

Različni patofiziološki učinki onesnaževal v zunanjem zraku na telesna tkiva

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

Simona Perčič,¹ Peter Otorepec,¹ Andreja Kukec²

Citirajte kot/Cite as: Perčič S, Otorepec P, Kukec A. Različni patofiziološki učinki onesnaževal v zunanjem zraku na telesna tkiva. Zdrav Vestn. 2018;87(3–4):133–62.

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; bolezni dihal; bolezni 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

Dodatne tabele

Tabela 1: Rezultati sistematičnega pregleda najpomembnejših izvirmih člankov na področju patofizioloških mehanizmov onesnaženosti zunanega zraka na telesna tkiva za bolezni dihal, srčno-žilne bolezni, nevrološke bolezni in sladkorno bolezen tipa 2.

Referenca	Namen raziskave	Protokol zbiranja podatkov in rezultati	Poglavitni zaključki
Diaz-Sanchez D. s sod. [1997]	Raziskovali so kombinirani učinek dajanja skozi nos alergenov DEP (diesel exhaust particles) in alergenov grinte na lokalni imunski odziv.	Raziskovalci so opazovali t. i. nazalne izpirke pri sesalcih senzibiliziranih posameznikov ob različnih časih po vnosu skozi nos. Pri primerjavi vnosa samo alergena grinte in obeh skupaj, alergena grinte in DEP, je slednja povzročila precej večji porast z grinto povezanih specifičnih protiteles IgE, vendar ne skupnih IgE in ne števila celic, ki izločajo IgE. Skupni in specifični IgG4 so prav tako porastli. Opazili so tudi sinergijo med DEP in alergeni grinte v spremembi profila epsilon mRNK, ki kodira različno ekspresijo IgE-proteinov. Vnos skozi nos samo alergenov grinte je povzročil nizke ravni mRNK mukoznih citokinov. Nasprotno je vnos obeh (DEP in alergenov grinte) povzročila znižano ekspresijo za Th1 tip citokinov (IFN- γ in IL-2), vendar pa zvišano ekspresijo mRNK za druge citokine (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13).	Sinergija izpostavljenosti DEP in naravnih alergenov (npr. grinta) je poglavitni dejavnik v povečanju alergen-inducirajočih alergijskih bolezni.
Quay J. L. s sod. [1998]	Raziskovali so vlogo NF- κ B pri kaskadi vnetnega odziva.	Za raziskovanje vloge NF- κ B, še posebej z delci inducirajoči odgovor z IL-6, so izpostavili humane celice dihalnega epitela onesnaževala ostanaka pepela v olju (<i>angl.</i> residual oil fly ash – ROFA) <i>in vitro</i> . ROFA je stimuliral časovno in od odmerka odvisno povišanje IL-6 transportno mRNK s predhodnim aktiviranjem nuklearnih proteinov, vezanih na NF- κ B in na IL-6-promoter. Transkritna transkripcija teh celic s 5' regijo promotora gena za IL-6 je potrdila, da je vezava NF- κ B nujno potrebna za izdelavo IL-6 mRNK. Odgovor IL-6, inhibiran z deferoksaminom in čistilci prostih radikalov, nakazuje, da je aktivacija NF- κ B povezana z reaktivnimi kisikovimi spojinami (RKS), ki se nahajajo tudi v ROFA.	Aktivacija NF- κ B je tako temeljni prvi korak pri vnetni kaskadi, ki sledi izpostavljenosti različnim delcem.
Sukala A. s sod. [2000]	Visoka stopnja onesnaženosti zunanega zraka je povezana z astmo in boleznimi dihal. Malo je znanega o mehanizmih vnetnega odziva in strupenosti, povzročeni z delci različnih velikosti.	Kratkotrajna, takojšnja inhalacija PM _{2,5} pri miškah povzroča očitno povečanje ravni transportne mRNK številnih z NF- κ B povezanih in/ali uravnanih genov, vključno s faktorjem tumorske nekroze- α (TNF- α) in TNF- β , IL-6, interferonom-gama (IF- γ). Ravni mRNK limfotsinske beta v pljučih in ravni makrofag migracijskega inhibitornega faktorja v pljučih so bili nespremenjeni. V alveolnih celicah globalcev in v celicah liniji NF- κ B-Luciferaza je izpostavljenost PM _{2,5} v necitotoksičnih koncentracijah povzročila povečanje v prepisovalni aktivaciji NF- κ B-odvisne genske ekspresije, ki pa je bila inhibirana ob prisotnosti katalaze. Dokazano je bilo trajno povečanje v ravneh znotrajceličnih oksidantov, v epitelinih celicah ob izpostavljenosti PM _{2,5} in UFP v črnem ogljiku, pri merjenju s flow-citometrijo.	Raziskava je pokazala, da ob izpostavljenosti PM _{2,5} pomembno vlogo igra NF- κ B-povezana vnetna in citokinska ekspresija genov in oksidativno odvisna indukcija NF- κ B aktivnosti v pljučnih epitelinih celicah.
Nemmar A. s sod. [2001]	Namen raziskave je bil ovrednotiti, do katere ravni in kako hitro UFP tehničnej-99m denaturiranega albumina prehajajo v sistemski krvni obtok po dajanju skozi požiralnik.	Hrčki so prejeli en odmerek v sapnik 100 μ g albumina UFP (diameter < 80 nm), označen s tehnejem – 99m in so bili pokončani po 5, 15, 30 in 60 minutah. Radioaktivnost v krvi so merili kot delž radioaktivnosti od celotne radioaktivnosti na g krvi. Nižje ravni so opazili v srcu, ledvicah, vranici in možganih. Samci in samice hrčki, težji 120–130 g, so bili anestezirani. Pretrahealno področje so očistili s 70-odstotnim etanolom in nato izpostavili sapnik albuminski nanokoloidni radioaktivni raztopini. Za vsako obdobje so žrtvovali po tri hrčke.	Raziskava je zaključila, da ^{99m} Tc-albumin, ki je bil uporabljen kot model za UFP, dokaj hitro z difuzijo prehaja iz pljuč v druge organe.

