

Виткина Т.И.¹, Барскова Л.С.¹, Зюмченко Н.Е.², Токмакова Н.П.², Гвозденко Т.А.¹,
Голохваст К.С.^{1,2}

Баланс глутатионзависимых процессов в альвеолярных макрофагах крыс линии Wistar при воздействии твёрдых взвешенных частиц атмосферного воздуха

¹Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Владивосток;

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», 690950, Владивосток

Введение. Твёрдые взвешенные частицы (ТВЧ) атмосферного воздуха оказывают непосредственное воздействие на органы дыхания человека. Одной из характеристик ТВЧ, определяющих их патогенность, является дисперсность. В ответ на воздействие альвеолярные макрофаги (АМ) вырабатывают активные формы кислорода, что может приводить к развитию окислительного стресса.

Цель – оценить вклад глутатионного звена антиоксидантной системы в защиту АМ от окислительного стресса, индуцированного воздействием ТВЧ атмосферного воздуха районов г. Владивостока с различной техногенной нагрузкой.

Материал и методы. Выделяли АМ бронхоальвеолярного лаважа 17 крыс линии Вистар с последующим проведением нагрузочных тестов модельными взвесями (МВ) в течение 2 сут. МВ идентичны по составу ТВЧ атмосферному воздуху районов г. Владивостока с незначительной (МВ № 1) и высокой (МВ № 2) техногенной нагрузкой. МВ № 1 содержала 22% частиц с диаметром менее 10 мкм. В МВ № 2 частицы с диаметром менее 10 мкм составили 70%. Определяли содержание малонового диальдегида, глутатиона и общую антиоксидантную активность в культуре клеток и культуральной жидкости.

Результаты. Установлено, что увеличение доли высокодисперсных частиц ведёт к усилению перекисидации липидов в АМ и компенсаторному возрастанию антиоксидантной активности. Повышение уровня окисленного глутатиона в культуре клеток свидетельствует об интенсификации процессов детоксикации гидропероксидов АМ. Снижение экзоцитоза восстановленного глутатиона поддерживает внутриклеточные антиоксидантные процессы.

Заключение. При увеличении в атмосферном воздухе доли мелкодисперсных частиц окислительно-восстановительный баланс АМ может смещаться в сторону развития окислительного стресса, способствуя формированию и прогрессированию патологических нарушений.

К л ю ч е в ы е с л о в а : альвеолярные макрофаги; твёрдые взвешенные частицы; окислительный стресс; глутатион.

Для цитирования: Виткина Т.И., Барскова Л.С., Зюмченко Н.Е., Токмакова Н.П., Гвозденко Т.А., Голохваст К.С. Баланс глутатионзависимых процессов в альвеолярных макрофагах крыс линии Wistar при воздействии твёрдых взвешенных частиц атмосферного воздуха. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (2): 200-205. DOI: <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-2-200-205>

Для корреспонденции: Барскова Людмила Сергеевна, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории медицинской экологии и рекреационных ресурсов Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ. E-mail: pretty_people_2016@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Разработка методологических подходов к исследованию, руководство проведением исследования – Виткина Т.И.; выделение и культивирование альвеолярных макрофагов – Зюмченко Н.Е., Токмакова Н.П.; разработка модельных взвесей – Голохваст К.С.; лабораторные исследования – Барскова Л.С., Гвозденко Т.А.; анализ полученных данных, написание статьи – все соавторы.

Поступила: 15.10.19
Принята к печати: 12.12.19
Опубликована: 23.03.2020

Vitkina T.I.¹, Barskova L.S.¹, Zyumchenko N.E.², Tokmakova N.P.², Gvozdenko T.A.¹, Golokhvast K.S.^{1,2}

Balance of glutathione-related processes in alveolar macrophages under exposure to suspended particulate matter of atmospheric air in of Wistar rats

¹Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, 690105, Russian Federation;

²Far Eastern Federal University, Vladivostok, 690950, Russian Federation

Introduction. Air suspended particulate matter (SPM) directly influence on the human respiratory system. Dispersion is one of the characteristics of SPM determining their pathogenicity. Alveolar macrophages (AMs) produce reactive oxygen species in response to an exposure that may lead to oxidative stress.

