как по размеру, так и по составу. Извержение вулкана, капли воды, песчаные бури и растительные источники являются сравнительно немногочисленными основными природными источниками формирования ТЧ. В то же время человеческие источники более сложны и разнообразны, включая сжигание ископаемого топлива, выбросы заводов, дым, дорожную пыль и выхлопные газы транспортных средств. Состав атмосферных частиц сложен и зависит от многих факторов, таких как источники выбросов и погодные условия [23]. Физико-химические свойства ТЧ и их действие на организм человека определяются различными факторами, связанными с ТЧ, в первую очередь размером частиц, концентрацией и составом. ТЧ можно разделить на четыре категории в соответствии с их аэродинамическими диаметрами (AD): крупные частицы ($AD \leq 10$ мкм, ТЧ 10), мелкие частицы ($AD \leq 2,5$ мкм, ТЧ 2,5), ТЧ 1 ($AD \leq 1$ мкм) и ультрадисперсные частицы ($AD \leq 0,1$ мкм, ТЧ 0,1). Частицы разных размеров могут оказывать различное воздействие на здоровье человека. Так, например, ТЧ 10-2,5 могут откладываться в дыхательной системе, вызывая такие заболевания, как кашель, аллергия и бронхит [24]. ТЧ 2,5 могут перемещаться по дыхательным путям в альвеолы и откладываться в альвеолах, вызывая воспаление в легких. Самые тонкие компоненты, особенно ультрадисперсные частицы, могут проникать в кровообращение и клетки через сосудистый барьер, что свидетельствует о заметном увеличении числа исследований, оценивающих воздействие на здоровье чрезвычайно высоких и низких концентраций ТЧ 2,5, что свидетельствует о неблагоприятных последствиях для здоровья из-за воздействия ТЧ 2,5, даже на уровнях ниже рекомендуемых ВОЗ стандартов [25]. Существует зависимость «доза - эффект» между концентрацией ТЧ 2,5 и способностью вызывать воспалительную реакцию и окислительный стресс, что положительно коррелирует с заболеваемостью и смертностью от ССЗ [26; 27]. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* также предоставили доказательства в поддержку этой точки зрения [28]. Высвобождение воспалительных факторов при развитии атеросклероза зависит от концентрации ТЧ [26]. Токсичность той или иной дозы ТЧ 2,5 и ее

основных компонентов основывается на концентрации загрязняющих веществ в фактических средах окружающей среды, а также на частоте и продолжительности воздействия загрязняющих веществ на организм человека. Состав ТЧ 2,5 значительно варьируется в разных регионах и при различных метеорологических условиях, которые могут оказывать различное токсикологическое воздействие. При этом органические компоненты ТЧ 2,5 могут быть более тесно связаны с ССЗ, в то время как неорганические компоненты могут быть более тесно связаны с легочными заболеваниями [29].

Хотя различные компоненты ТЧ 2,5 и оказывают различное воздействие на здоровье, но тем не менее все они способствуют возникновению и развитию атеросклероза. В крупном исследовании сообщалось, что длительное воздействие органического углерода, находящегося в составе ТЧ 2,5, может привести к увеличению толщины слоя интимы-медиа (ТИМ) сонной артерии [30]. Другое исследование также показало, что все рассмотренные компоненты ТЧ 2,5 были связаны с увеличением ТИМ сонных артерий, причем органический углерод имеет наибольший патогенетический эффект [31]. В недавнем исследовании, проведенном в Китае, сообщается, что каждое увеличение концентрации железа на $0,51 \text{ мкг/м}^3$ и никеля-железа на $2,5 \text{ нг/м}^3$ в ТЧ 2,5 приводило к увеличению уровней окс-ЛПНП в крови на 1,9% (95% ДИ 0,2-3,7%) и 1,8% (95% ДИ 0,2-3,4%) соответственно, что позволяет предположить, что металлический компонент ТЧ 2,5 может способствовать усилению окислительного стресса, связанного с ТЧ 2,5-индуцированным атеросклерозом [32].

