

Različni patofiziološki učinki onesnaževal v zunanem zraku na telesna tkiva

The adverse pathophysiological effects of outdoor air pollution on the body tissues

Simona Perčič,¹ Peter Otorepec,¹ Andreja Kuček²

¹ Centralna enota, Center za zdravstveno ekologijo, Nacionalni Inštitut za javno zdravje, Ljubljana

² Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:
Simona Perčič, e: simona.percic@nijz.si

Ključne besede:
onesnaženost zunanjega zraka; boleznih dihal; boleznih obtočil; nevrološka obolenja; sladkorna bolezen; sistematična analiza

Key words:
outdoor air pollution; respiratory disease; cardiovascular disease; neurologic diseases; diabetes mellitus; systematic analysis

Prispelo: 20. 12. 2016
Sprejeto: 16. 2. 2018

Izvleček

Dolgotrajna izpostavljenost onesnaževalom v zunanem zraku je resen in povsod porajajoč se javnozdravstveni problem z naraščajočo obolevnostjo in umrljivostjo. Obstajajo številne raziskave o patofizioloških mehanizmih, ki vplivajo na odgovor telesnih tkiv na izpostavljenost onesnaževalom v zunanem zraku. Namen preglednega članka je proučiti patofiziološke mehanizme, vključene v učinke onesnaženega zunanjega zraka, s specifičnim ciljem poudariti temelje za javnozdravstvene ukrepe, ki bi temeljili na boljšem razumevanju teh mehanizmov na zdravje prebivalcev. Za obdobje od januarja 1995 do decembra 2015 smo opravili sistematični pregled literature v dveh bibliografskih bazah, Science Direct in PubMed. Izvedli smo sistematično analizo 95 člankov, od tega je bilo 43 preglednih člankov in 52 originalnih raziskovalnih člankov. Sistematična analiza je bila izvedena v treh korakih, za vsako telesno tkivo posebej (boleznih dihal, srčno-žilne bolezni, nevrološke bolezni in sladkorna bolezen). Pomen pregleda literature se kaže v bolj učinkoviti preventivi na področju zmanjševanja učinkov onesnaženega zunanjega zraka na zdravje. Prav tako je poznavanje odgovornih patofizioloških mehanizmov dobra osnova za možne intervencijske strategije.

Abstract

Long-term exposure to outdoor air pollution is a serious and common public health concern associated with growing morbidity and mortality worldwide. There are many published studies about the pathophysiological mechanisms involved in response of the body tissues to outdoor air pollution exposure. The aim of our review was to investigate the problem of outdoor air pollution and health effects of pathological mechanisms, with specific goal to point out public health intervention strategies based upon a clearer understanding of pathophysiological mechanisms of outdoor air pollution. A systematic literature review was carried out in two bibliographic databases, Science Direct and PubMed, in the period from January 1995 to December 2015. We conducted a systematic analysis of 95 studies, 43 of them being review studies and 52 original studies. The systematic analysis was done in three steps, for each body tissue separately (respiratory diseases, cardiovascular diseases, neurologic diseases and diabetes mellitus). This insight into literature review may help foster more effective preventive measures at the public health level as well as potential intervention strategies based upon a clearer understanding of the involved pathways.

Citirajte kot/Cite as: Perčič S, Otorepec P, Kuček A. Različni patofiziološki učinki onesnaževal v zunanem zraku na telesna tkiva. Zdrav Vestn. 2018;87(3–4):123–46.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2477

1. Uvod

V zadnjih desetletjih so bili dodobra raziskani in objavljeni v velikih epidemioloških raziskavah različni patofiziološki učinki onesnaževal v zunanjem zraku na dihala (1-5) in srčno-žilni (3,6-10) sistem. Nedavno so v epidemioloških raziskavah dokazali tudi povezanost med onesnaževali v zunanjem zraku in boleznimi centralnega živčnega sistema (CŽS) (11,12). Povezanost je bila nakazana tudi pri dolgotrajni izpostavljenosti onesnaževalom v zunanjem zraku z inzulinsko odpornostjo in sladkorno boleznijo tipa 2 tako pri odraslih kot pri otrocih (13,14). Različne ugotovitve v proučevanju vpliva izpostavljenosti zunanjemu zraku na zdravje so lahko posledica različnih pristopov proučevanja te problematike. Pri tem je treba poudariti, da epidemiološke raziskave proučujejo učinke izpostavljenosti onesnaževalom v zunanjem zraku pri različnih populacijskih skupinah. Pri analizi povezanosti upoštevajo različne skupine potencialnih motečih dejavnikov tveganja. Na različne načine pridobivajo podatke o opazovanem zdravstvenem izidu in izpostavljenosti onesnaževalom ter upoštevajo različno obdobje izpostavljenosti (12). Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) predstavlja breme bolezni zaradi onesnaženega zraka več kot dva milijona prezgodnjih smrti vsako leto, ki jih lahko pripišemo mestnemu onesnaženemu zraku in onesnaženemu notranjemu zraku (15). Najnovejše spletne novice SZO poročajo o kar sedmih milijonih smrti, ki so posledica onesnaženega zraka v letu 2012 (16). Onesnažen zunanji zrak skupno predstavlja prisotnost različnih in kompleksnih mešanic kemikalij, PM (*angl.* particulate matter) ali trdi delci, plini (prizemni ozon (O_3), ogljikov

monoksid (CO), žveplov dioksid (SO_2), metan in dušikovi oksidi (NO_x)), organske spojine (polciklični aromatski ogljikovodiki in bakterijski endotoksini) in strupene kovine (vanadij, svinec, nikelj, baker in mangan), ki pa se lahko nahajajo v notranjem in zunanjem zraku (12). Kljub temu da onesnaževala v zunanjem zraku lahko prehajajo v notranje prostore, pa obstajajo edinstvena onesnaževala notranjega zraka, ki nastajajo v procesu izgorevanja (npr. plini, delci različnih velikosti, tobačni dim), biološka onesnaževala (npr. pršice, plesni) in kemična onesnaževala (npr. hlapi gradbenega materiala, pohištva, uporaba čistil v gospodinjstvu) (17). Milijoni ljudi po svetu so kronično izpostavljeni z zakoni še sprejemljivim visokim koncentracijam onesnaževalom v zunanjem zraku (12). Med vsemi onesnaževali v zunanjem zraku pa so v zunanjem zraku zaradi virov onesnaževanja najbolj razširjeni in tudi škodljivi delci različnih velikosti (12). Glede na velikost delce klasificiramo v grobe delce (PM_{10}) z aerodinamskim premerom od 2,5 do 10 μm , fine delce ($PM_{2,5}$) in ultrafine delce (UFP) ali nanodelce (NP), manjše od 0,1 μm (13,18). $PM_{2,5}$ in UFP lahko prehajajo prek pljučnih alveolov in vstopijo v krvni obtok ter tako povzročijo različne zdravstvene učinke (19-21). V našem pregledu smo se osredinili na učinke delcev različnih velikosti (PM) v zunanjem zraku na različna telesna tkiva.

Namen preglednega članka je proučiti patofiziološke mehanizme, vključene v učinke onesnaženega zunanjega zraka, s specifičnim ciljem poudariti temelje za javnozdravstvene ukrepe, ki bi temeljili na boljšem razumevanju teh mehanizmov na zdravje prebivalcev.

2. Metode

V sistematičnem pregledu smo proučili članke, ki so proučevali povezanost med učinki onesnaženosti zunanjega zraka in patofiziološkimi mehanizmi na telesna tkiva v dveh bibliografskih bazah: Science Direct in PubMed. V sistematično analizo smo vključili objavljene članke v obdobju med januarjem 1995 in decembrom 2015. Pri iskanju smo uporabili ključne besede v angleščini: outdoor air pollution OR atmospheric pollution OR ambient outdoor air pollution, respiratory diseases, cardiovascular diseases, neurologic diseases in diabetes mellitus.

V procesu iskanja in opredelitve člankov za končno sistematično analizo smo upoštevali naslednja vključitvena merila: a) pregledni ali originalni članki, ki opisujejo patofiziološke mehanizme na telesna tkiva kot posledico izpostavljenosti onesnaženemu zunanjemu zraku, članki, objavljeni med januarjem 1995 in decembrom 2015, b) izvlečki, c) angleški jezik. Analizirali smo vse izvlečke, ki smo jih dobili z vključitvenimi merili v obeh bibliografskih bazah. Vseh člankov, ki smo jih našli v obeh bibliografskih bazah, nismo vključili v sistematični pregled, ker so nekateri preveč usmerjeni v drugo tematiko, kot sta onesnažen zrak in odgovor patofizioloških mehanizmov telesnih tkiv. Prav tako so mnogi članki ponavljali enake ugotovitve kot tisti, ki smo jih vključili v pregled. Končno število člankov smo določili pri izvirnih člankih na podlagi novih znanstvenih ugotovitev, ki jih je opisal članek, in pri preglednih člankih povzetek novih znanstvenih ugotovitev, ki jih je opisal članek.

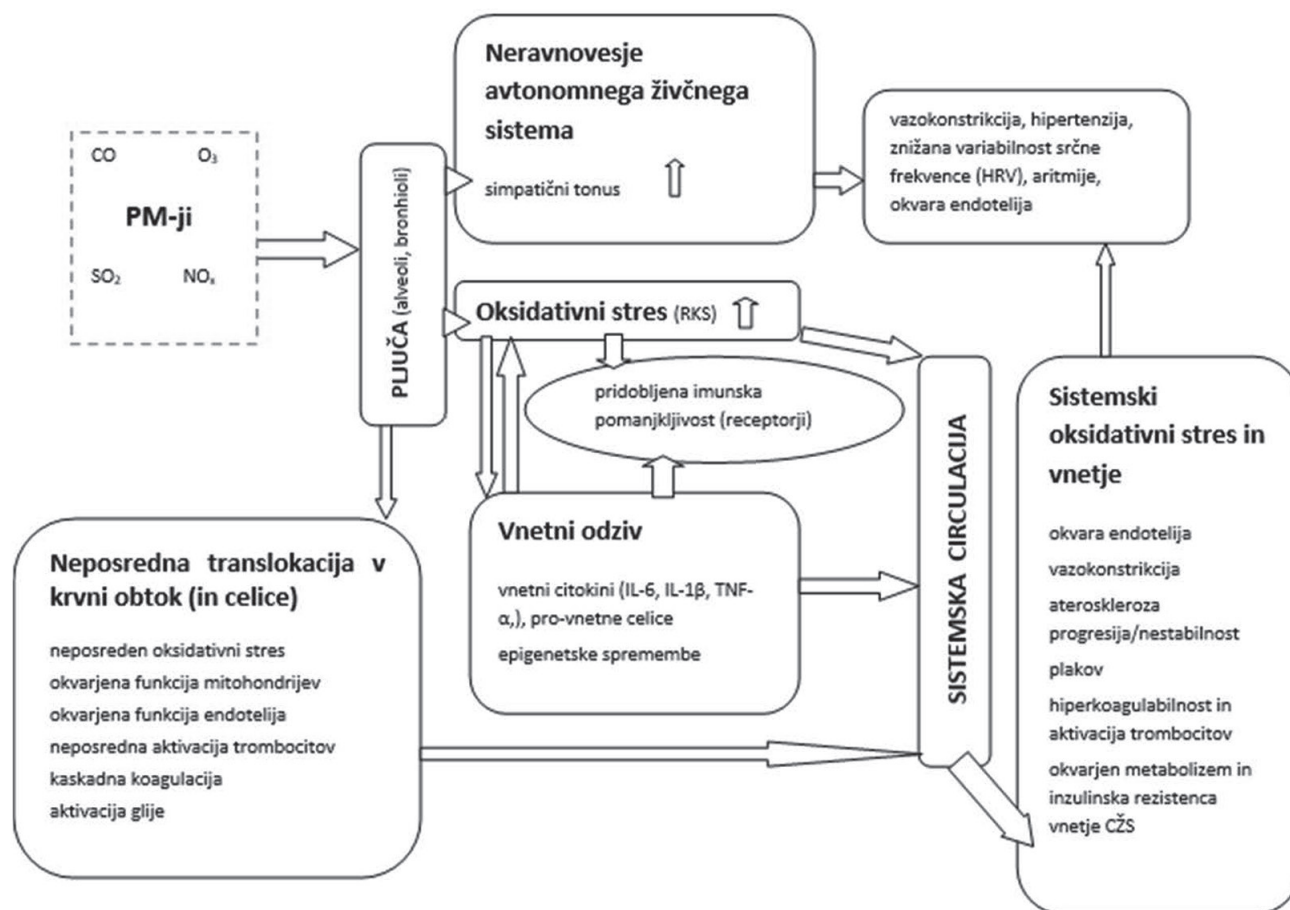
2.1. Bolezni dihal

Začetne ključne besede (outdoor air pollution, respiratory diseases) za pregledne članke v obeh bibliografskih bazah so pokazale 306 člankov. V drugem koraku smo uporabili bolj selektivne ključne besede (outdoor air pollution, respiratory diseases; oxidative stress, local inflammation, systematic inflammation) in skupaj določili 52 člankov za pregled izvlečkov. V tretjem koraku smo iz teh člankov določili 16 člankov, ki so izpolnjevali naša vključitvena merila.