Referenca	Namen raziskave	Protokol zbiranja podatkov in rezultati	Poglavitni zaključki
Van Eden S. F. s sod. [2001]	Usedanje delcev različnih velikosti v pljučih povzroči sistemski vnetni odziv, ki vključuje stimulacijo krvnega mozga. Odgovor krvnega mozga je odvisen od mediatorjev, ki jih sproščajo alveolni makrofagi (AM), zato so v raziskavi merili citokine, sproščene iz AM, po izpostavljenosti delcem.	Humane alveolne makrofage (AM) so inkubirali s suspenzijo delcev ROFA, delcev urbanem okolju, delcev črnega ogljika in umetnih delcev različne velikosti (0, 1, 1, 10 µm) v različnih koncentracijah za 24 ur. TNF- α je porastel odvisno od odmerka ob izpostavljenosti AM-delcem iz urbanega okolja in ob izpostavljenosti AM-umetnim delcem različnih velikosti. Umetni delci, črni ogljik in ROFA-delci kažejo podoben maksimalen odgovor TNF- α , medtem ko delci iz urbanega okolja kažejo večji maksimalni odgovor, ki je bil podoben ob izpostavljenosti lipopolisaharidu (LPS). AM, inkubiran z optimalnim odmerkom delcev iz urbanega okolja, so proizvajali široko paleto drugih pro-vnetnih citokinov, še posebej IL-6, IL-1 beta, makrofag pro-vnetni protein-1 alfa (MIP-1 α) in granulocit makrofag kolonije-stimulirajoči faktor (GM-CSF), brez razlike v koncentracijah protivnetnega citokina IL-10. Krožeče ravni IL-1 β , IL-6 in GM-CSF so bili povišani pri akutni onesnaženosti z PM ₁₀ .	Rezultati kažejo, da delci različnih velikosti povzročajo izdelavo in sproščanje vnetnih citokinov, ki se razširijo sistemsko po krvnem obtoku. Predvidevajo, da igrajo ti citokini pomembno vlogo pri patogenezi srčno-žilnih bolezni.
Lewis J. s sod. [2005]	Raziskovali so prevzem, razporeditev in bistritev topnega mangana (MnCl) v trigeminalnem sistemu po dajanju skozi nos pri miškah in podganah.	Podgane in miške so izpostavili za 10 dni (6 h/dan, 5 dni/teden) onesnaženemu zraku in aerosolu MnCl ₂ . Koncentracije Mn v trigeminalnem gangliju in spinalnem trigeminalnem jedru so merili 2 uri (0 dni) 7, 14 in 30 dni po izpostavljenosti z uporabo proton inducirane emisije X-žarkov (PIXE). Podgane in miši, izpostavljeni Mn, so pokazale statistično značilno povišane ravni Mn v trigeminalnem gangliju 0, 7 in 14 dni po 10-dnevni izpostavljenosti v primerjavi s kontrolno skupino. Našli so tudi manjšo, vendar pomembno povišanje Mn v spinalnem trigeminalnem jedru pri miškah po 7-dnevni izpostavljenosti in pri podganah 0 in 7 dni po izpostavljenosti.	Rezultati kažejo, da trigeminalni živec lahko služi kot pot vstopa Mn v možgane pri sesalcih, pri samo nazalni izpostavljenosti in odpira vprašanje, ali lahko ta pot služi tudi strupom v zraku, pri patogenezi nevrodegenerativnih boleznih.
Shi H. s sod. [2006]	Stimulacija TLR4 aktivira pro-vnetne poti in sproži ekspresijo citokinov v različnih vrstah celic. Aktivirane vnetne poti v tkivih debelih živali in ljudeh igrajo pomembno vlogo pri od debelosti odvisne odpornosti na inzulin.	Pokazali so, da maščobne kisline v prehrani, ki so največkrat povečane v krvi pri debelih, s Toll-like receptorji (TLR4) aktivirajo signalno pot v adipocitih in makrofagih in da sposobnost maščobnih kislin, da vzpostavijo vnetno signalno pot v celicah maščobnega tkiva in makrofagih, postane inhibirana ob odsotnosti TLR4. Se več, miške, ki so brez TLR4, so varne pred sposobnostjo infuzije sistemskih lipidov, a) da spresirajo inzulinsko signaliziranje v mišicah in b) znižajo inzulinsko posredovane spremembe v sistemskem metabolizmu glukoze. Mišje samice, ki so brez TLR4 in so debele, imajo varovalni dejavnik proti inzulinski odpornosti pri visoko lipidni prehrani, verjetno zaradi znižane ekspresije pro-vnetnih genov v jetrih in maščobnem tkivu.	Rezultati nakazujejo, da je TLR4 molekularna povezava med prehrano, lipidi in vnetjem in da prirojeni imunski odziv sodeluje pri uravnavanju energijske bilance in inzulinske odpornosti pri odgovoru na okoljske spremembe.
Williams A. S. s sod. [2007]	Izpostavljenost onesnaževalom v zunanjem zraku, kot je ozon (O ₃), povzroči hiperreaktivnost dihalnega epitela. AHR in vnetje v dihalih. TLR so efektivske molekule prve vrste v prirojenem imunskem odzivu na okužbe in signalizirajo preko uravnanih proteinov, vključno z mieloid diferenciacijskim faktorjem-88 (MyD88).	Raziskovali so delovanje O ₃ na Toll-like receptorje TLR2 in TLR4 in MyD88. O ₃ inducira AHR pri izpostavljenih miškah, vendar pri izpostavljenih miškah TLR2 (-/-) in TLR4 (-/-) in MyD88 (-/-) AHR ni bilo. Bronhoalveolno izpiranje nevrofilcev, povzročeno z O ₃ , je bila prekinjena po 3 urah, vendar ne po 24 urah pri miškah s TLR2 (-/-) in TLR4 (-/-), medtem ko je bila pri miškah s MyD88 (-/-) prekinjena po 24 urah. Raziskovali so tudi ekspresijo vnetnih citokinov TLR2 in TLR4 in MyD88 pri teh miškah. O ₃ inducira od časa odvisno povečanje ekspresije pro-vnetnih genov keratinocit kemoatraktanta (KC) in IL-6 ter TLR2, TLR4 in MyD88 pri miškah. Ekspresija IL-6 in KC ob izpostavljenosti O ₃ sta bili inhibirani pri miškah s TLR2 (-/-) in TLR4 (-/-) in MyD88 (-/-).	TLR2 in TLR4 posredujeta pri AHR inducirani z oksidativnim stresom, ki ga povzroči O ₃ , medtem ko je adaptorni protein MyD88, pomemben pri posredovanju ozonsko-inducirane nevrofilije. TLR2 in TLR4 sta tudi pomembna pri uravnavanju hitrosti nevrofilnega odgovora. Tako O ₃ lahko povzroči AHR in nevrofilni vnetni odziv pri sesalcih prek aktivacije TLR, ki so občutljivi tudi na dražljaje, ki niso posledica okužbe, kot je na primer O ₃ .