Основные патогенетические механизмы ТЧ 2,5–индуцированного атеросклероза

Окислительный стресс и воспаление. Отложение ТЧ 2,5 в бронхах и альвеолах после вдыхания вызывает местное и системное воспаление, а также окислительный стресс, который, как было широко подтверждено, является одним из важнейших механизмов, способствующих атеросклерозу [33]. Поскольку ТЧ 2,5 представляет собой сложную смесь, состоящую из множества различных альдегидов, полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), переходных металлов и других органических и неорганических компонентов, они могут вступать в многочисленные химические реакции как между собой, так и между химическими компонентами организма человека. Когда эти вещества попадают в организм, они могут изменить исходное окислительно-восстановительное гомеостатическое состояние организма и окислительно-восстановительные процессы путем генерирования АФК/АФА [34; 35]. Воспалительная реакция и окислительный стресс способствуют и усиливают друг друга, способствуя ряду реакций от образования до разрыва атеросклеротических бляшек. Тем самым ТЧ 2,5 могут косвенно способствовать возникновению и развитию атеросклероза через окислительный стресс и воспалительную реакцию.

Эндотелиальная дисфункция. Повреждение эндотелия широко признано в качестве начального события в прогрессировании атеросклероза. Эндотелиальные клетки секретируют эндотелиальные факторы, вызывающие сужения и релаксацию кровеносных сосудов, и поддерживают баланс между ними с помощью сложного регуляторного механизма. Реактивная гиперемия, поток-опосредованная дилатация (flow-mediated vasodilatation, FMD), вазоконстрикция и исходный диаметр артерий (baseline arterial diameter, BAD) являются чувствительными показателями функции эндотелия [36]. Большое когортное исследование показало, что длительное воздействие ТЧ 2,5 может значительно снизить функцию эндотелия за счет уменьшения FMD и усиления вазоконстрикции [37]. Эксперименты *in vivo* и *in vitro* также предоставили доказательства развития ТЧ 2,5-индуцированного повреждения эндотелиальных клеток и нарушения их оптимального функционирования. Было показано, что дисфункция эндотелиальных клеток, вызванная ТЧ 2,5, в основном реализуется через косвенные цитотоксические эффекты, вызванные воспалительными цитокинами и окислительным стрессом [38]. Таким образом, ТЧ 2,5 может инициировать повреждение и дисфункцию эндотелиальных клеток, тем самым вызывая ряд патофизиологических реакций в генезе атеросклероза.

Нарушение липидного обмена. Нарушение липидного обмена является еще одним важным фактором риска прогрессирования атеросклероза [10; 14]. Рандомизированное двойное слепое поперечное исследование показало, что воздействие ТЧ 2,5 приводит к значительным изменениям метаболитов сыворотки, включая гормоны, глюкозу, аминокислоты и липиды [39]. Недавние исследования показали, что воздействие ТЧ 2,5 может вызвать дислипидемию, включая увеличение концентрации общего холестерина, ЛПНП и окс-ЛПНП, уровней хиломикрон и триглицеридов, а также снижение уровня антиатерогенных частиц (липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)) [40]. Эти исследования предоставили убедительные доказательства того, что ТЧ 2,5 может ускорить накопление липидов в бляшках, изменяя метаболизм липидов и свойства липопротеинов, такие как стимулирование окисления ЛПНП и превращения их в более атерогенные частицы окс-ЛПНП.

Нарушение вегетативной нервной системы. Аномальная активация вегетативной нервной системы является одним из основных механизмов нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы, вызванного воздействием ТЧ 2,5. Такие параметры, как частота сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма (ВСР), артериальное давление, регулируются вегетативной нервной системой. ВСР является маркером вегетативной нервной системы сердца [41]. Эпидемиологические исследования показали, что воздействие ТЧ 2,5 может нарушать работу вегетативной нервной системы сердца и изменять ВСР [42]. Основным механизмом может заключаться в том, что чрезмерный окислительный стресс и системное

воспаление усугубляют неблагоприятное воздействие ТЧ 2,5 на вегетативную функцию сердца, приводя к снижению ВСР [43]. Кроме того, воздействие ТЧ 2,5 также может вызвать дисфункцию симпатической нервной системы, вызывая резкие изменения артериального давления. Повышенное артериальное давление может стимулировать экспрессию PDGF, что, в свою очередь, дополнительно индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток [44]. Кроме того, гипертония может способствовать образованию фиброзных капсул и вызывать разрыв атеросклеротических бляшек [44-46].