Začetne ključne besede (outdoor air pollution, respiratory diseases) za izvorne članke v obeh bibliografskih bazah so pokazale 77 člankov. V drugem koraku smo uporabili bolj selektivne ključne besede (outdoor air pollution, respiratory diseases; oxidative stress, inflammation, autonomic system imbalance, mitochondrial dysfunction) in skupaj določili 55 člankov za pregled izvlečkov. V tretjem koraku smo iz teh člankov določili 17 člankov, ki so izpolnjevali naša vključitvena merila.

2.2. Srčno-žilne bolezni

Začetne ključne besede (outdoor air pollution, cardiovascular diseases) za pregledne članke v obeh bibliografskih bazah so pokazale 657 člankov. V drugem koraku smo uporabili bolj selektivne ključne besede (outdoor air pollution, cardiovascular diseases; vasoconstriction, hypertension, neurologic system imbalance, atherosclerosis, coagulation and thrombosis) in skupaj določili 115 člankov za pregled izvlečkov. V tretjem koraku smo iz teh člankov določili pet člankov, ki so izpolnjevali naša vključitvena merila.



Slika 1: Patofiziološki mehanizmi, ki povezujejo onesnaževala zunanjega zraka z boleznimi dihal, srčno-žilnimi boleznimi, nevrološkimi boleznimi in okvarjenim metabolizmom s sladkorno boleznijo tipa 2.

RKS – reaktivne kisikove spojine, IL-6 – interlevkin-6, IL-1β – intelevkin-1 beta, TNF-α – faktor tumorske nekroze alfa, PM – delci različnih velikosti, CO – ogljikov monoksid, O3 – ozon, SO2 – žveplov dioksid, NOx – dušikovi oksidi, CŽS – centralni živčni sistem

Začetne ključne besede (outdoor air pollution, cardiovascular diseases) za izvorne članke v obeh bibliografskih bazah so pokazale 123 člankov. V drugem koraku smo uporabili bolj selektivne ključne besede (outdoor air pollution, cardiovascular diseases; vasoconstriction, hypertension, neurologic systeme imbalance, atherosclerosis, coagulation and thrombosis, mitochondrial dysfunction) in skupaj določili 39 člankov za pregled izvlečkov. V tretjem koraku smo iz teh člankov določili 16 člankov, ki so izpolnjevali naša vključitvena merila.

2.3. Nevrološke bolezni

Začetne ključne besede (outdoor air pollution, neurologic diseases) za pregledne članke v obeh bibliografskih bazah so pokazale 62 člankov. V drugem koraku smo uporabili bolj selektivne ključne besede (outdoor air pollution, neurologic diseases, inflammation, oxidative stress, neurologic imbalance) in skupaj določili 20 člankov za pregled izvlečkov. V tretjem koraku smo iz teh člankov določili 19 člankov, ki so izpolnjevali naša vključitvena merila.

Začetne ključne besede (outdoor air pollution, neurologic diseases) za izvorne članke v obeh bibliografskih bazah so pokazale 30 člankov. Od teh člankov smo določili 19 člankov, ki so izpolnjevali naša vključitvena merila.

2.4. Sladkorna bolezen

Začetne ključne besede (outdoor air pollution, diabetes mellitus) za pregledne članke v obeh bibliografskih bazah so pokazale 38 člankov. V drugem koraku smo uporabili bolj selektivne ključne besede (outdoor air pollution, diabetes mellitus; inflammation, adipose tissue, central nervous system dysfunction) in skupaj določili pet člankov za pregled izvlečkov. V tretjem koraku smo iz teh člankov določili tri članke, ki so izpolnjevali naša vključitvena merila. Začetne ključne besede (outdoor air pollution, diabetes mellitus) za izvorne članke v obeh bibliografskih bazah so pokazale 36 člankov. Od teh člankov smo določili 11 člankov, ki so izpolnjevali naša vključitvena merila.

3. Rezultati in razpravljanje

Obstajajo tri poglobitve patofiziološke poti, ki povezujejo izpostavljenost delcem različnih velikosti z boleznimi dihal, srčno-žilnimi boleznimi, nevrološkiimi boelnimi in okvaro metabolizma s sladkorno boleznijo tipa 2. Opisane so na Sliki 1. Izpostavljenost delcem različnih velikosti povzroča (22):

1. oksidativni stres in vnetje v pljučnem tkivu z vnetnim odzivom/oksidativnim stresom, ki se razširi sistemsko in povzroča okvaro ožilja;
2. delci različnih velikosti prav tako stimulirajo pljučne avtonomne živčne končiče in receptorje, posledica tega pa je prevlada sistema simpatičnega tonusa nad parasimpatičnim;

3. UFP lahko prehajajo v krvni obtok in celice ter vstopijo v stik neposredno z endotelnimi celicami in trombociti s potencialno škodljivim učinkom na ožilje in hemostazo.

3.1. Bolezni dihal

Onesnaževala zunanega zraka delujejo na enega ali več obrambnih mehanizmov gostitelja v dihalih. Več onesnaževal deluje sočasno v kaskadi poti prepletajočih se patofizioloških mehanizmov. Patofiziološki mehanizmi vključujejo sprožitev oksidativnega stresa, lokalni in sistemski vnetni odziv, upad mukociliarnega čiščenja, povečano reaktivnost dihalnega epitela in bronhialno draženje (23-26). Ti mehanizmi so različni glede na tip onesnaževala v zunanjem zraku in trajanje izpostavljenosti (27,28). Poleg tega se različni učinki na zdravje potencirajo pri posebej ranljivih populacijskih skupinah, kot so bolniki s kroničnimi srčno-žilnimi boleznimi, otroci in starostniki (29).

3.1.1. Oksidativni stres

Onesnaževala v zunanjem zraku lahko zaradi oksidativnega stresa povzročijo okvaro pljučnega tkiva prek neposrednega delovanja prostih reaktivnih kisikovih spojin (RKS) ali posrednega induciranja vnetnega odziva. Prosti radikali lahko neposredno povzročijo izdelavo in aktiviranje provnetnih mediatorjev ali posredno inducirajo sproščanje provnetnih mediatorjev po poškodbi tkiva (29). RKS so normalen izdelek celičnega metabolizma in povzročijo okvaro celic z delovanjem na znotrajcelične komponente, kot so deoksiribonukleinska kislina (DNK) in membranski lipidi (30). Antioksidantni redoksn sistem in antioksidantni encimi nevtralizirajo RKS, oksidativni stres pa lahko povzroči posttranslacijske modifikacije

na proteinih, ki modulirajo aktivnost RKS (31). Občutljive redoksne poti, npr. nuklearnega faktorja kapa B (NF- κ B), se aktivirajo, kar vodi v izdelavo pro-vnetnih citokinov (npr. interleukina-6 (IL-6), faktorja tumorske nekroze-alfa (TNF- α)) in kemokinov, ki pospešijo imunski odziv, a tudi oksidativni stres, po vsej verjetnosti kot del koordiniranega odgovora tkiv v boju proti odstranitvi tujka (24,30). Obstaja hipoteza, da se ta odgovor razširi po celotnem organizmu in da ni omejen le na pljuča, ampak se s pomočjo številnih mediatorjev razširi tudi v sistemski krvni obtok (22,23,29). Znanstveniki predvidevajo, da je vir večine mediatorjev iz celic pljučnega tkiva (npr. makrofagov), vendar pa je to hipotezo treba še dokazati, kajti pomena drugih celic ne morejo izključiti (22,29). Oksidativni stres, ki deluje na celice, lahko povzroči številne kronične bolezni (32). Telesna tkiva so razvila različne mehanizme za obvladovanje oksidativnega stresa. Ta pa postane škodljiv pri izdelovanju prostih radikalov v količinah, ki jih tkiva na morejo več obvladovati s celičnimi antioksidantnimi mehanizmi. Tako čezmerne količine prostih radikalov reagirajo z nukleotidi v DNK, posledica tega so mutacije DNK v daljšem obdobju. Čeprav obstajajo celični mehanizmi, ki zaznajo in popravljajo oksidativno okvaro DNK, pa se mutacija kopiči skozi čas; posledica tega je pojav kroničnih bolezni, srčno-žilnih bolezni in tudi raka (32).

3.1.2. Neposredni vnetni odziv

Pomemben mehanizem, prek katerega onesnaževala zunanega zraka lahko povzročijo poškodbe pljučnega tkiva, je vztrajajoče vnetno stanje, posredovano z imunskim odzivom (32,33). Molekularne poti, prek katerih vnetje dihal povzroči poškodbo pljučnega tkiva, še niso povsem pojasnjene, so pa šte-

vilne raziskave pokazale, da brez dvoma vključujejo povečano z IgE posredovano senzibiliziranje na alergene v zraku in odgovor imunskega odziva prek receptorjev Toll-like (TLR) (34-49). Regulacijske celice T verjetno igrajo poglobitno vlogo pri inhibiciji poti alergijske senzibilizacije in izdelave IgE kot odgovor na izpostavljenost alergenom. Onesnaževala v zunanjem zraku vplivajo na ta z IgE posredovani odziv z okvaro regulacijske funkcije T (38,39). Glede na s TLR posredovanim prirojenim imunskim odzivom pri poškodbi pljučnega tkiva z zračnimi onesnaževali je znano, da člani družine TLR pomagajo pri obrambi proti množici antigenov in so signalni prenašalci pri izpostavitvi t.i. s patogeni povezanim molekulskim vzorcem (*angl.* pathogen-associated molecular patterns, PAMP), kot so lipopolisaharid (LPS) in različni mediatorji vnetja, ki se sprostijo pri odzivu na uničenje tkiva (43). LPS je endotoksin in se nahaja na celični membrani po Gramu negativnih bakterij ter je eden izmed komponent delcev. Celice bronhialnega epitela so poglobitni prvi senzor za delce in izražajo precej TLR 2 (44,45). Biološke komponente, ki jih vsebujejo delci različnih velikosti, kot je na primer LPS, peptidi in plinska onesnaževala, kot je O₃, lahko neposredno aktivirajo TLR (45). Komponente delcev različnih velikosti, kot so LPS, igrajo poglobitno vlogo v urbanem okolju v Aziji, kjer naj bi bila največja onesnaženost zunanega zraka z viri, bogatimi z LPS (23). Raziskave so pokazale, da O₃ in LPS povečata število nevtrofilcev v dihalih, kar nakazuje enako signalno pot. Pokazano je bilo, da nevtrofilci, ki se izločajo v dihalu, po izpostavljenosti O₃ in LPS izdelujejo RKS, ki povzroča vnetje epitelnih celic, hiperreaktivnost dihalnih poti in okvaro pljučnega tkiva po do zdaj še neznanih mehanizmih (46).

3.1.3. Sistemski vnetni odziv

PM so provnetni sprožilec s paleto abnormalnosti v pljučnem tkivu, ki vključuje prirojeni in pridobljeni celični imunski odziv ter sprostitev vnetnih citokinov (32,33). Znanstveniki za zdaj še predvidevajo, da obstaja sinergistični učinek z drugimi celicami, kot na primer s celicami bronhialnega epitela pri izdelovanju tovrstnih citokinov (50,51). Pri eksperimentalnih živalskih modelih so znanstveniki po izpostavljenosti delcem različnih velikosti na pljučni in sistemski ravni našli zvišane vrednosti CRP (C-reaktivnega proteina), IL-6, TNF- α in znižane vrednosti ekspresije gena za IL-10 (50-57). Stopnja vnetja v pljučnem tkivu je povezana z zvišanjem sistemskih citokinov in s sistemsko okvaro žilja (55). Več sorodnih dejavnikov tako lahko neposredno učinkuje na srčno-žilni sistem in lahko tudi povzroča spremembe v drugih organih, ki okrepijo lokalne tkivne ali sistemske srčno-žilne odgovore, kot so sprostitev adipocitokinov (reizin, adiponektin) in proteinov akutne faze (CRP, fibrinogen in drugi faktorji koagulacije) (22).

Več dokazov je pri povezavi med kronično izpostavljenostjo delcem različnih velikosti in vnetnim pljučnim odzivom ter sistemsko okvaro žilja (29). V raziskavi so ugotovili povečano število perifernih bazofilcev pri zdravih odraslih štiri ure po izpostavitvi PM_{2,5} za dve uri (58). V naslednji raziskavi so prav tako ugotovili povišane vrednosti belih krvničk pri zdravih odraslih 12 ur po dvehurni izpostavljenosti koncentriranim PM_{2,5} (59). Pri telesno dejavnih astmatikih so ugotovili upad monocitov, bazofilcev in eozinofilcev v krvi po izpostavljenosti črnemu ogljiku (60).