The aim of the study. To assess the contribution of the glutathione antioxidant system to the protection of AMs from oxidative stress induced by air SPMS in Vladivostok's districts with various man-made loads.

Material and methods. AMs were isolated from bronchoalveolar lavage of 17 Wistar rats. AMs were exposed by model suspensions (MS) for 2 days. MSs were identical air composition of Vladivostok's districts with insignificant (MS № 1) and high (MS № 2) technogenic load. MS № 1 contained 22% of particles with a diameter of less than 10 µm. MS № 2 contained 70% of particles with a diameter smaller than 10 µm. The levels of malondialdehyde, glutathione and total antioxidant activity in cell culture and culture fluid were determined.

Results. The gain in the proportion of fine and ultrafine particles in MS № 2 has been established to lead to an increase in lipid peroxidation in AMs and a compensatory elevation in the antioxidant activity. The elevation of oxidized glutathione concentration in cell culture indicates the intensification of hydroperoxide detoxification by AMs. The reduction of reduced glutathione exocytosis supports intracellular antioxidant processes.

Conclusion. An increase in the fraction of fine and ultrafine particles in the air appears to shift AM redox balance towards oxidative stress, contributing to the formation and the progression of pathological disorders.

Key words: alveolar macrophages; suspended particulate matter; oxidative stress; glutathione.

For citation: Vitkina T.I., Barskova L.S., Zyumchenko N.E., Tokmakova N.P., Gvozdenko T.A., Golokhvast K.S. Balance of glutathione-related processes in alveolar macrophages under exposure to suspended particulate matter of atmospheric air in of Wistar rats. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99(2): 200-205. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-2-200-205>

For correspondence: Lyudmila S. Barskova, MD, postgraduate student, Junior Researcher of the Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources of the Vladivostok branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: pretty_people_2016@mail.ru.

Information about authors:

Vitkina T.I., <http://orcid.org/0000-0002-1009-9011>; Barskova L.S., <https://orcid.org/0000-0001-7582-343X>; Zyumchenko N.E., <https://orcid.org/0000-0002-0498-9085>; Tokmakova N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5788-6290>; Gvozdenko T.A., <http://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; Golokhvast K.S., <http://orcid.org/0000-0002-4873-2281>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution: Vitkina T.I. has developed the methodological approaches to the study and administrated the study. Zyumchenko N.E., Tokmakova N.P. have carried out the isolation and cultivation of alveolar macrophages. Golokhvast K.S. has developed model suspensions. Barskova L.S., Gvozdenko T.A. has conducted laboratory research. All authors contributed to data analysis and writing of the manuscript.

Received: October 15, 2019

Accepted: December 12, 2019

Published: March 23, 2020

Введение

Загрязнённая окружающая среда является социально и экологически принудительной составляющей, и вследствие этого её негативное воздействие на организм проявляется рано или поздно [1]. Загрязнение атмосферного воздуха формирует негативные тенденции в состоянии здоровья населения и остаётся главным фактором риска от воздействий окружающей среды [2–5]. Содержание одних из наиболее распространённых загрязнителей атмосферного воздуха – твёрдых взвешенных частиц (ТВЧ) – регламентировано нормативными документами, установлена их связь с заболеваниями бронхолёгочной системы [6–9], такими как осложнённая бронхиальная астма, рак лёгких, ХОБЛ [10–12], а также с заболеваниями сердечно-сосудистой и нервной систем [13–16]. Воздействие ТВЧ связывают с повышенным риском развития заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, имеющиеся заболевания характеризуются более тяжёлым течением, большим числом обострений, ухудшением качества жизни [17, 18]. Наиболее подвержены неблагоприятному воздействию загрязняющих воздух микрочастиц пожилые люди, дети и больные с уже имеющимися заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем [19, 20]. Частицы с диаметром менее 10 мкм (PM_{10}) легко проникают в организм человека и оседают в различных отделах респираторного тракта. Наиболее важны для изучения трахеобронхиальная и респираторная фракции ТВЧ, когда областью оседания является участок газообмена от дыхательных бронхиол до альвеол. Увеличение в атмосферном воздухе доли частиц с диаметром менее 2,5 мкм ($PM_{2.5}$) многими авторами связывается с большими рисками для здоровья человека [21]. Вдыхание ТВЧ атмосферного воздуха вызывает местную реакцию в лёгких, инициированную альвеолярными макрофагами (АМ) [22]. Показано, что АМ, подвергшиеся воздействию атмосферных твёрдых частиц, способны фагоцитировать эти частицы *ex vivo* и *in vitro*. Одним из основных механизмов токсического действия мелкодисперсных частиц является их способность индуцировать генерацию альвеолярными макрофагами активных форм кислорода (АФК) и образование свободных радикалов [23–25]. Накопление АФК и