Нарушения системы гемостаза. Другим возможным механизмом прогрессирования атеросклероза и ССЗ является активация системы гемостаза, вызванная ТЧ 2,5. Тромбоциты и различные белки свертывания участвуют в регуляции возникновения и развития атеросклероза и ССЗ, регулируя воспаление, окисление и иммунные реакции. Воздействие ТЧ 2,5 сильно коррелирует с изменениями концентрации маркеров свертывания крови, включая фибриноген, эндогенный тромбин, тканевой активатор плазминогена (t-РА) и ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1) в сыворотке крови человека, что доказывает связь между гиперкоагуляционным состоянием и воздействием ТЧ 2,5 [47]. Было показано, что ТЧ 2,5 ингибировал t-РА и увеличивал высвобождение РАI-1 из эндотелиальных клеток. Кроме того, ТЧ 2,5 ускоряет образование артериального тромба за счет увеличения активации тромбоцитов и агрегатов тромбоцитов-моноцитов [48]. Длительное воздействие высоких концентраций ТЧ 2,5 на пациентов может привести к повышенному риску развития венозного тромбоза и изменению структуры атеросклеротических бляшек, повышая вероятность их разрыва [49].

Заключение. Таким образом, загрязнение атмосферного воздуха мелкодисперсными частицами (ТЧ 2,5) следует считать одним из ключевых факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Особое опасение вызывают данные о превышении рекомендуемых норм воздействия ТЧ 2,5 на организм человека. В основе ТЧ 2,5-индуцированного атерогенеза лежат многочисленные механизмы, ключевыми из которых являются: окислительный стресс и воспаление, эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, нарушение функции вегетативной нервной системы и системы гемостаза. Понимание точных патофизиологических механизмов позволит рекомендовать пациентам, проживающим в особо неблагоприятных районах по уровню загрязненности ТЧ 2,5, проводить обоснованные лечебно-профилактические мероприятия, направленные на лимитирование вредного воздействия ТЧ 2,5.

Список литературы

1. WHO-World Health Organization. WHO ambient (outdoor) air quality database summary results, update 2018. [Электронный ресурс]. URL <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ambient-air-pollution> (дата обращения: 23.06.2021).
2. Wong C.M., Lai H.K., Tsang H., Thach T.Q., Thomas G.N., Lam K.B., Chan K.P., Yang L., Lau A.K., Ayres J.G., Lee S.Y., Chan W.M., Hedley A.J., Lam T.H. Satellite-Based Estimates of Long-Term Exposure to Fine Particles and Association with Mortality in Elderly Hong Kong Residents. *Environ Health Perspect.* 2015. vol. 123(11). P.1167-1172.
3. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Факторы окружающей среды и сердечно-сосудистые заболевания // *Гигиена и санитария.* 2021. Т. 100. № 3. С. 223-228.
4. Tian Y., Liu H., Wu Y., Si Y., Song J., Cao Y., Li M., Wu Y., Wang X., Chen L., Wei C., Gao P., Hu Y. Association between ambient fine particulate pollution and hospital admissions for cause specific cardiovascular disease: time series study in 184 major Chinese cities. *BMJ.* 2019. vol. 367. P. 16572.
5. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R., Anderson H.R., Frostad J., Estep K., Balakrishnan K., Brunekreef B., Dandona L., Dandona R., Feigin V., Freedman G., Hubbell B., Jobling A., Kan H., Knibbs L., Liu Y., Martin R., Morawska L., Pope C.A. 3rd, Shin H., Straif K., Shaddick G., Thomas M., van Dingenen R., van Donkelaar A., Vos T., Murray C.J.L., Forouzanfar M.H. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet.* 2017. vol. 389 (10082). P. 1907-1918.
6. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Роль PCSK9 в регуляции транспорта липопротеинов (обзор литературы) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2021. Т. 24. № 1. С. 42–45.
7. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2019. Т. 7. № 2. С. 45–57.
8. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2 // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2019. Т. 7. № 4. С. 24–35.
9. Rosu M.M., Popa S.G., Mota E., Popa A., Manolache M., Guja C., Bala C., Mota C., Mota M. Cardiovascular risk assessment in the adult (aged 40-79 years) romanian population. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2018. vol. 14 (2). P. 227-234.

10. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. О роле pcsk9 в развитии атеросклероза: молекулярные аспекты // Молекулярная медицина. 2021. Т. 19. № 2. С. 8-15.
11. 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. vol. 4 (4). P. e004743.
12. Simkhovich B.Z., Kleinman M.T., Kloner R.A. Air pollution and cardiovascular injury epidemiology, toxicology, and mechanisms. *J. Am Coll Cardiol*. 2008. vol. 52 (9). P. 719-726.
13. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение // Клиническая практика. 2020. Т. 11. № 1. С. 112-121.
14. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. № 2. С. 34-41.
15. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Воспаление при атеросклерозе: от теории к практике // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. № 10. С. 186-205.
16. Marathe S., Kuriakose G., Williams K.J., Tabas I. Sphingomyelinase, an enzyme implicated in atherogenesis, is present in atherosclerotic lesions and binds to specific components of the subendothelial extracellular matrix. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999. vol. 19 (11). P. 2648-2658.
17. Fang P., Zhang D., Cheng Z., Yan C., Jiang X., Kruger W.D., Meng S., Arning E., Bottiglieri T., Choi E.T., Han Y., Yang X.F., Wang H. Hyperhomocysteinemia potentiates hyperglycemia-induced inflammatory monocyte differentiation and atherosclerosis. *Diabetes*. 2014. vol. 63 (12). P. 4275-4290.
18. Doran A.C., Meller N., McNamara C.A. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008. vol. 28 (5). P. 812-819.
19. Linton M.F., Babaev V.R., Huang J., Linton E.F., Tao H., Yancey P.G. Macrophage Apoptosis and Efferocytosis in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ J*. 2016. vol. 80 (11). P. 2259-2268.
20. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006. vol. 69 (3). P. 562-573.
21. Naghavi M., Libby P., Falk E., Casscells S.W., Litovsky S., Rumberger J., Badimon J.J., Stefanadis C., Moreno P., Pasterkamp G., Fayad Z., Stone P.H., Waxman S., Raggi P., Madjid M., Zarrabi A., Burke A., Yuan C., Fitzgerald P.J., Siscovick D.S., de Korte C.L., Aikawa M., Juhani Airaksinen K.E., Assmann G., Becker C.R., Chesebro J.H., Farb A., Galis Z.S., Jackson C., Jang I.K., Koenig W., Lodder R.A., March K., Demirovic J., Navab M., Priori S.G., Rekhter M.D., Bahr R.,

Grundy S.M., Mehran R., Colombo A., Boerwinkle E., Ballantyne C., Insull W. Jr, Schwartz R.S., Vogel R., Serruys P.W., Hansson G.K., Faxon D.P., Kaul S., Drexler H., Greenland P., Muller J.E., Virmani R., Ridker P.M., Zipes D.P., Shah P.K., Willerson J.T. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003. vol. 108 (14). P. 1664-1672.

22. Bai Y., Sun Q. Fine particulate matter air pollution and atherosclerosis: Mechanistic insights. *Biochim Biophys Acta*. 2016. vol. 1860 (12). P. 2863-2868.

23. Wei Z., Wang L., Chen M., Zheng Y. The 2013 severe haze over the southern HeBei, China: PM2.5, composition and source apportionment. *Atmospheric Pollution Research*. 2014. vol. 5 (4). P. 759-768.

24. 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. vol. 20 (10). P. 1549-1558.

25. Wang G., Zheng X., Duan H., Dai Y., Niu Y., Gao J., Chang Z., Song X., Leng S., Tang J., Zheng Y. High-content analysis of particulate matters-induced oxidative stress and organelle dysfunction in vitro. *Toxicol In Vitro*. 2019. vol. 59. P. 263-274.

26. 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. vol. 35 (5). P. 1347-1354.

27. 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. P. 2-6.

28. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30101> (дата обращения: 21.06.2021).

29. Meng X., Zhang Y., Yang K.Q., Yang Y.K., Zhou X.L. Potential Harmful Effects of PM2.5 on Occurrence and Progression of Acute Coronary Syndrome: Epidemiology, Mechanisms, and Prevention Measures. *Int. J. Environ Res Public Health*. 2016. vol. 13 (8). P. 748.

30. Kim S.Y., Sheppard L., Kaufman J.D., Bergen S., Szpiro A.A., Larson T.V., Adar S.D., Diez Roux A.V., Polak J.F., Vedal S. Individual-level concentrations of fine particulate matter chemical components and subclinical atherosclerosis: a cross-sectional analysis based on 2 advanced exposure prediction models in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2014. vol. 180 (7). P. 718-728.