3.1.4. Neravnotežje avtonomnega živčnega sistema

Dokazano je bilo, da več tipov pljučnih receptorjev (npr. občasni potencial-

ni receptorji) in živčnih končičev zazna delce različnih velikosti ali redoks neaktivne spojine v pljučih (22,61). Aferentni avtonomni refleksi se vzpostavijo in zato povzročijo sistemski avtonomni simpatični živčni odgovor. To avtonomno živčno neravnovesje povzroči prevlado simpatičnega avtonomnega živčnega sistema nad parasimpatičnim (22,61). Klinične posledice so lahko številne (npr. spremembe frekvence srčnega ritma ob kratkotrajni izpostavljenosti visokim koncentracijam PM_{2,5}, visok krvni tlak, spremembe v EKG (motnje prekatne repolarizacije)) (22).

3.1.5. Okvara mitohondrijev

Zaradi svoje nanovelikosti lahko UFP neposredno vstopijo v celico prek nefagocitne poti in tako okvarijo organele, kot so mitohondriji (62). Okvarjeni mitohondriji tako prispevajo k povečanemu oksidativnemu stresu prek povečane izdelave RKS in zato obremenijo celico s čezmernimi količinami RKS ali pa ovirajo celične antioksidantne obrambne mehanizme. Mitohondriji, ki uravnavajo celično energijo, metabolizem in apoptozo, so kritični organeli pri uravnavanju med različnimi celičnimi odgovori, ki vodijo v smrt ali preživetje celice (63,64).

3.1.6. Spremembe v endoplazmatskem retikulumu

Odgovori celic na oksidativni stres lahko vodijo v spremembe v endoplazmatskem retikulumu in dejansko sprožijo vstop celice v pot, ki vodi v smrt (64,65). Motnje v homeostazi kalcija v endoplazmatskem retikulumu prav tako prispevajo k celičnim okvaram. Endoplazmatski retikulum je kritični organel pri zgodnji proteinski sintezi membranskih in sekrecijskih proteinov, ki se pojavijo v svetlini endoplazmatskega retikuluma, v katerem je vsa odgovorna pot za njihovo strukturiranje.

Izguba homeostaze endoplazmatskega retikuluma sproži stresni odgovor, ki je poglavitni pri patologiji nastanka vnetih in degenerativnih bolezni (66). Novejše raziskave so pokazale, da izpostavljenost onesnaževalom v zunanjem zraku povzroči stres endoplazmatskega retikuluma v pljučnem tkivu (67,68). Stres pri strukturiranju proteinov v endoplazmatskem retikulumu vodi v aktiviranje odziva na nezvite proteine (*angl.* unfolded proteins response, UPR) (69).

3.2. Srčno-žilne bolezni

Vse več je dokazov povezanosti med umrljivostjo zaradi srčno-žilnih bolezni in izpostavljenostjo onesnaževalom zunanjega zraka (8-10). Učinki na zdravje zaradi izpostavljenosti delcem različnih velikosti so odvisni od njihovega aerodinamskega premera. Znano je, da delci z manjšim aerodinamskim premerom ob izpostavljenosti povzročijo resnejše učinke na zdravje (13,18).

3.2.1. Vazokonstrikcija in žilna okvara

Ko delci vstopijo v telo, lahko PM_{2,5} in UFP neposredno vstopijo v sistemski krvni obtok s potencialom neposrednega učinka na srčno-žilni sistem. Zmožnost UFP, da prehajajo skozi to pregrado, je odvisna od številnih dejavnikov, kot so velikost delca, njihov naboj, kemična sestava in tudi njihova sposobnost tvorjenja skupkov (19,70,71). Ne glede na pot vstopa lahko UFP, ki so v krvnem obtoku, neposredno učinkujejo na celice žilnega endotela in povzročijo lokalni oksidativni stres ali provnetne učinke, podobno kot v pljučih (72). Poleg tega pa krožeči citokini, ki jih izločajo vneta periferna tkiva ali celice endotela, spodbujajo periferne celice prirojenega imunskega odziva (73,74). Objavljene raziskave po-

ročajo, da izpostavljenost delcem različnih velikosti lahko povzroči akutno vazokonstrikcijo in okvarjeno funkcijo endotela (22,61). Langrish s sodelavci (75) je pripravil zanesljive dokaze, da okvara žil, ki je posledica vdihavanja dizelskih izpušnih plinov, pravzaprav nastane zaradi znižanih vrednosti dušikovega oksida (NO), ki naj bi bile posledica prevelike porabe NO v ožilju. Znanstveniki so že dokazali, da so povzročene določene patofiziološke poti dizelskih izpušnih plinov z vdihavanjem trdih delcev in ne s plinskimi onesnaževala v zunanjem zraku (76). Endotelne celice, ki so bile inkubirane s serumom zdravih posameznikov, izpostavljenim dizelskim izpuhom, so izdelovale višje vrednosti RKS. V raziskavah so ugotovili, da se akutna okvara žilja zaradi dizelskih izpuhov povzroči z okvarjeno od endotela odvisno vazodilatacijo, ki je posledica nižje razpoložljivosti NO, sekundarno zaradi oksidativnega stresa, ki ga povzročijo vdihani delci (77). Ti odgovori žilja, vključno z akutno vazokonstrikcijo in okvaro endotela, igrajo poglavitno vlogo v genezi akutne srčne ishemije in kroničnih srčno-žilnih bolezni (77).

3.2.2. Zvišan krvni tlak

Že dolgo je znano, da izpostavljenost delcem različnih velikosti zvišuje krvni tlak (77). Novejše raziskave pa nudijo vpogled v hemodinamske spremembe, ki jih povzroči z delci različnih velikosti (8-10,78,79). Obstajajo številni dokazi o povezanosti med onesnaženostjo zunanjega zraka in višjo prevalenco zvišanega krvnega tlaka (80,81). Novejša spoznanja pri nadzorovani izpostavljenosti zdravih prostovoljcev delcem podpirajo domnevo, da je pomemben dejavnik neuravnotežen avtonomni živčni sistem s prevlado simpatičnega nad parasimpatičnim (82). Pomembna spoz-

nanja nakazujejo, da je pri patogenezi visokega krvnega tlaka pomembno tudi okvarjeno izločanje natrija po izpostavljenosti PM (82). Znanstveniki predvidevajo, da so prisotnost okvare endotela, vazokonstrikcija, hipertrofija žil, avtonomna neuravnoteženost z zvišanim simpatičnim tonusom, skupaj še z drugimi dejavniki, ki še niso povsem pojasnjeni, vključeni v patofiziologijo (77). Ti rezultati podpirajo domnevo, da onesnaževala zunanega zraka lahko povzročijo srčno-žilne dogodke (infarkt in zastoj srca), prek akutnega zvišanja krvnega tlaka pa tudi dolgotrajno stanje zvišanega krvnega tlaka (22).

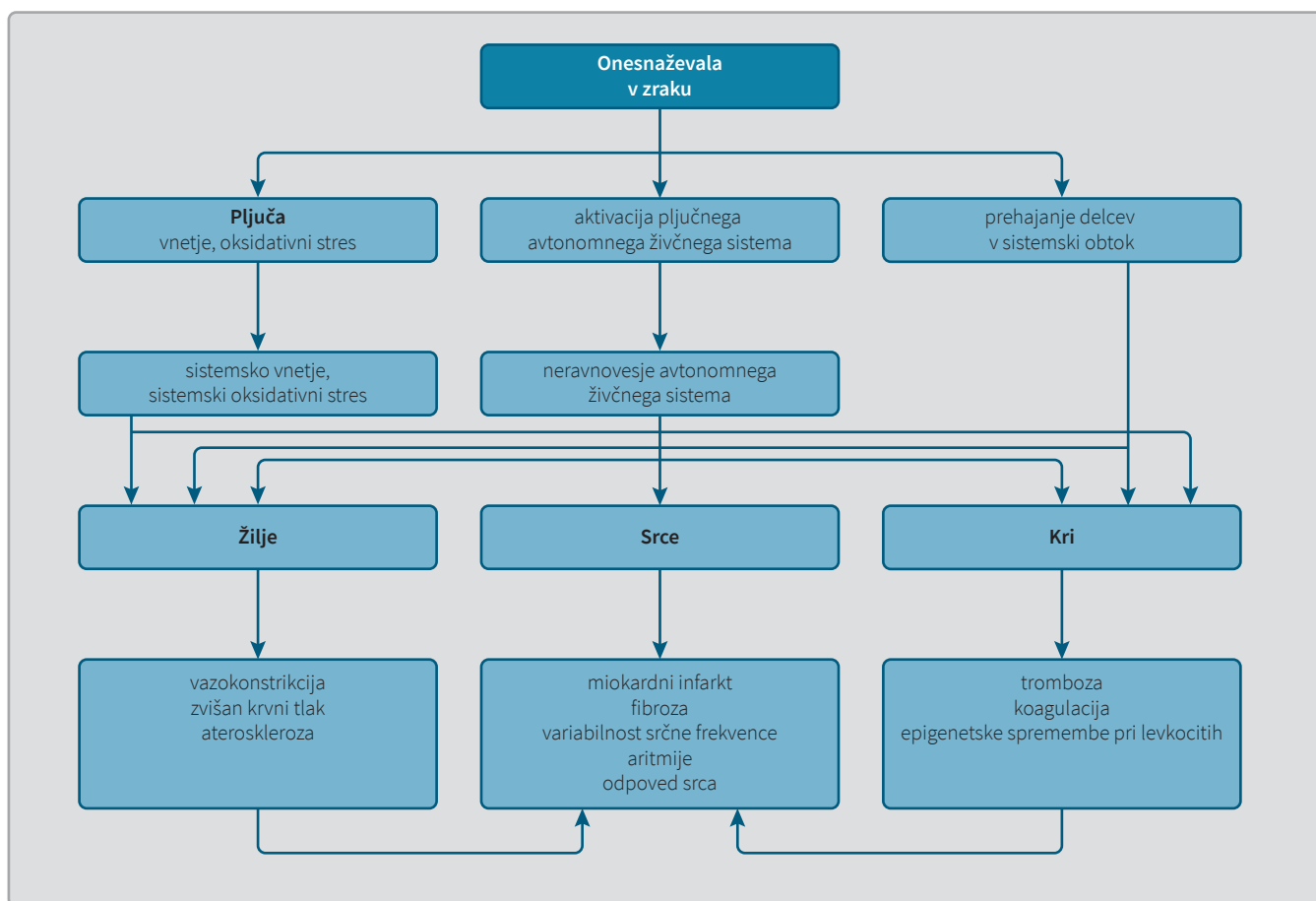
3.2.3. Ateroskleroza

Kronična izpostavljenost visokim koncentracijam delcev različnih velikosti je povezana s pospeševanjem nastajanja sistemske ateroskleroze (77). Znanstveniki so že odkrili nekatere poti patofizioloških mehanizmov. Te vključujejo: sistemsko vnetje, oksidativni stres v endotelnih celicah ožilja, aktivacijo prirojenega in pridobljenega imunskega odziva ter okvaro delovanja lipoproteinov visoke gostote (22,77). Pokazali so, da delci različnih velikosti povzročijo prooksidativne učinke *in vitro* v tipih celic, ki so pglavitne pri nastajanju aterosklerotičnih sprememb. Te celice so endotelne celice, makrofagi in verjetno celice gladkih mišic (83). Pokazali so tudi, da delci različnih velikosti zvišujejo izdelavo RKS v humanih endotelnih celicah aorte, po vsej verjetnosti z aktiviranjem endotelne oksidaze NADPH (*angl.* nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) in/ali elektronskim popuščanjem v mitohondrijskem elektronskem kompleksu. Predvidevajo, da se oksidacija lipoproteinov prav tako vključi v mehanizem pospešene ateroskleroze, tj. poleg sistemskega vnetja, ker naj bi bili obe poti ključni pri genezi

ateroskleroze (83). Več raziskav je povežalo učinke onesnaženega zunanega zraka z zvišanim krvnim tlakom, ki pa je poznan dejavnik tveganja za aterosklerozo (77). Pospešitev nastajanja in napredovanje ateroskleroze predstavlja večje tveganje za akutne srčno-žilne dogodke (22,77).