Referenca	Namen raziskave	Protokol zbiranja podatkov in rezultati	Poglavitni zaključki
Tronquist H. s sod. [2007]	Raziskovali so žilne in sistemske učinke pri inhalacijski enurni izpostavljenosti DEP (diesel exhaust particles) ...	15 zdravih moških prostovoljcev so izpostavili DEP (koncentracija 300 µg/m ³) ali filtriranemu zraku za 1 uro v dvojno slepi, randomizirani raziskavi. 24 ur po izpostavljenosti so merili krvni tlak, vnetne in fibrinolitčne označevalce, pred in med infuzijo unilateralnega intrabrahialnega bradikinina, acetil-holina, natrijevega nitroprusida in verapamila.	Po izpostavljenosti DEP obstaja selektivna in vztrajajoča od endotela odvisna vazodilatacija, ki se pojavi že ob manjšem vnetnem odzivu. Rezultati nakazujejo, da imajo onesnaževala v zraku pomemben učinek na lokalni in sistemski odgovor endotela.
Linse S. s sod. [2007]	Posledice fibrilacije proteinov so številne bolezni. Izdelava fibril se pojavi z nuklearno odvisno kinetiko, kjer je izdelava kritičnega jedra poglavitna točka, po kateri fibrilacija napreduje zelo hitro.	Ocenili so, da UFP pospešijo verjetnost pojava kritičnega nukleusa za nukleacijo proteinskih fibril iz humanega beta(2) mikroglobulina. Krajša t. i. a »faza lag« (nukleacija) je odvisna od količine in površinskih lastnosti UFP. Obstaja izmenjava med proteinsko sestavo v soluciji in površino UFP in beta(2) mikroglobulina. Rezultat tega je kopičenje proteinov lokalno, kar pomaga pri izdelovanju oligomerov. Slednje in tudi krajša »faza lag« pa verjetno predstavljata mehanizem, vključen v površinsko nukleacijo, ki poveča tveganje za toksičnost in izdelovanje amiloida.	Raziskava odpira možnost za nove poti nadzorovanega samostrukturiranja proteinov in peptidov s pomočjo novih nanomaterialov.
Halle A. s sod. [2008]	IL-1β je ključni citokin pri vnetnem odzivu na A beta. Netopne snovi, kot so kristali aktivirajo inflammasome, ki jih zgradi citoplazemski receptor NALP3, ki se sprosi pod vplivom IL-1β.	Ugotovili so, da je NALP3-inflamasom senzor za A beta v procesu fagocitoze A beta in posledično okvaro lizosomov in izločanja ketapsina B. Nadalje so ugotovili, da je bila pot IL-1β esencialna za mikroglijsko sintezo provnetnih in nevrotoksičnih faktorjev. Inflamasomi, kaspaza-1 in IL-1β so bili kritični pri zbiranju mikroglije na odgovor eksogenega A beta v možganih.	Aktivacija NALP3-inflamasomov je pomembna za vnetje in okvaro tkiva pri Alzheimerjevi bolezni.
Wang J. s sod. [2008]	Osredinili so se na translokacijo, odvisno od časa in potencialno okvaro možganskega tkiva, ob izpostavljenosti nanodelcem titan (TiO ₂) z intranazalno aplikacijo. Velikost in kemične značilnosti so pomembni za biološki učinek.	Miše samice so izpostavili z vnosom skozi nos nanodelcem TiO ₂ vsak drugi dan. Neizpostavljene miške so dali v kontrolno skupino. Zbrali so možgansko tkivo ter ocenili zbiranje in razširitev TiO ₂ : histopatologijo, oksidativni stres, označevalce imunskega odziva, v času 2, 10, 20 in 30 dni po vnosu. Vsebnost titana v submožganskih predelih (olfaktorni bulbus, možganska skorja, hipokampus in mali možgani) so določili s spektrofotometrično analizo. TiO ₂ je neposredno vstopil v olfaktorni bulbus pri celotni izpostavljenosti, še posebej v hipokampusu. Po 30 dnevih izpostavljenosti so našli patološke spremembe v olfaktornem bulbusu in hipokampusu. Oksidativna okvara, ki jo kaže maščobna peroksidacija, je bila občutno povečana 30 dni po pokončanju miši. Ob izpostavljenosti TiO ₂ je bil zvišan tudi vnetni odziv z zvišanima značilnima označevalcema TNF-α in IL-6β.	Čeprav mehanizmi za nastanek poškodbe nevronov še niso pojasnjeni, pa raziskava poudarja, da je nujno treba zaščititi delavce, ki so na delovnem mestu izpostavljeni TiO ₂ , kajti ti nanodelci so nevarni za zdravlje.