31. Sun M., Kaufman J.D., Kim S.Y., Larson T.V., Gould T.R., Polak J.F., Budoff M.J., Diez Roux A.V., Vedal S. Particulate matter components and subclinical atherosclerosis: common approaches to estimating exposure in a Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis cross-sectional study. *Environ Health*. 2013. vol. 12. P. 39.
32. Wu S., Yang D., Wei H., Wang B., Huang J., Li H., Shima M., Deng F., Guo X. Association of chemical constituents and pollution sources of ambient fine particulate air pollution and biomarkers of oxidative stress associated with atherosclerosis: A panel study among young adults in Beijing, China. *Chemosphere*. 2015. vol. 135. P. 347-353.
33. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Ноль биопрепаратов в профилактической кардиологии // Научное обозрение. Биологические науки. 2021. № 2. С. 10-16.
34. Crobeddu B., Arago-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. vol. 230. P. 125-133.
35. Visentin M., Pagnoni A., Sarti E., Pietrogrande M.C. Urban PM_{2.5} oxidative potential: Importance of chemical species and comparison of two spectrophotometric cell-free assays. *Environ Pollut*. 2016. vol. 219. P. 72-79.
36. 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. vol. 4 (11). P. e002270.
37. Krishnan R.M., Adar S.D., Szpiro A.A., Jorgensen N.W., Van Hee V.C., Barr R.G., O'Neill M.S., Herrington D.M., Polak J.F., Kaufman J.D. Vascular responses to long- and short-term exposure to fine particulate matter: MESA Air (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution). *J. Am Coll Cardiol*. 2012. vol. 60 (21). P. 2158-2166.
38. Pope C.A. 3rd, 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. vol. 119 (11). P. 1204-1214.
39. Li H., Cai J., Chen R., Zhao Z., Ying Z., Wang L., Chen J., Hao K., Kinney P.L., Chen H., Kan H. Particulate Matter Exposure and Stress Hormone Levels: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial of Air Purification. *Circulation*. 2017. vol. 136 (7). P. 618-627.
40. Mao S., Chen G., Liu F., Li N., Wang C., Liu Y., Liu S., Lu Y., Xiang H., Guo Y., Li S. Long-term effects of ambient air pollutants on blood lipids and dyslipidemias in a Chinese rural population. *Environ Pollut*. 2020. vol. 256. P. 113403.
41. Camm A.J., Malik M., Bigger J.T., Breithardt G., Cerutti S., Cohen R.J. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European

Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996. vol. 93 (5). P. 1043-1065.

42. 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. vol. 15. P. 47.

43. Pei Y., Jiang R., Zou Y., Wang Y., Zhang S., Wang G., Zhao J., Song W. 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. vol. 13 (5). P. 484.

44. Gerhard G.T., Duell P.B. Homocysteine and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1999. vol. 10 (5). P. 417-428.

45. Chaulin A., Duplyakov D. The role of environmental factors in the pathogenesis of cardiovascular diseases Part 1. Air Pollution. *Archiv Euromedica*. 2021. vol. 11 (1). P. 30-35.

46. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // *Кардиология*. 2019. Т. 59. № 11. С. 66-75.

47. Green R., Broadwin R., Malig B., Basu R., Gold E.B., Qi L., Ostro B. Long- and short-term exposure to air pollution and inflammatory/hemostatic markers in midlife women. *Epidemiology*. 2016. vol. 27 (2). P. 211-220. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000421.

48. Tabor C.M., Shaw C.A., Robertson S., Miller M.R., Duffin R., Donaldson K., Newby D.E., Hadoke P.W. Platelet activation independent of pulmonary inflammation contributes to diesel exhaust particulate-induced promotion of arterial thrombosis. *Part Fibre Toxicol*. 2016. vol. 13. P. 6.

49. Pan X., Gong Y.Y., Martinelli I., Angelici L., Favero C., Bertazzi P.A., Mannucci P.M., Ariëns R.A., Routledge M.N. Fibrin clot structure is affected by levels of particulate air pollution exposure in patients with venous thrombosis. *Environ Int*. 2016. vol. 92-93. P. 70-76.