3.2.4. Pospešeno strjevanje krvi in tromboza

Raziskave so pokazale, da je onesnaženost zunanega zraka povezana s povečanim tromboznim potencialom, aktivacijo trombocitov in z višjo nagnjenostjo za strjevanje krvi (22,77). Mehanizmi, odgovorni za te protrombotične spremembe, še niso povsem pojasnjeni. Hipoteze so postavljene na osnovi eksperimentalnih podatkov, da vdihani delci hitro in neposredno aktivirajo trombocite in pospešujejo trombozo, neodvisno od mehanizmov sistemskega vnetnega odziva (84,85). Mehanizmi vključujejo neposredno aktivacijo na trombocitih z delci, ki vstopijo v krvni obtok, pa tudi vnetne pljučne endotelne celice, ki izločajo adhezijske molekule, ki aktivirajo krožeče trombocite prek P-selektin odvisne poti (84,85). Šeštevek multiplikacij majhnih sprememb v jetrni ekspresiji proteinov akutne faze in koagulacijskih faktorjev (npr. fibrinogena) še poudari te odgovore (85). Pred kratkim je bilo dokazano, da je vključena tudi hipometilacija vnetnih genov. Endogeni potencial generacije trombina je narastel z izpostavljenostjo višjim koncentracijam delcev različnih velikosti. V mehanizme čezmerne koagulabilnosti krvi je vključena tudi aktivacija genov (zmanjšana metilacija) dušikove oksidne sintetaze-3 (*angl.* nitric oxide synthetase-3) in endotelina-1 (86). Vsi ti mehanizmi predstavljajo povečano tveganje za vensko trombozo in druge akutne srčno-žilne dogodke (22).



Slika 2: Učinki onesnaževal v zunanjem zraku na žilje, srce in kri.

3.2.5. Neravnovesje avtonomnega živčnega sistema, variabilnost srčne frekvenca, elektrokardiografske spremembe in aritmije

Številne objavljene raziskave podpirajo domnevo, da delci povzročajo motnje v avtonomnem srčnem ravnovesju (87). Te fiziološke spremembe podpirajo domnevo, da vdihana onesnaževala na splošno spremenijo avtonomno ravnovesje v prid višji simpatični aktivnosti. Poti, odgovorne za te spremembe, še niso povsem pojasnjene, obstaja pa hipoteza, da predstavljajo sistemski stresni odgovor in integralen refleksi nevronskega odgovora, posredovan prek aktiviranja vagalnih aferentnih poti z različnimi podskupinami receptorjev v pljučih (77). Ne glede na detajle mehanizmov lahko vdihavanje delcev sproži aritmije, nenadno srčno smrt ali hemo-

dinamske spremembe (npr. zvišan srčni utrip, zvišan krvni tlak) ali povzroča srčno ishemijo (22).

3.2.6. Okvarjen miokard

V novejši raziskavi pri miših so ugotovili okvarjeno funkcijo mitohondrijev v mišičnem tkivu srca po izpostavljenosti delcem različnih velikosti, kar je bilo povezano z znižano kontraktilnostjo srca (88).

Na Sliki 2 je prikazan sistematičen pregled patofizioloških poti onesnaževal v zunanjem zraku na srčno-žilni sistem.

3.3. Centralni živčni sistem

Poti mehanizmov, prek katerih onesnaževala zunanjega zraku učinkujejo na centralni živčni sistem (CŽS), so različne: prek različnih celičnih, molekularnih in vnetnih poti, ki neposredno okvarijo

možganske strukture ali vodijo do pozicije za nevrološke bolezni (89-91). Številni dokazi iz novejših epidemioloških raziskav nakazujejo, da so določene nevrološke bolezni, kot so Alzheimerjeva bolezen, Parkinsonova bolezen in možganska kap, povezane z onesnaženostjo zunanega zraka (89-92).

3.3.1. Vnetje/oksidativni stres v centralnem živčnem sistemu

Vnetje CŽS je kompleksen prirojen odziv imunskega sistema nevrološkega tkiva proti škodljivim dejavnikom, kot so patogeni, okvarjene celice in drugi dražljivci v CŽS. Ključna komponenta prirojenega imunskega odziva v CŽS vključuje izdelavo provnetnih citokinov, ki se posredujejo s signalizacijo inflamatorijev (93). Celice prirojenega imunskega odziva v CŽS, to so mikroglija in astrociti, izražajo TLR 4, ki sodeluje pri sestavljanju in aktiviranju inflamatorijev (93). Inflamatoriji so multiproteinski kompleksi. Natančna sestava inflamatorija je odvisna od aktivatorja, ki povzroči njegovo združevanje; tako dsRNA sproži svojo sestavo inflamatorija, ki je drugačna od tiste, ki jo sproži na primer azbest (94). Inflamatorij pospešuje zorenje vnetnih citokinov, kot sta IL-1 β in IL-18. Pokazali so, da inducirajo celično piroptozo, proces programirane celične smrti, ki se razlikuje od apoptoze (94). Čeprav je bilo dokazano, da se inflamatoriji vključijo v prirojeni imunski odziv, pa specifični patofiziološki pomen inflamatorijev pri nevrodegenerativnih boleznih še ni pojasnjen (95,96). Sistemski vnetni odziv je združen z izdelavo provnetnih citokinov, ki smo jih že prej opisali, za katere krvne žile v možganih izražajo določene in inducirane receptorje (11,96). Citokini tako lahko aktivirajo možganske endotelne celice, porušijo integriteto krvno-možganske pregrade ali sprožijo

signalno kaskado, ki vodi v aktiviranje z mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAP-kinaza) in NF- κ B, kar vodi v lokalno izdelavo provnetnih citokinov (npr. interleukina-6 (IL-6), faktorja tumorske nekroze-alfa (TNF- α)) in kemokinov, ki pospešijo imunski odziv pa tudi oksidativni stres (97). Poleg tega krožeči citokini, ki se sprostijo iz vnetih perifernih organov ali endotelnih celic, aktivirajo tudi periferne nevrone aferentne končice ali vstopijo v možgane z difuzijo in aktivnim prenosom ter sinergistično poslabšajo stanje (74,98). Zato živčno tkivo kaže povečano število infiltriranih monocitov ali aktivirane mikroglije, povečano izražanje IL-1 β , okvaro krvno-možganske pregrade, aktiviranje endotelnih celic in spremembe v možganih v predfrontalnem lobusu (99,100).

Zaradi izpostavljenosti okoljskemu stresu, kot je onesnažen zrak s PM, ravni RKS dramatično porastejo, kar se kaže v dobrušni okvari sestavin celice, vključno s proteini, z lipidi in DNK (101,102). Možgani so še posebej ranljivi za okvare, ki jih povzroča oksidativni stres, zaradi njihove visoke metabolne aktivnosti, nizke aktivnosti antioksidantnih encimov (superoksid dismutaza in katalaze), nizkih vrednosti endogenih radikalnih odstranjevalcev (vitamin C), visoke vsebnosti celičnih lipidov in proteinov ter visoke vsebnosti redoksnih kovin, kot sta železo in baker, ki lahko reagirata kot katalita za izdelavo RKS (103,104). Oksidativni stres je tako dokazano povezan s starostjo povezanimi nevrodegenerativnimi boleznimi, ki so v zvezi z izdelavo lipidnih peroksidaz, agregacijo proteinov in oksidativno DNK v vzorcih tkiv iz prizadetih možganov (103,105).

3.3.2. Neposredno prodiranje v cerebrovaskularno tkivo

Mehanizmi, prek katerih lahko onesnaževala v zunanjem zraku učinkujejo

na telesna tkiva, so odvisni od velikosti, strukture in sestave komponent onesnaženega zunanjega zraka (19-21). Celice sesalcev lahko prevzamejo delce različnih velikosti na različne načine, vključno s fagocitozo, pinocitozo, pasivno difuzijo, z receptorsko endocitozo, neposredno s prodiranjem prek celične opne ali s transcitozo (62,106). Delci različnih velikosti, ki ne vstopijo v celico neposredno, še vedno lahko vstopijo v stik s površinskimi proteini ter spremenijo signalizacijo in obnašanje celice. UFP z lahkoto in hitro prehajajo prek membrane eritrocitov, tako da te delce lahko opazimo intraluminalno v eritrocitih v nekaterih možganskih kapilarah (106). Imajo tudi veliko razmerje površina/volumen in niso znotraj celičnih membranskih organelov, kar jim omogoča neposredno interakcijo z znotrajceličnimi proteini, organeli in DNK. Ti delci lahko dosežejo specifične organele, kot so mitohondriji, lizosomi in jedrce, in lahko povzročijo oksidativni izbruh v membranah z vključevanjem v aktivnost NADPH-oksidadze. Prav tako lahko povzročijo sproščanje vnetnih mediatorjev in citokinov iz celice (62). Raziskava je pokazala, da je izpostavljenost UFP povezana z okvaro mitohondrijev, kar se je pokazalo z zvišanjem števila kopij mitohondrijske DNK (mtDNK) (63). Okvarjeni mitohondriji prispevajo k povečanju oksidativnega stresa prek povečane izdelave RKS in s tem preobremenitev celic z RKS ali z vmešavanjem v celične antioksidantne obrambne mehanizme (63). Posledica interakcije UFP s celičnimi proteini je lahko njihovo denaturiranje ali degradacija. Izguba encimske aktivnosti in izdelava avtoantigenov sta možni posledici (107). UFP lahko tudi občutno povečajo stopnjo proteinske fibrilacije, kar lahko nakazuje povezanost med onesnaževali v zunanjem zraku in nevrodegenerativnimi boleznimi (108,109). Druge

mogoče molekularne poti, ki so prizadete pri nevrodegenerativnih boleznih, so napačno sestavljanje, akumulacija in agregacija proteinov v možganih. UFP, ki imajo sposobnost prodreti v živčne celice, še poslabšajo te procese, kot to povzroča tudi oksidativni stres, ki ga povzročajo onesnaževala v zunanjem zraku. Tudi na celični ravni sta za okvaro mitohondrijev pogosto značilni agregacija in akumulacija napačno zgrajenih proteinov, kar vodi v nevrodegenerativne bolezni (110,111).

3.3.3. Prevzemanje onesnaževal v zunanjem zraku v nevrone

Onesnaževala v zunanjem zraku lahko učinkujejo na aferentne živčne celice in delujejo na *cirkumventrikularne* organe ali spremenijo permeabilnost možgansko-krvne pregrade (112). Cirkumventrikularni organi so posebne možganske strukture, ki ležijo okrog tretjega in četrtega prekata. So visoko prepleteni z žiljem in nimajo možgansko-krvne pregrade; tako lahko kemikalije, ki krožijo v krvi, neposredno vstopijo v nevrone (112). Še ena pomembna in bolj neposredna pot, prek katere UFP vstopajo v CZS, je prek olfaktorne mukoze, ki je nevronskega epitela (113-115). PM_{2,5} in UFP lahko dosežejo CZS prek olfaktornih receptorjev ali trigeminalnega živca. Olfaktorni epitel je pokrit s plastjo podpornih celic, olfaktorni senzorični nevroni pa iztegujejo svoje dendrite v mukozno plast, ki pokriva olfaktorni epitel. Tako lahko neposredno pridejo v stik z onesnaževali v vdihanjem zraku. Onesnaževala, ki se vdihajo skozi nos, lahko vstopijo v cilije olfaktornih nevronskega receptorjev s pinocitozo, preprosto difuzijo ali v z receptorji posredovano endocitozo. Ko enkrat vstopijo v senzorične nevrone, lahko s počasnim aksonskim prenosom vzdolž aksonov vstopijo v olfaktorni bulb.

Od tam onesnaževala potujejo naprej v CŽS vzdolž aksonov mitralnih celic, ki se projicirajo od olfaktornega bulbosa v mnogotere možganske lokacije, vključno z olfaktornim korteksom, sprednjim olfaktornim jedrcem, piriformnim korteksom, amigdalo in v hipotalamusom (116). Prevzem onesnaževal prek nosu se še pospeši zaradi systemskega vnetnega odziva zaradi onesnaževal, ki delujejo tudi na olfaktorno mukozno pregrado; posledica tega je pospešeno uničenje nevronov v teh predelih možganov (113).

3.3.4. Neravnovesje avtonomnega živčnega sistema

Opisana je še ena pot neposrednega vstopa UFP v nevrone; ta vključuje retrogradni in anterogradni prenos v aksonih in dendritih, kot je prenos vdihanih UFP v CŽS prek senzoričnih živčnih končičev, ki oživčujejo dihalni epitel. Izpostavljenost prizemnemu O₃ aktivira CŽS prek vagalnih živcev brez sodelovanja torakalnih spinalnih živcev (103). Posledica je povečan simpatični tonus na sistemski ravni (22).

Na Sliki 3 je prikazan sistematičen pregled patofizioloških poti onesnaževal v zunanjem zraku v CŽS.

3.4. Sladkorna bolezen tipa 2

Vse več je dokazov, ki povezujejo izpostavljenost onesnaževalom v zunanjem zraku in občutljivost za sladkorno bolezen tipa 2 (13,14).