Referenca	Namen raziskave	Protokol zbiranja podatkov in rezultati	Poglavitni zaključki
Cunningham C. s sod. [2009]	Namenje bil pokazati, da mikroglija izraža nizke ravni pro-vnetnih citokinov pri kronični neurodegeneraciji, vendar pa izraža več citokinov po sistemske izpostavljenosti bakterijskemu toksinu lipopolisaharidu (LPS)	Intraperitonealno so dali lipopolisaharid (LPS) za posnemanje sistemske okužbe v začetnem stadiju prionske bolezni, da bi opazovali: 1. akutno spremembo vedenja (n = 9) in vnetni odziv v CZŠ (n = 4) pri obolelih živalih v primerjavi z zdravimi živalmi; 2. ali en odmerek LPS povzroči pospešitev bolezni (n = 34). Injiciranje LPS 12 tednov po inokulaciji je povzročilo večje transkripcije IL-1beta, TNF- α in IFN- γ ter transkripcijo IL1-beta v mikrogliji v živalih s prionsko boleznijo v primerjavi z zdravimi živalmi. Ta vnetni odziv povzroča pospešeno okvaro v lokomotorni aktivnosti in hipotermijo ter kognitivne spremembe pri bolnih živalih, ki pa jih ni bilo pri zdravih živalih, izpostavljenih LPS. Po intraperitonealni aplikaciji LPS sta bili pri bolnih živalih akutno okvarjeni motorična koordinacija in mišična moč v primerjavi z zdravimi živalmi.	Rezultati so pokazali, da tranzitorna sistemska okužba vpliva na neurodegenerativne bolezni, akutno poslabša motorične in kognitivne simptome in pospeši napredovanje bolezni. To vedenje pa lahko pomaga tudi pri terapevtskih možnostih neurodegenerativnih bolezni.
Yan Y. H. s sod. [2011]	Epidemiološke raziskave so odkrile povezanost med sladkorno boleznijo in onesnaženim zrakom. Raziskave na živalih so odkrile, da delci okvarijo glu kožno toleranco, kar lahko vodi tudi do pojavnosti srčno-žilnih bolezni. Mehanizmi ostajajo nedorečeni.	Podganji samci so bili hranjeni ali na visokomaščobni dieti ali normalni dieti 6 tednov. Obe skupini sta dobili PM ₁₀ , PM _{2,5} ali fiziološko raztopino (n = 6 na skupino) z vnosom v sapnik enkrat na teden 3 tedne. Merili so metabolizem glukoze in inzulina, za merjenje inzulinske odpornosti pa so uporabili HOMA-IR. Biokemični testi in testi profilih lipidov so bili merjeni ob žrtvovanju. Označevalce fibrinogena, indikatorja izdelave NO, CRP in število nevtrofilcev so merili v periferni krvi. Telesna teža, HOMA-IR in inzulini pri podganah na visokomaščobni dieti so bili povečani v primerjavi s podganami na normalni dieti po 6 tednih. Pri podganah na visokomaščobni dieti je PM _{2,5} povzročil povečanje HOMA-IR po prvem vnosu in nadalje je še narasel do konca izpostavljenosti. Povečanja pa ni bilo pri podganah na normalni dieti, niti ne po izpostavljenosti PM ₁₀ . Povečane koncentracije fibrinogena so našli po dolgotrajni izpostavljenosti PM _{2,5} pri obeh skupinah podgan.	Izpostavljenost PM _{2,5} pospeši inzulinsko odpornost pri podganah z visokomaščobno dieto, a ne pri podganah na normalni dieti. Debeli so tako ob izpostavljenosti PM _{2,5} bolj dovzetni za inzulinsko rezistenco.
Gackiere F. s sod. [2011]	Namen raziskave je bil natančno označiti nevronske aktiviranjev CZŠ po intranazalni izpostavljenosti O ₃ .	Uporabili so barvana histološka tkiva za ovrednotenje nevronske aktivacije pri izpostavljenosti O ₃ pri podganah. Skupaj z vnetjem v pljučih izpostavljenost O ₃ povzroča občutno od časa in odmerka odvisno aktivacijo nevronov v dorzolateralnih področjih nukleusa traktusa solitariusa, ki sovpadajo s terminalnimi področji pljučnih aferentnih končičev, ki so del vagusa. Osvetlili so nevronske aktivacije pri povezanih strukturah CZŠ, niso pa našli nobene nevronske aktivacije v torakalnih spinalnih ganglijih niti torakalni hrbtenjači, kjer potekajo vagusove aferentne poti.	Rezultati kažejo, da izpostavljenost O ₃ povzroči vnetje v pljučih, ki aktivira nevronov nukleus traktusa solitariusa prek živca vagusa in pospeši aktivacijo nevronov v od stresa odvisnih predelih CZŠ.
Purkayastha S. s sod. [2011]	Ostaja nerazjasnjeno, ali stres ER (endoplazemskega retikuluma) lahko povzroča nevronske pot za hitro spremembe, ki povzročajo sladkorno bolezen tipa 2 ali metabolični sindrom.	Raziskava kaže, da je kratkotrajni stres ER (3 dni) dovolj, da povzroči glu kožno neobčutljivost, sistemske injetno odpornost na inzulini in povišanje krvnega tlaka (KT). Skupno tem spremembam je, da so podprte s povečanim simpatičnim tonusom sistemske in se lahko omeji z zmanjšanjem simpatičnega tonusa. Raziskave so pokazale, da se akutno inducirane metabolične sindroma prek možganskega ER-stresa lahko pospeši z NF- κ B-inhibicijo v hipotalamusu. Terapevtski poskusi so nadalje pokazali, da je akutna inhibicija ER-stresa s taurodeoksihno kislino (TUDCA) povezana z manjšo od debelosti odvisno metabolo okvaro in s povišanimi krvnim tlakom.	ER-stres jr v možganih posrednik okvar simpatičnega odgovora, ki povzroča razvoj inzulinske odpornosti in sladkorno bolezen tipa 2.