свободных радикалов вместе с истощением восстанавливающих механизмов смещает окислительно-восстановительную среду клетки [26], что приводит к развитию оксидативного стресса. К одной из универсальных внутриклеточных редокс-систем, нивелирующих повреждающее действие АФК и свободных радикалов, относится система глутатиона (GSH).

Несмотря на значительный интерес исследователей к проблеме загрязнения атмосферного воздуха ТВЧ, в современной литературе преимущественно рассматривается токсичность отдельных монокомпонентов атмосферных взвесей техногенного происхождения. Однако взвешенные вещества атмосферного воздуха характеризуются разнообразием компонентов, механизмы действия которых меняются в зависимости от качественно-го и количественного соотношения [27].

Цель исследования – оценить вклад глутатионовой звена антиоксидантной системы в защиту АМ от окислительного стресса, индуцированного воздействием модельных взвесей ТВЧ атмосферного воздуха районов г. Владивостока с различной техногенной нагрузкой.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проводили с соблюдением биоэтических норм содержания и эвтаназии животных в соответствии с действующим в Российской Федерации законодательством, нормативными документами и Международными стандартами по лабораторной практике. Отбор бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) осуществляли у 17 крыс линии Вистар с последующим выделением, культивированием макрофагов и проведением нагрузочных тестов модельными взвесями. Использовали две модельные взвеси (МВ), идентичные по составу ТВЧ атмосферному воздуху районов г. Владивостока с незначительной (МВ № 1) и высокой (МВ № 2) техногенной нагрузкой, отличающиеся друг от друга количественным составом входящих в них компонентов [28]. В МВ № 1 преобладали частицы с аэродинамическим диаметром более 10 мкм ($> PM_{10}$), их доля составила 78%. Удельный вес частиц с аэродинамическим диаметром до 10 мкм – 22%, из них частицы с

Таблица 1

Содержание МДА в культурах альвеолярных макрофагов при воздействии модельных взвесей атмосферных ТВЧ микроразмерного ряда (Me , $X_{25}-X_{75}$)

Биологический материал	Содержание МДА, ммоль/л		
	1-я группа, контрольная, $n = 17$	2-я группа, нагрузка МВ № 1, $n = 17$	3-я группа, нагрузка МВ № 2, $n = 17$
Культура клеток	1,30 1,25–1,31	1,60 1,54–1,72 $p_{1-2} = 0,042$	2,34 1,97–2,48 $p_{1-3} = 0,0006$ $p_{2-3} = 0,003$
Культуральная среда	1,44 1,30–1,54	1,74 1,66–1,81 $p_{1-2} = 0,035$	2,31 2,18–2,42 $p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,028$
Суммарное содержание	1,37 1,27–1,43	1,67 1,60–1,77 $p_{1-2} = 0,032$	2,33 2,08–2,45 $p_{1-3} = 0,0065$ $p_{2-3} = 0,024$

Таблица 2

Содержание показателя общей АОА в культурах альвеолярных макрофагов при воздействии модельных взвесей атмосферных ТВЧ микроразмерного ряда (Me , $X_{25}-X_{75}$)