3.4.1. Sistemsko vnetje

Delci različnih velikosti povzročajo provnetni sprožilec; posledica tega je množica nenormalnosti v pljučih, ki vključuje prirojene in pridobljeni celični imunski odziv ter sproščanje vnetnih citokinov, kar smo že opisali (34-49). Stopnja vnetja v pljučih sovpada z zvišanjem sistemskih citokinov in sistemsko

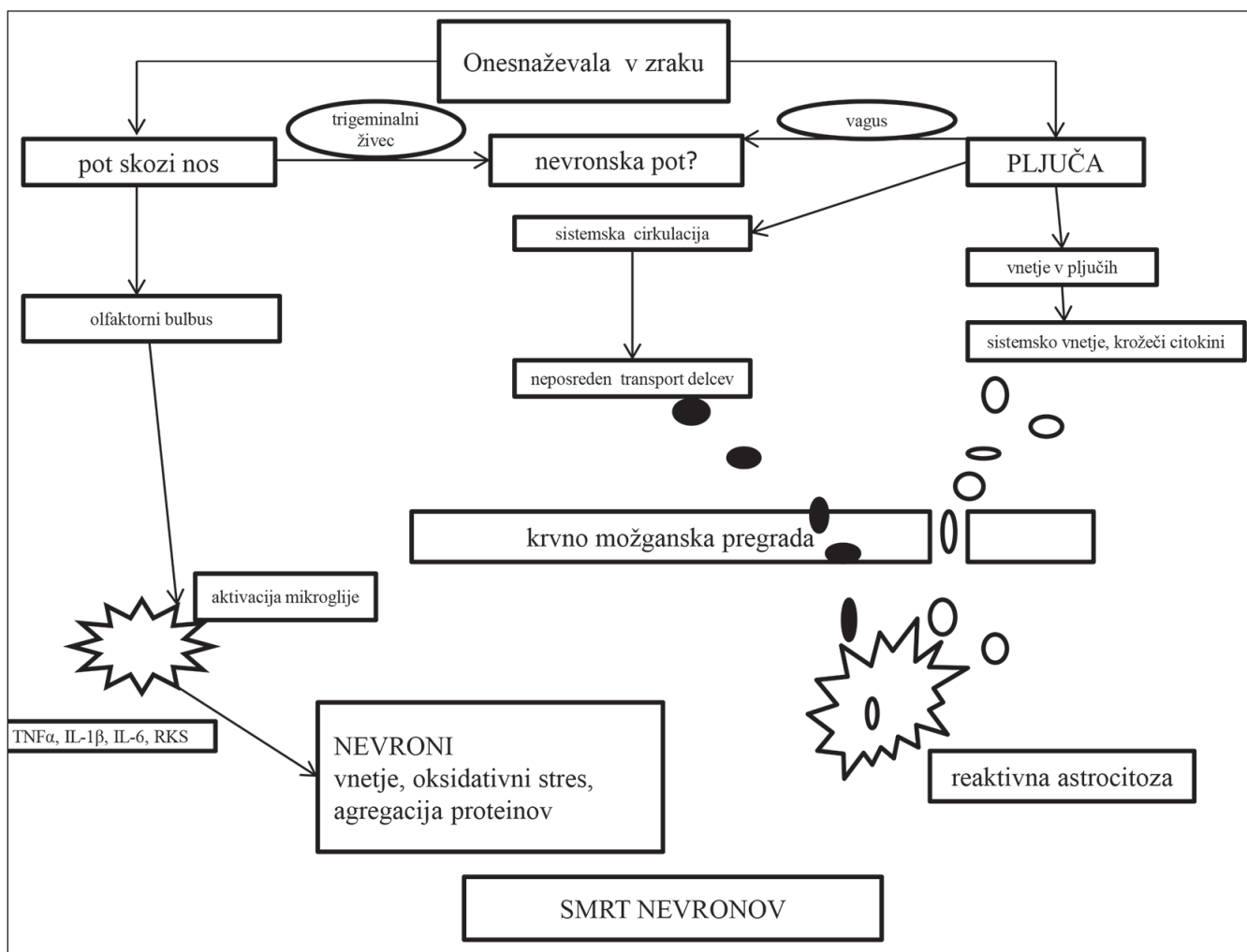
okvaro žilja, ki prav tako prizadene tkiva, ki so odgovorna za inzulinsko odpornost (jetra, maščobno tkivo, mišice, možgani) in/ali sladkorno bolezen tipa 2 (55).

3.4.2. Spremembe v homeostazi glukoze, posredovane z onesnaževala v zunanjem zraku

Dvig ravni glukoze v krvi v povezavi z izpostavljenostjo PM_{2,5} so dokazali pri miškah, ki so jih hranili z normalno in visokomaščobno dieto (119,120). Okvarjeno signaliziranje z inzulinom v tkivih, kot so jetra, je pglavitno pri patogenezi inzulinske odpornosti/sladkorni bolezni. Znanstveniki so dokazali znižanje tirozinske fosforilacije v jetrih pri izpostavljenosti PM_{2,5} s spremembami v ravni inzulina receptorja substrata (IRS). Dokazali so, da so posledice sprememb v fosforilaciji IRS pri inzulinski odpornosti okvare signalizacije PI₃K-Akt. Ta je znotrajcelična signalna transdukcijska pot, ki pospešuje metabolizem, proliferacijo, celično preživetje, rast in angiogenezo na odgovor zunajceličnih signalov. Ta pot gre prek serinske ali treoninske fosforilacije mnogih nadaljnjih substratov v celici. Ključni protein je fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI₃K) (121). Znižana fosforilacija PI₃K-Akt v jetrih, skeletnih mišicah, belem maščobnem tkivu in v aorti v bazalnem stanju ter pri odgovoru na inzulin se je pokazala z razvojem inzulinske odpornosti v teh organih (122).

3.4.3. Vnetje, posredovano z onesnaževala v zunanjem zraku, v visceralnem maščobnem tkivu

Sladkorna bolezen tipa 2 pri ljudeh in na živalskih modelih je povezana z zvišanimi ravnmi v naboru in/ali aktivaciji celic prirojenega imunskega odziva v visceralnem maščobnem tkivu. Posledica izpostavljenosti delcem je zvečano število makrofagov v maščobnem tkivu s premikom v provnetni fenotip, za kate-



Slika 3: Učinki onesnaževal v zunanjem zraku na možgane prek več poti. TNF- α – faktor tumorske nekroze alfa; IL-1 β – interleukin 1 beta; IL-6 – interleukin 6; RKS – reaktivne kisikove spojine.

rega je značilno povečano število makrofagov F4/80 v visceralnem maščevju in provnetni »fenotip M 1«, za katerega so značilne zvišane vrednosti TNF- α , IL-6 ter upad v IL-10 in ekspresiji gena MGI1 (119). Da bi nadalje ocenili, kako izpostavljenost delcem posreduje infiltracijo v viscelarnem maščobnem tkivu, so ocenili učinke ekspresije rumeno-fluorescenčnega proteina, ki je značilen za monocite, z vnosom PM_{2,5} v sapnik v transgenskem modelu (*c-fms^{YFP}*). Ko pa so te miške naredili odporne na inzulin z visokomaščobno dieto, se je posledično po izpostavljenosti PM_{2,5} število endo-

telnih adherentnih celic YFP⁺ v mezenterični maščobi podvojilo, medtem ko je število monocitov v maščobi naraslo za šestkrat (119). Tako PM_{2,5} pospešuje migriranje in adhezijo celic YFP⁺ v visceralne maščobne depoje. V naslednji raziskavi (123) so proučevali učinke zgo-dnje (v starosti 3 tedne) izpostavljenosti PM_{2,5} na razvoj odpornosti na inzulin pri miškah, ki so jih hranili z normalno in visokomaščobno dieto. Miške na normalni dieti, izpostavljene PM_{2,5}, so pokazale občutno zvišanje v ravni glukoze pri intraperitonealnem glukoznem tolerančnem testu. Pri visokomaščobni

dieti in izpostavljenosti $PM_{2,5}$ pri normalno hranjenih miškah sta se pokazala zvišanje v HOMA-IR (*angl.* homeostasis model assessment index-insulin resistance) in zvišanje TNF- α v primerjavi z miškami, ki so bile na normalni ali tudi visokomaščobni dieti (123). HOMA-IR je metoda za kvantificiranje inzulinske odpornosti in funkcijo beta celic. Avtorji, ki so izdelali HOMA-IR, so uporabili podatke iz raziskav fiziologije in izdelali matematično enačbo, ki opisuje reguliranje glukoze s povratno zanko (124). $PM_{2,5}$ in visokomaščobna dieta skupaj sta statistično značilno povečali skupno trebušno maščevje v primerjavi z izpostavljenostjo normalno hranjenih mišk samo visokomaščobni dieti. Visceralno in podkožno maščevje sta se pri normalno hranjenih miškah po izpostavljenosti $PM_{2,5}$ občutno zvišali, velikost adipocitov pa se je v tem primeru prav tako zvišala v visceralnem in podkožnem maščevju. Velikost adipocitov je bila največja pri miškah, ki so jih izpostavili samo visokomaščobni dieti, in se po njihovi izpostavljenosti $PM_{2,5}$ ni več povečala. Ti podatki kažejo, da izpostavljenost samo $PM_{2,5}$ pri miškah na normalni dieti lahko potencira adipoznost in povzroči provnetne učinke (123).

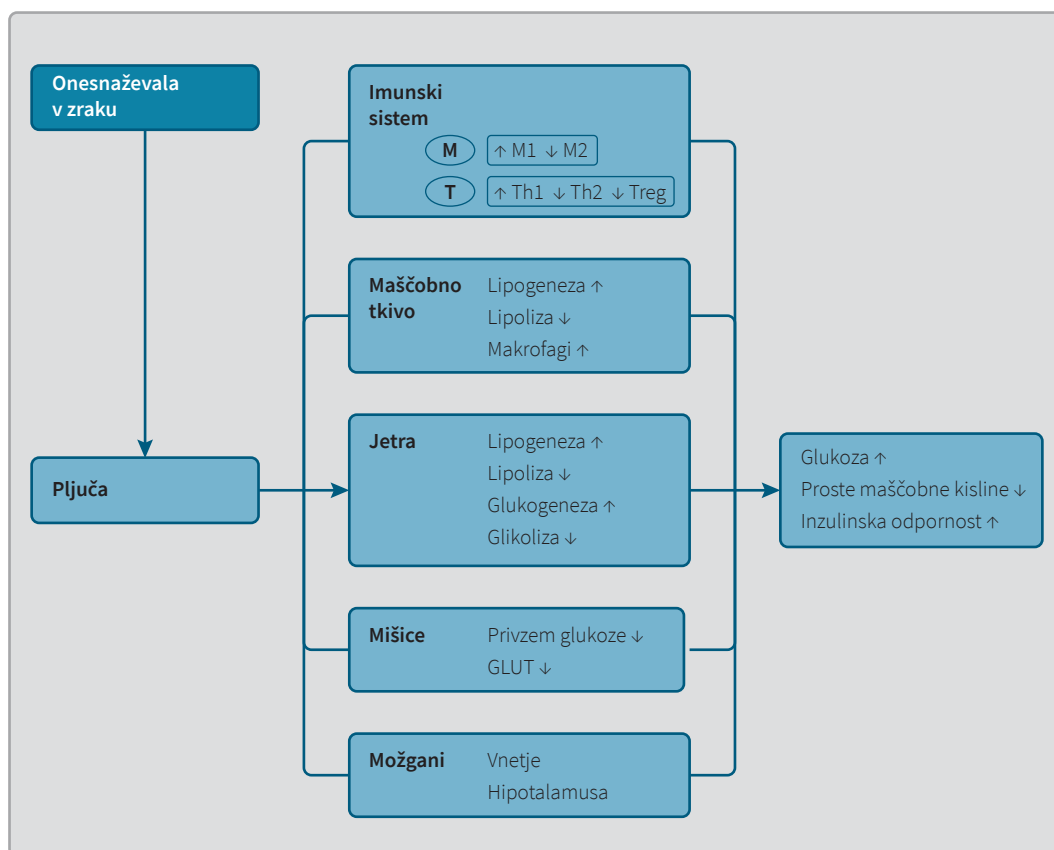
3.4.4. S $PM_{2,5}$ posredovani stres endoplazmatskega retikuluma v pljučih in jetrih

Stres v endoplazmatskem retikulumu (ER), ki ga imenujemo tudi UPR, je evolucijsko konservativna pot, določena za ublažitev napačnega zvijanja proteinov pri odgovoru na različne patofiziološke stresorje (125). *In vitro* raziskava (126) je pokazala, da je izpostavljenost $PM_{2,5}$ sposobna povzročiti stres ER in UPR, kar so lahko patofiziološki mehanizmi, ki povezujejo izpostavljenost $PM_{2,5}$ z jetrno inzulinsko odpornostjo. Pri odgovoru na izpostavljenost vdihanim vi-

sokim koncentracijam $PM_{2,5}$ več kot 10 tednov so opazili statistično značilen porast UPR-povezanih proteinov: ATF-4, Hsp70, Hsp90 in BiP (*angl.* binding immunoglobulin protein) (126). GRP94 (*angl.* glucose regulatory peptide) in BiP sta se zvečala v pljučih in jetrih, kar je odraz aktiviranja poti ATF6 (*angl.* activating transcription factor 6) v teh organih. ATF je eden treh pglavitnih senzorjev za ER-stres. Fosforilirani PERK (*angl.* double-stranded RNA-activated protein kinase-like ER kinase) in eIF2a sta prav tako porasla v jetrih poleg indukcije C/EBP-homolognega transkripcijskega faktorja CHOP/GADD153 (126). Ta je v korelaciji z apoptozo v pljučih in jetrih. Za UPR je znano, da se križa s številnimi vnetnimi in stresnimi signalnimi potmi, vključno z NF- κ B in s c-Jun N-terminalno kinazo (JNK), pa tudi z oksidativnim stresnim odgovorom. Vsi ti lahko vplivajo na metabolizem glukoze in maščob (126).