Referenca	Namen raziskave	Protokol zbiranja podatkov in rezultati	Poglavitni zaključki
Coogan P. F. [2012]	Preliminarne epidemiološke raziskave kažejo, da izpostavljenost zračnim onesnaževalom povzroča sladkorno bolezen tip 2 in povišan krvni tlak (KT)	Ocenjevali so povezanost med incidenco hipertenzije in sladkorne bolezni tipa 2 in izpostavljenosti PM _{2,5} in NO v kohortni raziskavi temnopoltih žensk, ki živijo v Los Angelesu. Na koncu obdobja spremljanja od leta 1995 do 2005 je bilo diagnosticiranih 531 posameznic s povišanim krvnim tlakom in 183 posameznic s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri analizi posameznih onesnaževal je bil IRR za hipertenzijo, pri povečanju PM _{2,5} za 10 µg/m ³ , 1,48, in IRR za interkvartilni rang NO je bil 1,14. Za sladkorno bolezen tipa 2 je bil prvi IRR 1,63 in slednji 1,25. Ob vključitvi obeh onesnaževal v model so bili IRR za PM _{2,5} še povečani, medtem ko za NO ni bilo sprememb.	Ugotovitev kažejo, da izpostavljenost opazovanim onesnaževalom vpliva na sladkorno bolezen tipa 2 in povišan krvni tlak.
Marchini T. s sod. [2012]	Izpostavljenost onesnaževalom v zunanjem zraku povzroča motnje v mitohondrijski funkciji, kar je vzrok za srčno-žilne bolezni. Namen raziskave je bil oceniti, kako onesnaževala vplivajo na preskrbo srca z kisikom in energijski metabolizem in vpliv na srčno kontraktlnost.	Miškam so vnesli skozi nos (<i>angl.</i> residual oil fly ash) ROFA in fiziološko raztopino. Po 1-, 3- in 5-urni izpostavljenosti so ocenili porabo O ₂ v tkivnih vzorcih srca. Mitohondrijsko dihanje, aktivnost kompleksa dihalne verige, membranski potencial, vsebnost ATP in stopnjo izdelovanja so ocenili v izoliranih mitohondrijih. Tri ure po izpostavljenosti ROFA je bila tkivna poraba O ₂ občutno znižana za 35 %, kot tudi mitohondrijska dihalna aktivnost (stopnja 3 in stopnja 4), in sicer za 30 % oziroma 24 %. Ti rezultati so bili združeni z znižano aktivnostjo kompleksa, mitohondrijsko depolarizacijo in pomanjkljivim izdelovanjem ATP. Kljub temu, da je bazalna kontraktlnost ostala nespremenjena, pa pri izoliranem prekrvljenem srcu ni bilo odgovora pri obravnavi z izoproterenolom, pri ROFA izpostavljenih miškah. Tkivna poraba O ₂ je bila pozitivno povezana s stanjem kontraktlnosti srca pri neizpostavljenih miškah, vendar ne pri izpostavljenih.	Rezultati kažejo, da je izpostavljenost onesnaževalom v zunanjem zraku povezana z zmanjšano kontraktlnostjo srca, kar pa lahko pomeni zgodnje srčne spremembe pri akutni izpostavljenosti.
Thaler Y. P. s sod. [2012]	Za sesalce izpostavljene visoko maščobni dieti je značilno oboje; vnetni odziv tako v perifernih tkivih kot v področju hipotalamusa, ki je kritičen pri uravnavi metabolne bilance.	Opisali so neobičajen vnetni odziv v perifernih tkivih, ki se pojavi kot odgovor na debelost. Vnetna signalizacija hipotalamusa je bila očitna pri miškah in podganah pri 1- do 3-dnevni izpostavljenosti visokomaščobni dieti pred pridobivanjem na teži. Še več, reaktivna glioz in označevalci, ki so kazalniki nevronske okvare, so bili očitni v hipotalamičnem arkuatnem nukleusu pri podganah in miškah v prvem tednu obravnave z visokomaščobno dieto. Čeprav ti odgovori po določenem času zamrejo, kar nakazuje nevroprotektivni dejavnik, ki lahko očitno omeji okvaro, pa se pri nadaljnjem dajanju visokomaščobne diete zopet pokažejo. Konsistentna s temi podatki za glodalce je tudi raziskava MR pri človeku, kjer so našli reaktivno gliozo v mediobazalnem hipotalamusu pri debelih.	Rezultati nakazujejo, da je vnetje v CZŠ pri človeku in glodalcih povezano z debelostjo in enakopri nadzorovanju telesne teže.
Brook R. D. s sod. [2014]	Namen je bil osvetliti, ali PM ₁₀ samostojno, brez PM _{2,5} , povzročijo različne kardiovaskularne odgovore.	Izvedena je bila randomizirana dvojno slepa raziskava z 32 zdravimi prostovoljci, ki so bili izpostavljeni PM ₁₀ in filtriranemu zraku za 2 uri. Merili so srčno-žilni odgovor takoj in 2 uri po izpostavljenosti. Oba krvna tlaka, sistolični in diastolični, sta se linearno povečala 10 minut med izpostavljenostjo inhaliraniu PM ₁₀ v primerjavi s skupino, izpostavljeno filtriranemu zraku. Frekvenca srčnega utripa je bila povprečno večja. Drugi rezultati (dilatacija brahialne arterije, indeks mikrovaskularne reaktivne hiperemije, aortna hemodinamika, hitrost pulznega toka) so bili vsi enaki izpostavljeni in kontrolni skupini.	Inhalacije PM ₁₀ so bile povezane s takojšnjim dvigom krvnega tlaka in frekvenco srčnega utripa, verjetno z delovanjem na avtonomni živčni sistem. Raziskava potrjuje akutne učinke PM ₁₀ na srčnožilni sistem.

Legenda: DEP (*angl.* diesel exhaust particles) – ostanki delcev v izpuhih; NF-κB – nuklearni faktor – kapab, ROFA (*angl.* residual oil fly ash) – ostanki pepela v olju; RKS – reaktivne kisikove spojine; AM – alveolni makrofagi; AHR – hiperreaktivnost dihalnega epitela; (CZŠ) – centralni živčni sistem.

Tabela 2: Rezultati sistematičnega pregleda najpomembnejših preglednih člankov na področju patofizioloških mehanizmov onesnaženosti zunanega zraka na telesna tkiva za bolezni dihal, srčno-žilne bolezni, nevrološke bolezni in sladkorno bolezen tipa 2.