3.4.5. Okvara mitohondrijev in rjavega maščobnega tkiva kot posledica onesnaževal v zunanem zraku

Okvara mitohondrijev je ena ključnih abnormalnosti pri sladkorni bolezni tipa 2. Okvarjen metabolizem maščobnih kislin prek β -oksidacije v mitohondrijih vodi v nabiranje znotrajceličnih metabolitov, vključno z maščobno-kislinskim CoA, diacilglicerolom in ceramidi v skeletni mišici in jetrih (127). Znanstveniki so pokazali (120) številne abnormalnosti v mitohondrijih v rjavem maščobnem tkivu po dolgotrajni izpostavljenosti $PM_{2,5}$ (več kot 10 mesecev) pri miškah in kratkotrajni izpostavljenosti (2 meseca) prav tako. Posledica dolgotrajne izpostavljenosti $PM_{2,5}$ je bila viden upad v količini rjavega maščobnega tkiva z upadom mitohondrijske velikosti v depojih rjavega maščobnega tkiva. Te spremembe so



Slika 4: Učinki onesnaževal v zunanjem zraku na imunski sistem, maščobno tkivo, mišice, jetra in možgane. M1 – klasično aktivirani makrofagi; M2 – alternativno aktivirani makrofagi; Th1 – celice T-pomagalka tip-1; Th2 – celice T-pomagalka tip-2; GLUT 4 – glukozni prenašalec tipa 4.

bile sočasne s povečanim oksidativnim in z nitrozativnim stresom v rjavem maščobnem tkivu. Da bi bolje določili okvaro rjavega maščobnega tkiva, so ocenili specifične adipocitne profile genov v rjavem maščevju in tudi v belem maščobnem tkivu. Nekateri geni, specifični za rjavo maščobno tkivo, so bili statistično značilno znižani v belem maščobnem tkivu po dolgotrajni izpostavljenosti PM_{2,5}, tako da so spremembe v rjavem maščevju verjetno posledica zmanjšane metabolizma po izpostavljenosti PM_{2,5} (120).

3.4.6. Receptorji za prepoznavo vzorca (PRR) TLR in NLR kot senzori za izpostavljenost delcem različnih velikosti

Znano je, da pri induciranju odpornosti na inzulin z dieto pomembno vlogo igrajo receptorji za prepoznavo vzorca, kot sta TLR in NLR. Znanstveniki so na živalskih modelih in pri človeku dokazali, da večje število ligandov, kot so nasičene maščobne kisline, lipopolisaharid (LPS) in ceramid, igra poglobljeno vlogo pri debelosti in odpornosti na inzulin (128). Bronhialne epitelne celi-

ce so poglavitni prvi celični senzor za delce ter široko izražajo TLR in NLR. Biološke komponente, ki so intrinzične pri izpostavljenosti delcem različnih velikosti, kot so LPS in peptidi, in plinska onesnaževala, kot je O₃, lahko neposredno aktivirajo TLR (119,129). Čeprav je raven LPS nižja v PM_{2,5}, kot v PM₁₀, podatki kažejo povezavo teh komponent z inzulinsko odpornostjo (129). V nedavni raziskavi Suna s sodelavci (130) pri urbani populaciji v Pekingu so rezultati multivariatne analize povezanosti, standardizirano na večino motečih dejavnikov tveganja, vključno s CRP, pokazali, da je pomemben dejavnik za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 LPS-vezujoči se protein (LPB). LPB v plazmi je boljši nadomestek kot LPS in novejša raziskava ugotavljajo, da lahko služi kot kazalnik vnetnih sprememb, ker aktivira prirojeni imunski odziv (131).

3.4.7. Mehanizmi centralnega živčnega sistema in metabolna okvara

Nedavne raziskave poročajo o vnetju v ključnih predelih hipotalamusa kot mediatorju v perifernih okvarah v glukozni homeostazi in energijskem neravnovesju. Thaler je s sodelavci (132) proučeval hipotalamično vnetje kot dokaz na signalno povečane regulacije IL-6 in NF- κ B zelo zgodaj pred pridobitvijo na prekomerni teži. Nadalje so v eksperimentu ugotovili reaktivno gliozo in označevalce, ki nakazujejo okvaro nevronov, ki je bila prisotna v hipotalamičnem arkuatnem nukleusu v prvem tednu po visokomaščobni dieti (132). Drugi raziskovalci (133) so ugotovili pomembno vlogo ER v hipotalamusu pri indukciji perifernega vnetja in glukoznega neravnovesja. Prekinitev ER-stresa s tauroursodeoksiholno kislino (TUDCA) je deloma popravila z de-

belostjo odvisno metabolno okvaro in okvaro z zvišanim krvnim tlakom (133). Akutna aktivacija provnetnega proteina NF- κ B in njegovega aktivatorja I κ B kinza- β (IKK- β) v mediobazalnem hipotalamusu, predelu, ki je bogat z nevroni, ki vsebujejo proopiomelanokortin (POMC), je dokazano hitro dvignila krvni tlak pri miškah, neodvisno od debelosti (133). Delci različnih velikosti dokazano neposredno vstopijo v CŽS prek translokacije vzdolž olfaktornega živca v olfaktorni bulbus (134). Poleg tega PM_{2,5} in/ali izpostavljenost O₃ neposredno učinkujejo na vagusne aferentne končiče, kar lahko igra pomembno vlogo v regulacijskih poteh, ki uravnavajo krvni tlak in periferni vnetni odziv (135). Že prej smo napisali, da onesnaževala v zunanjem zraku povzročijo vnetje, oksidativni stres in patološke spremembe v CŽS, ki vodijo v patološke spremembe, kot je npr. reaktivna gliosa (11). Znanstveniki so pokazali, da dolgotrajna izpostavljenost PM_{2,5} dlje kot 10 mesecev poveča hipokampusno ekspresijo provnetnih citokinov ter okvare spomina prostorskega učenja in vedenje (136).

Na Sliki 4 je prikazan sistematičen pregled patofizioloških poti onesnaževal v zunanjem zraku na metabolizem in odpornost na inzulin.

3.5. Kratka priporočila ob onesnaženju zunanjega zraka, ki jih predlaga Künzli s sodelavci

Ljudje preživimo večino svojega časa v notranjih prostorih. Ob odsotnosti virov onesnaževal v notranjem okolju (kurišča, plinski štedilniki, tobačni dim) pa so stopnje onesnaževal v notranjem zraku pomembno odvisne od kakovosti zunanjega zraka. Koncentracije visokoreaktivnih plinov, kot je O₃, so precej nižje

v notranjih prostorih. Tako ravnanje, kot je odpiranje oken samo zunaj obdobja »prometne konice« in zunaj obdobja, ko so koncentracije O₃ visoke, lahko pomembno prispeva k izboljšanju kakovosti notranjega zraka. Koncentracije nekaterih onesnaževal zraka so nižje v klimatiziranih prostorih, kot so moderne pisarne in javni notranji prostori. Po drugi strani pa klimatizacija porabi ogromno energije in tako prispeva k povečanju ravni onesnaževanja zunanjega zraka, odvisno od načina pridobivanja energije. Sporno vprašanje je, ali naj bolniki, še posebej tisti z dihalnimi boleznimi, vlagajo v nakup notranjih zračnih filtrov. Medtem ko zračni filtri z visoko učinkovitostjo v resnici znižujejo koncentracijo prašnih delcev v eksperimentalnem notranjem okolju, pa je le malo raziskav potrdilo, da je uporaba takih filtrov izboljšala zdravstveno stanje v pogojih realnega življenja. Mogočih ugodnosti ne smemo zanemariti, vendar jih moramo pretehtati s ceno, porabo energije, hrupom, ki ga proizvaja naprava, in s sorazmerno pomembnostjo izpostavljenosti med časom, ki ga preživimo na vseh drugih lokacijah. Ljudi moramo opozoriti pred nakupom zračnih filtrov, ki proizvajajo O₃ ali druge pline, ki znano neugodno učinkujejo na zdravje (137).

3.5.1. Prilagoditi posameznikovo izpostavljenost ali spremeniti odmere

Onesnaženje zraka bo ostalo stvarnost v prihajajočih letih, tako da bodo različni škodljivi učinki na zdravje neizbežni. V luči teh dejstev bodo postali ljudje zainteresirani za prizadevanje, da zmanjšajo svojo izpostavljenost ali odmerekljub slabi kakovosti zraka. Osebna izpostavljenost in odmerekl sta odvisna od lokacije in časa izvajanja aktivnosti (137).

3.5.2. Lokalni dejavniki

Ljudje, ki živijo v oddaljenosti 50–100 m od ceste z gostim prometom, se spopadajo z veliko večjo izpostavljenostjo onesnaževalom, ki so posledica prometa. Tveganje za zdravje je pomembno odvisno od oddaljenosti ceste, gostote prometa in značilnosti prometa (stop-in-pojdi, navzgor ali navzdol, dizelski tovornjaki/avtobusi), kot tudi od mestne strukture in meteoroloških značilnosti (npr. smer in hitrost vetra). Koncentracije primarnih onesnaževal, ki so posledica prometa, se razredčijo v okolico nekaj sto metrov. So tudi nižje v zgornjih nadstropjih modernih visokih blokov ali stavb kot pa v pritličnih delih stavb (137).

Bolniki in mlade družine imajo tako možnost, da izberejo bolj zdravo odločitev, če imajo seveda dostop do primerne svetovanja. Ker posameznik ne more neposredno vplivati na stopnjo onesnaževal v zunanjem zraku in je selitev nemogoča, ima še vedno možnost odločitve, kje bo preživel čas.

Sprehodi ob cestah, kjer je gost promet, imajo za posledico veliko večjo izpostavljenost kot pa sprehodi ob bližnjih cestah, kjer je promet manj gost ali ga ni (cona za pešce). Svetovati bi morali, da tek ob avtocestah in cestah z gostim prometom ni priporočljiv, je pa priporočljiv ob cestah z manj gostim prometom, kjer je manjša stopnja onesnaženosti zunanjega zraka. Tudi vrtcev, šol in športnih parkov ali igrišč ne bi smeli graditi poleg večjih prometnic z gostim prometom (137).

3.5.3. Dejavniki časa in aktivnosti

Koncentracije v okolju mnogih onesnaževal v zraku imajo tipični dnevni hod z visoko onesnaženostjo med »prometno konico« ali z vrhom oksidantov (poletni smog) popoldanske in zgodaj

zvečer. Odmerki onesnaževal, ki dosežejo tarčne organe, se povečujejo s telesno dejavnostjo. Tako izbira časa in stopnje aktivnosti posledično vpliva na odmerek in izpostavljenost. V času poletnega smoga naj bi se zunanje aktivnosti, ki potrebujejo vztrajnost (nogomet, dolgotrajne prireditve ...), izvajale v jutranjih urah. Priporoča se, da v času visoke onesnaženosti z delci vzgojno-izobraževalne ustanove organizirajo športne prireditve v notranjih telovadnicah, dvoranah itd. in ne na prostem (137).

Pri ekstremnem onesnaženju zraka lahko ljudje nosijo maske, ki pa ne zagotavljajo popolne zaščite proti izpostavljenosti onesnaženemu zraku. Izpostavljenost delcem, še posebej ultrafinim delcem in delcem PM₁₀ in tudi prahu, se lahko zniža do določene mere. Vendar pa dolgoročnega učinka nošenja mask na zdravje posebej še niso raziskali. Iz nekaterih raziskav je znano, da je pri poklicni izpostavljenosti veliko bolj po-

membna izbira prave velikosti maske kot pa filter (137).

4. Zaključek

Onesnažen zunanji zrak je še vedno eden poglobitnih dejavnikov tveganja za kronične bolezni in umrljivost ter tako eden izmed poglobitnih javnozdravstvenih problemov. Zaradi prisotnosti različnih onesnaževal v zunanjem zraku in širjenja na dolge razdalje predstavlja globalni problem in poleg podnebnih sprememb in varovanja okolja postaja poglobitna tema v javnem zdravju na področju zdravja in okolja. Za pojasnitev patofizioloških mehanizmov, ki so vključeni v patofiziološke učinke na zdravje ljudi, je bilo storjenega že veliko, vendar pa ostaja še veliko nepojasnjenih mehanizmov. Zelo pomembno je, da priskrbimo verodostojne razlage mehanizmov za pomoč politikom pri pripravi na dokazih temelječih ukrepe.