Referenca	Poglavitni poudarki preglednih člankov
Brunekreef B. s sod. [2002]	Izpostavljenost onesnaževalom v zunanjem zraku, kot so delci različnih velikosti in ozon, je dokazano povezana s povečano umrljivostjo in povečanim številom hospitalizacij zaradi dihalnih in srčno-žilnih bolezni. Ti učinki so bili ocenjeni v raziskavah pri kratkotrajni izpostavljenosti, ki se razlikuje od dneva do dneva, ter v raziskavah pri dolgotrajni izpostavljenosti, ki so sledile kohorti prostovoljcev daljše obdobje. Negativne učinke na zdravje so zaznali že pri zelo nizki izpostavljenosti onesnaževalom v zunanjem zraku, zatonu opredeljena pražna koncentracija, pri kateri se kažejo negativni učinki na zdravje.
Donaldson K. s sod. [2003]	V preglednem članku so avtorji proučevali vpliv izpostavljenosti delcem različnih velikosti v zunanjem zraku na oksidativni stres. Ugotovili so, da oksidativni stres vodi do pojava boleznih dihal in raka na pljučih ob povečani izpostavljenosti delcem različnih velikosti v zunanjem zraku. Vnetje pljuč prav tako vodi do učinkov na srčno-žilni sistem, ki se pojavijo ob izpostavljenosti delcem različnih velikosti, čeprav mehanizmi še niso znani. Znano je, da oksidativni stres ob izpostavljenosti delcem različnih velikosti aktivira številne odgovore redoksnih signalnih poti v tarčnih celicah pljuč. Te poti so vključene v ekspresijo genov, ki so pomembni pri odgovorih, relevantnih za vnetje in patofiziološke spremembe, in so MAPK, NF- κ B, AP-1 in acetilacija histonov. Prav tako oksidativni stres povzroča okvaro DNA <i>in vitro</i> .
Illum L. [2004]	Krvno-možganska pregrada, ki loči možgansko intersticijsko tekočino od krvnega obtoka, zagotavlja učinkovito pregrado za difuzijo večine, še posebej polarnih zdravil iz krvi na receptorje v CZS. Kljub temu pa so omejitve pregrade vidne pri zdravljenju boleznih CZS, kot sta Parkinsonova in Alzheimerjeva bolezen, pri katerih se izkoriščajo številna proteinska in podobna polarna zdravila in zdravila z večjo molekularno težo. V zadnjih letih se je pojavilo zanimanje za dajanje zdravil v CZS skozi nos iz zrabo olfaktorne poti. Več raziskav je poročalo z dokazi o nazalno-možganski poti za vnos različnih zdravil pri živalskih modelih, kot so podgane. Raziskave na človeku so večinoma primerjale farmakološki učinek (funkcijo možganov) akosi nos danih zdravil s parenteralnim vnosom zdravil in so pokazale občuten pomen nazalno-možganske poti. Nove raziskave na prostovoljcih, pri katerih so jemali vzorce možgansko-hrbtenične tekočine in krvi, so na podlagi farmakokinetične analize po vnosu zdravila skozi nos in parenteralno potrdile domnevo o možnem zdravljenju z nekaterimi zdravili po olfaktorni poti.
Taylor A. s sod. [2005]	Anergija, toleranca in aktivna supresija so domnevno odvisne poti in predvidoma vključujejo iste mehanizme in tipe celic pri imunski regulaciji. Indukcija alergen-specifičnih celic T (Reg) se zdaj poglavitna za vzdrževanje zdravega imunskega odziva na alergene. Z delovanjem multiplih izločenih citokinov in površinskih molekul na antigen-specifične celice T (reg) lahko le-te preusmerijo nepravilni imunski odziv proti alergenu in avtoantigenom.
Lowel B. B. s sod. [2005]	Vzdrževanje normalne ravni glukoze v krvi je odvisno od zapletene povezave med odgovorom skeletnih mišic in jeter na inzulin in glukozno stimulirajočega izločanja inzulina v beta celicah trebušne slinavke. Okvare prvega so odgovorne za inzulinsko odpornost, okvare slednjega pa za napredovanje v hiperglikemijo. Številni dokazi podpirajo domnevo, da okvara obeh poti pri sladkorni bolezni tipa 2 nastane zaradi okvar v funkciji mitohondrijev.
Peters A. s sod. [2006]	V preglednem članku so avtorji proučevali mehanizme za translokacijo delcev iz pljuč v sistemski krvni obtok in druge organe ter osvetlili problem delcev v procesu neurodegenerativnih bolezni. Delci PM _{2,5} in UFP lahko prodrejo skozi različna tkiva v pljučih in dosežejo kapilare in krožne celice (eritrocite) ali dele celic. Ti delci se nato translocirajo s krvnim obtokom v druge organe, vključno z jetri, vranico, ledvicami in srcem. Obstaja neurodegenerativni potencial teh delcev, ko se razširijo v možgane.
Grigg J. [2007]	V razvitem svetu biomase plinov, ki so posledice izgorevanja v domovih in njihovi okolici, prispevajo ogromen delež vdihanih delcev in plinov v zunanjem zraku. Večje število epidemioloških raziskav je poročalo o povezanosti med onesnaženostjo notranjega zraka s tovrstnimi plini in delci ter okužbami spodnjih dihalnih poti pri otrocih.
Takeda K. s sod. [2007]	Članek opisuje pomen več pomembnih funkcij receptorjev Toll-like (TLR) pri sesalcih. TLR imajo poglavitno vlogo pri prirojeni imunski prepoznavi mikroorganizmov. Prav tako so razložene TLR posredovane signalne poti in protitelesa, ki so na razpolago, da zaznajo različne TLR.
Colvin V. L. s sod. [2007]	Potencial delcev UFP, da povzročijo fibrilacijo proteinov, se kaže skozi funkcijo površinske napetosti UFP, ki pospeši adhezenco proteinov, in njihovo veliko površino. Tako UFP, ki se vežejo na proteine, inducirajo občutno strukturno in funkcionalno prerazporeditev proteinov; to dejstvo je pomembno za bolj splošno razumevanje biološke interakcije. Opazovanje fibrilacije, ki je t. i. -specifična agregacija, relevantna za amiloidne proteine, je pritegnilo pozornost znanstvenikov. Proučuje se v smeri vloge izpostavljenosti UFP pri nastanku bolezni, povezanih z amiloidozo in napačnim strukturiranjem proteinov.