Literatura

1. Faustini A, Stafoggia M, Colais P, Berti G, Bisanti L, Cadum E, et al. EpiAir Collaborative Group. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. *Eur Respir J*. 2013 Aug;42(2):304–13.
2. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol*. 2013 Aug;14(9):813–22.
3. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002 Mar;287(9):1132–41.
4. Nishimura KK, Galanter JM, Roth LA, Oh SS, Thakur N, Nguyen EA, et al. Early-life air pollution and asthma risk in minority children. The GALA II and SAGE II studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Aug;188(3):309–18.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [2014]. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
6. Yamamoto SS, Phalkey R, Malik AA. A systematic review of air pollution as a risk factor for cardiovascular disease in South Asia: limited evidence from India and Pakistan. *Int J Hyg Environ Health*. 2014 Mar;217(2–3):133–44.
7. Brucker N, Charão MF, Moro AM, Ferrari P, Bubols G, Sauer E, et al. Atherosclerotic process in taxi drivers occupationally exposed to air pollution and co-morbidities. *Environ Res*. 2014 May;131:31–8.
8. Foraster M, Basagaña X, Aguilera I, Rivera M, Agis D, Bouso L, et al. Association of long-term exposure to traffic-related air pollution with blood pressure and hypertension in an adult population-based cohort in Spain (the REGICOR study). *Environ Health Perspect*. 2014 Apr;122(4):404–11.
9. Dong GH, Qian ZM, Xaverius PK, Trevathan E, Maalouf S, Parker J, et al. Association between long-term air pollution and increased blood pressure and hypertension in China. *Hypertension*. 2013 Mar;61(3):578–84.
10. Wu S, Deng F, Huang J, Wang H, Shima M, Wang X, et al. Blood pressure changes and chemical constituents of particulate air pollution: results from the healthy volunteer natural relocation (HVNR) study. *Environ Health Perspect*. 2013 Jan;121(1):66–72.
11. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci*. 2009 Sep;32(9):506–16.
12. Craig L, Brook R, Chiotti Q, et al. Air pollution and public health: a guidance document for risk managers. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2008;(71)9,10:588–698.

13. Brook RD, Jerrett M, Brook JR, Bard RL, Finkelstein MM. The relationship between diabetes mellitus and traffic-related air pollution. *J Occup Environ Med*. 2008 Jan;50(1):32–8.
14. Krämer U, Herder C, Sugiri D, Strassburger K, Schikowski T, Ranft U, et al. Traffic-related air pollution and incident type 2 diabetes: results from the SALIA cohort study. *Environ Health Perspect*. 2010 Sep;118(9):1273–9.
15. World Health Organization. WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global update 2005. Summary of risk assessment [Internet]. Geneva: WHO; 2006 [2017 May 14]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf?ua=1.
16. World Health Organization. Media centre. Ambient (outdoor) air quality and health. Fact sheet. Geneva: WHO [2017 Apr 14]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>.
17. Evropska Agencija za Okolje. Kakovost zraka v zaprtih prostorih, 2016 [2017 May 4]. Available from: <http://www.eea.europa.eu/sl/eea-signali/signali-2013/clanki/kakovost-zraka-v-zaprtih-prostorih>.
18. Mazzoli-Rocha F, Fernandes S, Einicker-Lamas M, Zin WA. Roles of oxidative stress in signaling and inflammation induced by particulate matter. *Cell Biol Toxicol*. 2010 Oct;26(5):481–98.
19. Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation*. 2002 Jan;105(4):411–4.
20. Chuang GC, Yang Z, Westbrook DG, Pompilius M, Ballinger CA, White CR, et al. Pulmonary ozone exposure induces vascular dysfunction, mitochondrial damage, and atherogenesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009 Aug;297(2):L209–16.
21. Wang XB, Jin HF, Tang CS, Du JB. The biological effect of endogenous sulfur dioxide in the cardiovascular system. *Eur J Pharmacol*. 2011 Nov;670(1):1–6.
22. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, 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;121(21):2331–78.
23. Dutta A, Ray MR, Banerjee A. Systemic inflammatory changes and increased oxidative stress in rural Indian women cooking with biomass fuels. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012 Jun;261(3):255–62.
24. Ghio AJ, Devlin RB. Inflammatory lung injury after bronchial instillation of air pollution particles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug;164(4):704–8.
25. Donaldson K, Stone V, Borm PJ, Jimenez LA, Gilmour PS, Schins RP, et al. Oxidative stress and calcium signaling in the adverse effects of environmental particles (PM10). *Free Radic Biol Med*. 2003 Jun;34(11):1369–82.
26. WHO. Air quality guidelines global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Denmark: World Health Organisation Regional Office for Europe, 2006 [2015 Apr 6]. Available from: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_aqg/en/.
27. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. The health effects of indoor air pollution exposure in developing countries. Geneva. World Health Organisation; 2002. pg. 11.
28. Grigg J. Effect of biomass smoke on pulmonary host defence mechanisms. *Paediatr Respir Rev*. 2007 Dec;8(4):287–91.
29. Nemmar A, Vanbilloen H, Hoylaerts MF, Hoet PH, Verbruggen A, Nemery B. Passage of intratracheally instilled ultrafine particles from the lung into the systemic circulation in hamster. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov;164(9):1665–8.
30. Liu L, Poon R, Chen L, Frescura AM, Montuschi P, Ciabattini G, et al. Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. *Environ Health Perspect*. 2009 Apr;117(4):668–74.
31. Perzanowski MS, Chew GL, Divjan A, Jung KH, Ridder R, Tang D, et al. Early-life cockroach allergen and polycyclic aromatic hydrocarbon exposures predict cockroach sensitization among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3):886–93.
32. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Mar;20(7):1126–67.
33. Patel MM, Chillrud SN, Deepti KC, Ross JM, Kinney PL. Traffic-related air pollutants and exhaled markers of airway inflammation and oxidative stress in New York City adolescents. *Environ Res*. 2013 Feb;121:71–8.
34. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human *in vivo* nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol*. 1997 Mar;158(5):2406–13.
35. Diaz-Sanchez D. The role of diesel exhaust particles and their associated polyaromatic hydrocarbons in the induction of allergic airway disease. *Allergy*. 1997;52(38 Suppl):52–6.
36. Diaz-Sanchez D, Penichet-Garcia M, Saxon A. Diesel exhaust particles directly induce activated mast cells to degranulate and increase histamine levels and symptom severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Dec;106(6):1140–6.
37. van Zijverden M, Granum B. Adjuvant activity of particulate pollutants in different mouse models. *Toxicology*. 2000 Nov;152(1–3):69–77.
38. Taylor A, Verhagen J, Akdis CA, Akdis M. T regulatory cells and allergy. *Microbes Infect*. 2005 Jun;7(7–8):1049–55.
39. Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM, Pratt B, Hammond SK, Balmes J, et al. Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):845–852.e10.

40. Koppelman GH, Nawijn MC. Recent advances in the epigenetics and genomics of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;11(5):414–9.
41. Holloway JW, Savarimuthu Francis S, Fong KM, Yang IA. Genomics and the respiratory effects of air pollution exposure. *Respirology*. 2012 May;17(4):590–600.
42. Carlsten C, Melén E. Air pollution, genetics, and allergy: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct;12(5):455–60.
43. Erridge C. Endogenous ligands of TLR2 and TLR4: agonists or assistants? *J Leukoc Biol*. 2010 Jun;87(6):989–99.
44. Becker S, Dailey L, Soukup JM, Silbajoris R, Devlin RB. TLR-2 is involved in airway epithelial cell response to air pollution particles. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 Feb;203(1):45–52.
45. Becker S, Fenton MJ, Soukup JM. Involvement of microbial components and toll-like receptors 2 and 4 in cytokine responses to air pollution particles. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002 Nov;27(5):611–8.
46. Auerbach A, Hernandez ML. The effect of environmental oxidative stress on airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr;12(2):133–9.
47. Hollingsworth JW, Maruoka S, Li Z, Potts EN, Brass DM, Garantziotis S, et al. Ambient ozone primes pulmonary innate immunity in mice. *J Immunol*. 2007 Oct;179(7):4367–75.
48. Williams AS, Leung SY, Nath P, Khorasani NM, Bhavsar P, Issa R, et al. Role of TLR2, TLR4, and MyD88 in murine ozone-induced airway hyperresponsiveness and neutrophilia. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Oct;103(4):1189–95.
49. Kerkhof M, Postma DS, Brunekreef B, Reijmerink NE, Wijga AH, de Jongste JC, et al. Toll-like receptor 2 and 4 genes influence susceptibility to adverse effects of traffic-related air pollution on childhood asthma. *Thorax*. 2010 Aug;65(8):690–7.
50. Boland S, Baeza-Squiban A, Fournier T, Houcine O, Gendron MC, Chévrier M, et al. Diesel exhaust particles are taken up by human airway epithelial cells *in vitro* and alter cytokine production. *Am J Physiol*. 1999 Apr;276(4 Pt 1):L604–13.
51. Fujii T, Hayashi S, Hogg JC, Mukae H, Suwa T, Goto Y, et al. Interaction of alveolar macrophages and airway epithelial cells following exposure to particulate matter produces mediators that stimulate the bone marrow. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002 Jul;27(1):34–41.
52. Becher R, Bucht A, Øvrevik J, Hongslo JK, Dahlman HJ, Samuelsen JT, et al. Involvement of NADPH oxidase and iNOS in rodent pulmonary cytokine responses to urban air and mineral particles. *Inhal Toxicol*. 2007 Jun;19(8):645–55.
53. Quay JL, Reed W, Samet J, Devlin RB. Air pollution particles induce IL-6 gene expression in human airway epithelial cells via NF-kappaB activation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1998 Jul;19(1):98–106.
54. Shukla A, Timblin C, Berube K, Gordon T, McKinney W, Driscoll K, et al. Inhaled particulate matter causes expression of nuclear factor (NF)-kappaB-related genes and oxidant-dependent NF-kappaB activation *in vitro*. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000 Aug;23(2):182–7.
55. Tamagawa E, Bai N, Morimoto K, Gray C, Mui T, Yatera K, et al. Particulate matter exposure induces persistent lung inflammation and endothelial dysfunction. *American Journal of Physiology*. 2008 Jul;295(1):L79–85.
56. Törnqvist H, Mills NL, Gonzalez M, Miller MR, Robinson SD, Megson IL, et al. Persistent endothelial dysfunction in humans after diesel exhaust inhalation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Aug;176(4):395–400.
57. Van Eden SF, Tan WC, Suwa T, Mukae H, Terashima T, Fujii T, et al. Cytokines involved in systematic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM (10)). *A. J Respir. Crit Care Med*. 2001;164(5):826–30.
58. Gong H Jr, Linn WS, Terrell SL, Anderson KR, Clark KW, Sioutas C, et al. Exposures of elderly volunteers with and without chronic obstructive pulmonary disease (COPD) to concentrated ambient fine particulate pollution. *Inhal Toxicol*. 2004 Oct-Nov;16(11–12):731–44.
59. Ghio AJ, Hall A, Bassett MA, Cascio WE, Devlin RB. Exposure to concentrated ambient air particles alters hematologic indices in humans. *Inhal Toxicol*. 2003 Dec;15(14):1465–78.
60. Frampton MW, Stewart JC, Oberdörster G, Morrow PE, Chalupa D, Pietropaoli AP, et al. Inhalation of ultrafine particles alters blood leukocyte expression of adhesion molecules in humans. *Environ Health Perspect*. 2006 Jan;114(1):51–8.
61. Gold DR, Mittleman MA. New insights into pollution and the cardiovascular system: 2010 to 2012. *Circulation*. 2013 May;127(18):1903–13.
62. Peters A, Veronesi B, Calderón-Garcidueñas L, Gehr P, Chen LC, Geiser M, et al. Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles a critical update. *Part Fibre Toxicol*. 2006 Sep;3(1):13.
63. L Hou, Zhu Z Z, Zhang X, Nordio F, Bonzini M, Schwartz J, et al. Airborne particulate matter and mitochondrial damage: a cross-sectional study. *Environmental Health A*. 2010;9: article 48.
64. Higgins GC, Beart PM, Shin YS, Chen MJ, Cheung NS, Nagley P. Oxidative stress: emerging mitochondrial and cellular themes and variations in neuronal injury. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(20 Suppl 2):S453–73.
65. Orrenius S, Nicotera P, Zhivotovsky B. Cell death mechanisms and their implications in toxicology. *Toxicol Sci*. 2011 Jan;119(1):3–19.
66. Martinon F, Glimcher LH. Regulation of innate immunity by signaling pathways emerging from the endoplasmic reticulum. *Curr Opin Immunol*. 2011 Feb;23(1):35–40.
67. Laing S, Wang G, Briazova T, Zhang C, Wang A, Zheng Z, et al. Airborne particulate matter selectively activates endoplasmic reticulum stress response in the lung and liver tissue. *Am J Physiol*. 2010;4(299):736–49.

68. Watterson TL, Hamilton B, Martin R, Coulombe RA Jr. Urban particulate matter causes ER stress and the unfolded protein response in human lung cells. *Toxicol Sci.* 2009 Nov;112(1):111–22.
69. Jung EJ, Avliyakov NK, Boontheung P, Loo JA, Nel AE. Pro-oxidative DEP chemicals induce heat shock proteins and an unfolding protein response in a bronchial epithelial cell line as determined by DIGE analysis. *Proteomics.* 2007 Nov;7(21):3906–18.
70. WHO. Systemic review of air pollution, a global update. 2006.
71. Pope CA 3rd, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc.* 2006 Jun;56(6):709–42.
72. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet.* 2002 Oct;360(9341):1233–42.
73. Cunningham C, Campion S, Lunnon K, Murray CL, Woods JF, Deacon RM, et al. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. *Biol Psychiatry.* 2009 Feb;65(4):304–12.
74. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jan;9(1):46–56.
75. Lagrish J P, Unosson J, Bosson J, Barath S, Muala A, Blackwell S, et al. Altered nitric oxide bioavailability contributes to diesel exhaust inhalation-induced cardiovascular dysfunction in man. *J Am Heart Assoc.* 2013;2: e004309.
76. Lucking AJ, Lundbäck M, Barath SL, Mills NL, Sidhu MK, Langrish JP, et al. Particle traps prevent adverse vascular and prothrombotic effects of diesel engine exhaust inhalation in men. *Circulation.* 2011 Apr;123(16):1721–8.
77. Brook RD, Bard RL, Morishita M, Dvonch JT, Wang L, Yang HY, et al. Hemodynamic, autonomic, and vascular effects of exposure to coarse particulate matter air pollution from a rural location. *Environ Health Perspect.* 2014 Jun;122(6):624–30.
78. Painschab MS, Davila-Roman VG, Gilman RH, Vasquez-Villar AD, Pollard SL, Wise RA, et al. CRONICAS Cohort Study Group. Chronic exposure to biomass fuel is associated with increased carotid artery intima-media thickness and a higher prevalence of atherosclerotic plaque. *Heart.* 2013 Jul;99(14):984–91.
79. Schwartz J, Alexeeff SE, Mordukhovich I, Gryparis A, Vokonas P, Suh H, et al. Association between long-term exposure to traffic particles and blood pressure in the Veterans Administration Normative Aging Study. *Occup Environ Med.* 2012 Jun;69(6):422–7.
80. Chen H, Burnett RT, Kwong JC, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Brook RD, et al. Spatial association between ambient fine particulate matter and incident hypertension. *Circulation.* 2014 Feb;129(5):562–9.
81. Fuks KB, Weinmayr G, Foraster M, Dratva J, Hampel R, Houthuijs D, et al. Arterial blood pressure and long-term exposure to traffic-related air pollution: an analysis in the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Environ Health Perspect.* 2014 Sep;122(9):896–905.
82. Tsai DH, Riediker M, Wuerzner G, Maillard M, Marques-Vidal P, Paccaud F, et al. Short-term increase in particulate matter blunts nocturnal blood pressure dipping and daytime urinary sodium excretion. *Hypertension.* 2012 Oct;60(4):1061–9.
83. Jacobs L, Emmerechts J, Hoylaerts MF, Mathieu C, Hoet PH, Nemery B, et al. Traffic air pollution and oxidized LDL. *PLoS One.* 2011 Jan;6(1):e16200.
84. Franchini M, Mannucci PM. Thrombogenicity and cardiovascular effects of ambient air pollution. *Blood.* 2011 Sep;118(9):2405–12.
85. Kiliç E, Schulz H, Kuiper GJ, Spronk HM, Ten Cate H, Upadhyay S, et al. The procoagulant effects of fine particulate matter in vivo. *Part Fibre Toxicol.* 2011 Mar;8(1):12.
86. Tarantini L, Bonzini M, Tripodi A, Angelici L, Nordio F, Cantone L, et al. Blood hypomethylation of inflammatory genes mediates the effects of metal-rich airborne pollutants on blood coagulation. *Occup Environ Med.* 2013 Jun;70(6):418–25.
87. Pieters N, Plusquin M, Cox B, Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological appraisal of the association between heart rate variability and particulate air pollution: a meta-analysis. *Heart.* 2012 Aug;98(15):1127–35.
88. Marchini T, Magnani N, D'Annunzio V, Tasat D, Gelpi RJ, Alvarez S, et al. Impaired cardiac mitochondrial function and contractile reserve following an acute exposure to environmental particulate matter. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Mar;1830(3):2545–52.
89. Elbaz A, Moisan F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2008 Aug;21(4):454–60.
90. Lauer K. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2010 Mar;10(3):421–40.
91. Mateen FJ, Brook RD. Air pollution as an emerging global risk factor for stroke. *JAMA.* 2011 Mar;305(12):1240–1.
92. MohanKumar SM, Campbell A, Block M, Veronesi B. Particulate matter, oxidative stress and neurotoxicity. *Neurotoxicology.* 2008 May;29(3):479–88.
93. Chakraborty S, Kaushik DK, Gupta M, Basu A. Inflammasome signaling at the heart of central nervous system pathology. *J Neurosci Res.* 2010 Jun;88(8):1615–31.
94. Bauernfeind F, Ablasser A, Bartok E, Kim S, Schmid-Burgk J, Cavarlar T, et al. Inflammasomes: current understanding and open questions. *Cell Mol Life Sci.* 2011 Mar;68(5):765–83.
95. Halle A, Hornung V, Petzold GC, Stewart CR, Monks BG, Reinheckel T, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β . *Nat Immunol.* 2008 Aug;9(8):857–65.

96. Trendelenburg G. Acute neurodegeneration and the inflammasome: central processor for danger signals and the inflammation response. 2008; (28)5:867–881. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600609>.
97. Teeling JL, Perry VH. Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: underlying mechanisms. *Neuroscience*. 2009 Feb;158(3):1062–73.
98. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2009 Jun;9(6):418–28.
99. Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L, et al. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid β -42 and α -synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol*. 2008 Feb;36(2):289–310.
100. Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Ontiveros E, Gómez-Garza G, Barragán-Mejía G, Broadway J, et al. Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: a pilot study with children and dogs. *Brain Cogn*. 2008 Nov;68(2):117–27.
101. Møller P, Jacobsen NR, Folkmann JK, Danielsen PH, Mikkelsen L, Hemmingsen JG, et al. Role of oxidative damage in toxicity of particulates. *Free Radic Res*. 2010 Jan;44(1):1–46.
102. Møller P, Loft S. Oxidative damage to DNA and lipids as biomarkers of exposure to air pollution. *Environ Health Perspect*. 2010 Aug;118(8):1126–36.
103. Migliore L, Coppedè F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutat Res*. 2009 Mar;674(1–2):73–84.
104. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem*. 2010 Dec;345(1–2):91–104.
105. Fernández-Checa JC, Fernández A, Morales A, Marí M, García-Ruiz C, Colell A. Oxidative stress and altered mitochondrial function in neurodegenerative diseases: lessons from mouse models. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010 Aug;9(4):439–54.
106. Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, Schürch S, Kreyling W, Schulz H, et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspect*. 2005 Nov;113(11):1555–60.
107. Nel A, Xia T, Mädler L, Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*. 2006 Feb;311(5761):622–7.
108. Colvin VL, Kulinowski KM. Nanoparticles as catalysts for protein fibrillation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 May;104(21):8679–80.
109. Linse S, Cabaleiro-Lago C, Xue WF, Lynch I, Lindman S, Thulin E, et al. Nucleation of protein fibrillation by nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 May;104(21):8691–6.
110. Cuervo AM, Wong ES, Martinez-Vicente M. Protein degradation, aggregation, and misfolding. *Mov Disord*. 2010;25(25 Suppl 1):S49–54.
111. Nakamura T, Lipton SA. Cell death: protein misfolding and neurodegenerative diseases. *Apoptosis*. 2009 Apr;14(4):455–68.
112. Sisó S, Jeffrey M, González L. Sensory circumventricular organs in health and disease. *Acta Neuropathol*. 2010 Dec;120(6):689–705.
113. Lewis J, Bench G, Myers O, Tinner B, Staines W, Barr E, et al. Trigeminal uptake and clearance of inhaled manganese chloride in rats and mice. *Neurotoxicology*. 2005 Jan;26(1):113–23.
114. Wang J, Liu Y, Jiao F, Lao F, Li W, Gu Y, et al. Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO₂ nanoparticles. *Toxicology*. 2008 Dec;254(1–2):82–90.
115. Wang B, Feng WY, Wang M, Shi JW, Zhang F, Ouyang H, et al. Transport of intranasally instilled fine Fe₂O₃ particles into the brain: micro-distribution, chemical states, and histopathological observation. *Biol Trace Elem Res*. 2007 Sep;118(3):233–43.
116. Illum L. Is nose-to-brain transport of drugs in man a reality? *J Pharm Pharmacol*. 2004 Jan;56(1):3–17.
117. Oberdörster G, Elder A, Rinderknecht A. Nanoparticles and the brain: cause for concern? *J Nanosci Nanotechnol*. 2009 Aug;9(8):4996–5007.
118. Gackière F, Saliba L, Baude A, Bosler O, Strube C. Ozone inhalation activates stress-responsive regions of the CNS. *J Neurochem*. 2011 Jun;117(6):961–72.
119. Sun Q, Yue P, Deiuliis JA, Lumeng CN, Kampfrath T, Mikolaj MB, et al. Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity. *Circulation*. 2009 Feb;119(4):538–46.
120. Xu X, Liu C, Xu Z, Tzan K, Zhong M, Wang A, et al. Long-term exposure to ambient fine particulate pollution induces insulin resistance and mitochondrial alteration in adipose tissue. *Toxicol Sci*. 2011 Nov;124(1):88–98.
121. CD-Creative Diagnostic [2017 May 14]. Available from:<http://www.creative-diagnostics.com/PI3K-AKT-Signaling-Pathway.htm>.
122. Yan YH, Chou CC, Lee CT, Liu JY, Cheng TJ. Enhanced insulin resistance in diet-induced obese rats exposed to fine particles by instillation. *Inhal Toxicol*. 2011 Aug;23(9):507–19.
123. Xu X, Yavar Z, Verdin M, Ying Z, Mihai G, Kampfrath T, et al. Effect of early particulate air pollution exposure on obesity in mice: role of p47phox. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Dec;30(12):2518–27.
124. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism*. 1979 Nov;28(11):1086–96.
125. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science*. 2011 Nov;334(6059):1081–6.

126. Laing S, Wang G, Briazova T, Zhang C, Wang A, Zheng Z, et al. Airborne particulate matter selectively activates endoplasmic reticulum stress response in the lung and liver tissues. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010 Oct;299(4):C736–49.
127. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*. 2005 Jan;307(5708):384–7.
128. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006 Nov;116(11):3015–25.
129. Li Z, Potts-Kant EN, Garantziotis S, Foster WM, Hollingsworth JW. Hyaluronan signaling during ozone-induced lung injury requires TLR4, MyD88, and TIRAP. *PLoS One*. 2011;6(11):27137.
130. Sun L, Yu Z, Ye X, Zou S, Li H, Yu D, et al. A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese. *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):1925–32.
131. Lepper PM, Schumann C, Triantafilou K, Rasche FM, Schuster T, Frank H, et al. Association of lipopolysaccharide-binding protein and coronary artery disease in men. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul;50(1):25–31.
132. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2012 Jan;122(1):153–62.
133. Purkayastha S, Zhang H, Zhang G, Ahmed Z, Wang Y, Cai D. Neural dysregulation of peripheral insulin action and blood pressure by brain endoplasmic reticulum stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Feb;108(7):2939–44.
134. Nakane H. Translocation of particles deposited in the respiratory system: a systematic review and statistical analysis. *Environ Health Prev Med*. 2012 Jul;17(4):263–74.
135. Olofsson PS, Rosas-Ballina M, Levine YA, Tracey KJ. Rethinking inflammation: neural circuits in the regulation of immunity. *Immunol Rev*. 2012 Jul;248(1):188–204.
136. Fonken LK, Xu X, Weil ZM, Chen G, Sun Q, Rajagopalan S, et al. Air pollution impairs cognition, provokes depressive-like behaviors and alters hippocampal cytokine expression and morphology. *Mol Psychiatry*. 2011 Oct;16(10):987–95.
137. Künzli N, Rapp R, Perez L. Breathe Clean Air: the role of physicians and healthcare professionals. *Breathe (Sheff)*. 2014;10(4):2015–9.