Referenca	Poglavitni poudarki preglednih člankov
Mohan Kumar S. M. s sod. [2008]	V epidemioloških raziskavah so dokazali povezanost med izpostavljenostjo delcem različnih velikosti in nenadno smrtjo, srčno-žilnimi boleznimi ter boleznimi dihal. Učinki so bolj poudarjeni pri bolnikih s kroničnimi boleznimi, kot so astma, sladkorna bolezen in KOPB.
Trendelenburg G. [2008]	Aktiviranje imunskega odziva je ključna pri različnih posledicah možganske ishemije in jo pospešijo proznetni citokini, kot je interleukin-1 β . Čeprav je kaspaza 1 nujna pri izdelavi IL-1 β , pa nadaljnje signalne poti do nedavnega niso bile poznane. Nedavno so bili opredeljeni inflammasomi, ki so multiproteinski kompleksi, odgovorni za aktiviranje kaspaze 1 in kaspaze 5. Specifični patofiziološki mehanizmi inflammasomov in vpliv nanevrodegenerativne bolezni še niso pojasnjeni. Članek razloži t. i. teorijo »danger signal theory« s signalnimi potmi, ki povezujejo aktiviranje inflammasomov in akutno nevrodegeneracijo. Določili so dražljaje, ki potencialno aktivirajo inflammasome ob možganski ishemiji in tudi njihov pomen v dobro poznanih poteh aktiviranja prirojenega imunskega odziva (npr. TLR-signalno pot) in posledice, ki so lahko pozitivne ali negativne pri procesu nastajanja bolezni.
Migliore L. s sod. [2009]	Etiologija nevrodegenerativnih sprememb je multifaktorska in vsebuje tako okoljske kot genetske dejavnike. Prosti radikali, ki nastanejo primarno iz molekularnega kisika, so bili v raziskavah povezani kot dejavnik tveganja za različne bolezni, vključno z nevrodegenerativnimi boleznimi in staranjem. Okvara celičnih biomolekul, vključno z lipidi, proteini in DNK, s prostimi radikali, je patofiziološka pot oksidativnega stresa. V članku je omenjen pomen genetskega ozadja pri nevrodegenerativnih boleznih in monogenetskih boleznih CZS. Poudarjen je pomen popravljalnih mehanizmov pri oksidativni okvari DNK, pri podaljševanju staranja in preventivi proti nevrodegenerativnim boleznim. Omenjeni so epigenetski mehanizmi kritičnih genov pri nevrodegenerativnih boleznih.
Oberdorster G. s sod. [2009]	Pri določenem volumnu imajo UFP večje število in površino kot večji delci. Večji delež površinskih atomov in molekul je vzrok za večjo kemično in biološko aktivnost UFP (npr. večjo indukcijo reaktivnih kisikovih spojin v celicah). Z vdihavanjem se UFP različnih velikosti usede v vse predele pljuč z difuzijo. Poglavitna razlika med UFP in večjimi delci je, da UFP lahko prehajajo prek celičnih prepek iz pljuč do sekundarnih organov in vstopajo v celice z različnimi mehanizmi, kjer se sproži interakcija s celičnimi organi. To je edinstvena lastnost UFP, ki jo lahko uporabljajo v terapevtske in diagnostične namene, po drugi strani pa lahko prizadene tarčne organe, kot je CZS, ker jih naredijo dovzete za oksidativni stres. Opisan je bil nevroski prenos UFP, ki vključuje anterogradno in retrogradno potovanje delcev v aksonih in dendritih, kot tudi perinevrinalna translokacija. To je pomembno spoznanje, ker UFP lahko prehajajo v CZS prek nosu in celotne dihalne poti prek živčnih končičev. Nevroske poti tako preslepajo zelo trdno krvno-možgansko pregrado. Na splošno pa je translokacija UFP v krvni obtok in nevrone zelo majhna. Pomembni dejavniki za to so predvsem fizikalno-kemične lastnosti UFP, še posebej velikost in površina ter površinska kemija. Pri raziskavah je treba omeniti razlike na živalskih modelih in človeku, saj so opredeljene razlike v anatomiji dihalnih poti, dihalnih vzorcih, anatomiji možganov... Čeprav obstaja vedenje o strupenih učinkih na možgane pri vdihavanju delcev pri dolgotrajni izpostavljenosti zunanjemu onesnaženemu zraku ali na delovnem mestu, pa so potrebne nadaljnje raziskave o teh učinkih za potrditev hipoteze. Izziv je, da se opredelijo različni velikostni razredi UFP, ki imajo strupen učinek na možgane, in da se določijo varne koncentracije izpostavljenosti.
Brook D. R. s sod. [2010]	Številne raziskave so dokazale povezanost med onesnaženostjo zunanjega zraka in srčno-žilnimi boleznimi ter osvetlile vključne patofiziološke in molekularne mehanizme. Na podlagi teh dognanj je v članku nekaj novih zaključkov: izpostavljenost PM _{2,5} nekaj ur ali tednov lahko izzove akutne usodne in manj usodne srčno-žilne dogodke, dolgotrajna izpostavljenost PM _{2,5} povzroča višjo umrljivost, še večjo kot pri kratkotrajni izpostavljenosti, in povzroča nižjo pričakovano trajanje življenja ob rojstvu za nekaj mesecev ali celo let; zmanjšanje izpostavljenosti PM _{2,5} ima posledično nižjo umrljivost za srčno-žilnimi boleznimi. Številni patofiziološki mehanizmi, ki so trenutno na voljo, potrjujejo te epidemiološke dokaze.
Higgins C. G. s sod. [2010]	Oksidativni stres igra poglavitno vlogo pri okvari nevronov in celični smrti pri akutnih in kroničnih boleznih. Celični odgovori pri oksidativnem stresu vsebujejo spremembe v mitohondriji in organelli, še posebej v endoplazemskem retikulumu, in lahko vodijo v pot celične smrti – apoptoza, nekroza, avtofagija. Pri Alzheimerjevi bolezni, Parkinsonovi bolezni in drugih boleznih CZS agregacija proteinov povzroči nadaljnji stres za celice, kar lahko vodi v smrt celice, ki jo povzroči oksidativni stres. Specifični poudarek je na okvari mitohondrijev in programirani celični smrti ter različnih poteh, ki vodijo v celično smrt zaradi oksidativnega stresa v mitohondrijih. Poudarjena so nova dognanja celičnih odgovorov nevronov na oksidativni stres, ki je posledica različnih dejavnikov (tudi izpostavljenost delcem različnih velikosti v zunanjem zraku). Ta dognanja zagotavljajo ključno razumevanje molekularnih in celičnih poti oksidativnega stresa, ki vodijo v smrt nevronov. Nakazujejo tudi možne terapevtske poti.

Referenca	Poglavitni poudarki preglednih člankov
Siso S. s sod. [2010]	Cirkumventrikularni organi so posebni organi v možganih, ki se nahajajo okrog tretjega in četrtega prekata. Od ostalega možganskega parenhima se razlikujejo, da so visoko prepleteni z žilami in nimajo krvno-možganske pregrade. So t. i. možganski senzori; njihovi nevroni lahko sprejmejo kemična sporočila v krvi možganov. Članek se je osredinil na te organe, ker je njihova funkcija vzdrževanje homeostaze in kardiovaskularnih odgovorov ter generiranje akutnih imunskih odzivov in temperaturnih odgovorov. Ti organi so občutljivi na krožne patogene in so lahko vrata zavstop le-teh v možgane. Natančne informacije o vlogi teh organov pri Alzheimerjevi in Parkinsonovi bolezni, multipli sklerozi in drugih nevrodegenerativnih boleznih še niso znane.
Walter P. s sod. [2011]	Večino proteinov, ki jih izločajo celice ali so površinski celični proteini, najprej vstopi v endoplazemski retikulum (ER), kjer se strukturirajo in združujejo. Samo pravilno združeni proteini potujejo na celično površino. Za zagotavljanje pravilnega strukturiranja proteinov celice uravnavajo zmožljivost proteinskega strukturiranja glede na njihove potrebe. ER odgovori na breme nestrukturiranih proteinov v njegovi svetlini (ER-stres) z aktiviranjem znotrajcelične signalne transdukcijske poti, ki se imenuje »unfolded proteome response« (UPR). Najmanj tri mehanistično različne veje UPR uravnavajo ekspresijo različnih genov, ki vzdržujejo homeostazo v ER ali pa inducirajo apoptozo, če ER-stres postane neobvladljiv.
Koppelman G. H. s sod. [2011]	Epigenetski mehanizmi lahko razložijo pomembna opažanja pri astmi, kot so učinki okolja v določenem življenjskem obdobju, transgeneracijo in maternalne učinke; lahko razložijo nekatere nejasnosti dedovanja pri astmi. Okoljski dejavniki, ki so dobro poznani v etiologiji astme. Učinkujejo prek metilacije genov, vendar povezava z nastankom astme še ni znana. Posttranslacijska modifikacija histonov in remodeliranje kromatina sta pomembna pri vzpostavitvi diferenciacije celic T-pomagalk – 2. MikroRNK uravnavajo eksperimentalno astmo pri podganah. Epigenetski mehanizmi uravnavajo gensko ekspresijo na ravni DNK, mRNK in kromatina in več raziskav je potrebnih za nadaljnje ovrednotenje povezanosti.
Franchini M. s sod. [2011]	V epidemiooloških raziskavah so dokazali povezanost med umrljivostjo zaradi srčno-žilnih bolezni, kardiovaskularnih dogodkov, boleznih koronarnih arterij, cerebrovaskularne bolezni, venske tromboze in izpostavljenosti onesnaževalom v zunanjem zraku, še posebej v ogroženih skupinah prebivalcev, kot so starejši, tisti s sladkorno boleznijo in z že obstoječimi kardiovaskularnimi boleznimi. Več patofizioloških mehanizmov je že osvetljenih ob izpostavljenosti delcem različnih velikosti, predvsem pri aterosklerozni in tromboemboličnih dogodkih, vključno z aktiviranjem vnetnega odziva in hemostaznih dejavnikov, izdelovanjem RKS prek poti oksidativnega stresa, zvišanjem žilnega tonusa in znižanjem variabilnosti srčne frekvenca.
Kilinc E s sod. [2011]	V članku povzemamo pomen antigen tkivnega faktorja (TF) in zaključujemo spremembe v merjenju koagulacijskih proteinov pri človeku in glodalcih ob izpostavljenosti UFP. Zaključujemo, da spremljanje celotnega stanja koagulacije z merjenjem npr. kapacitete trombinske izdelave in kvantifikacija aktivnosti (TF) ostaja bolj primerno kot pa spremljanje posameznega koagulacijskega proteina za oceno sistemskega protrombotičnega učinka ob izpostavljenosti UFP.
Holloway J. W. s sod. [2012]	Pri raziskavah genoma (single nucleotide polymorphisms – SNP), epigenoma (metilacija genov), transkriptomov (ekspresija mRNK) in mikroRNK-omov (microRNK-ekspresija) so znanstveniki našli razlago za razumevanje učinkov onesnaženega zraka na zdravje. Spremembe v epigenetskih procesih, kot je DNK-metilacija, ki vodi v utišanje genov, ne da bi spremenili zaporedje nukleotidov v DNK, so posledica izpostavljenosti onesnaženemu zraku. Dihalne celične linije ob izpostavljenosti delcem različnih velikosti kažejo določeno edinstveno ekspresijo genov v transkriptomu. Delci različnih velikosti spremenijo ekspresijo mikroRNK, ki so kratke, nekodirajoče RNK, ki uravnavajo ekspresijo genov.
Auerbach A. s sod. [2012]	Posledica izpostavljenosti onesnaževalom zunanjega zraka so oksidativni stres in s tem nastanek genetskih polimorfizmov, ki lahko igrajo vlogo v patofizioloških mehanizmi onesnaženega zunanjega zraka na telesna tkiva. Podatki o delovanju onesnaževal v zunanjem zraku na pridobljeni imunski odziv in kako klinično in genetsko učinkujejo na te odgovore, so pomembni za možne ukrepe.
Mittal M. s sod. [2014]	RKS so ključne signalne molekule, ki igrajo pomembno vlogo pri nastanku vnetnega odziva. Pospešeno izdelovanje RKS s polimorfonuklearnimi nevtrofili na mestu vnetja povzroči endotelno okvaro in okvaro tkiv. Žilni endotel igrajo pomembno vlogo pri prehodu makromolekul in vnetnih celic iz krvi v tkiva. Ob stanju vnetja oksidativni stres, ki ga povzročajo PMN, vodi do odprtja interendotelinih spojev in pospeši migriranje vnetnih celic iz krvi v tkiva. Migrirajoče celice ne pomagajo samo pri čiščenju patogenov in tujkov, pač pa povzročijo tudi vnetje tkiva.

Legenda: MAPK – mitogen-activated protein kinase; NF- κ B – nuklearni faktor kapaB; AP-1 – transkripcijski dejavnik AP-1; DNA – deoksiribonukleinska kislina; CŽS – centralni živčni sistem; PM_{2,5} – delci z aerodinamskim premerom do 2,5 μ m; UFP – ultrafini delci; TLR – receptorji Toll-like; KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen; ER – endoplazemski retikulum; TF – tkivni faktor; RKS – reaktivne kisikove spojine, PMN – polimorfonuklearni levkociti (nevtrofili).