Биологический материал	АОА, ммоль/л		
	1-я группа, контрольная, $n = 17$	2-я группа, нагрузка МВ № 1, $n = 17$	3-я группа, нагрузка МВ № 2, $n = 17$
Культура клеток	1,43 1,12–1,59	1,87 1,77–1,94 $p_{1-2} = 0,0012$	3,83 3,25–4,35 $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0002$
Культуральная среда	1,65 1,25–1,72	2,05 1,79–2,36 $p_{1-2} = 0,04$	3,16 2,91–3,79 $p_{1-3} = 0,0002$ $p_{2-3} = 0,0066$
Суммарное содержание	1,54 1,27–1,66	1,96 1,78–2,15 $p_{1-2} = 0,036$	3,49 3,27–4,07 $p_{1-3} = 0,0002$ $p_{2-3} = 0,0057$

диаметром от 0 до 1 мкм (PM_1) составили 1,6%, от 1 до 2,5 мкм ($PM_{1-2,5}$) – 3,3%. МВ № 2 на 70% состояла из мелкодисперсных частиц: до 1 мкм – 28%, 1–2,5 мкм – 6%, 2,5–10 мкм – 36%, что суммарно составляло более двух третей от содержания всех частиц. На третий сутки культивирования в культуральную среду для второй группы добавляли МВ № 1, а для третьей – МВ № 2, первая группа являлась контрольной. Культуру инкубировали со взвесью в течение 2 сут. Морфофункциональное состояние культуры клеток изучали с помощью светового микроскопа Axio Observer A1 (Carl Zeiss, Германия). Определяли содержание малонового диальдегида (МДА) (NLSS, USA), глутатиона (общий, окисленный (GSSG) и восстановленный (GSH)) (Arbor Assays, USA) и общую антиоксидантную активность (АОА) (Randox Laboratories, UK) в культуре клеток и культуральной жидкости.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0 для Windows». Результаты непараметрической описательной статистики представляли в виде медианы (Me) и квантилей (25- и 75%). Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Содержание МДА во 2-й группе повышено по отношению к контрольной группе: на 23% для культуры клеток ($p = 0,042$) и на 21% для культуральной среды ($p = 0,035$). Уровень МДА в 3-й группе в наибольшей степени отличается от контрольной группы: выше на 80% для культуры клеток ($p = 0,0006$) и на 60% для среды ($p = 0,007$) (табл. 1).

Статистически значимые отличия показателя АОА между всеми тремя группами наблюдали в культуре клеток (табл. 2). Во 2-й группе показатель АОА увеличен на 31% ($p = 0,0012$), в 3-й – в 2,7 раза ($p = 0,0001$) по сравнению с контрольной группой. Уровень АОА в 3-й группе в 2,1 раза выше 2-й ($p = 0,0002$). В культуральной среде наблюдали сходную динамику. АОА во 2-й группе выше на 24% ($p = 0,04$) относительно контрольной группы, а в 3-й группе АОА увеличена на 92% ($p = 0,0002$) относительно 1-й и на 54% ($p = 0,0066$) относительно 2-й группы.

Не выявлено статистически значимых различий для содержания свободного глутатиона в культурах клеток и содержания окисленного глутатиона в среде культивирования. Уровень GSSG в культурах клеток 2-й и 3-й групп выше уровня контрольной группы в 2 раза ($p = 0,034$) (табл. 3). Обратная картина наблюдается для восстановленного глутатиона: содержание GSH в среде

культивирования во 2-й группе снижено на 33% ($p = 0,034$), а в 3-й на 40% ($p = 0,0495$) по сравнению с контрольной группой. Для общего глутатиона изменения аналогичны: во 2-й группе в среде культивирования уровень снижен на 42% ($p = 0,0495$), а в 3-й группе – на 31% ($p = 0,0495$).

Суммарное содержание глутатиона (общего, окисленного и свободного) для 1-й и 2-й групп не отличалось, что говорит об адекватном функционировании системы восстановления глутатиона. В 3-й группе по сравнению с 1-й содержание общего глутатиона снижено на 21% ($p = 0,0495$), GSH – на 30% ($p = 0,0495$), GSSG повышено на 42% ($p = 0,034$). Причиной уменьшения уровней общего и свободного глутатиона и увеличения уровня GSSG, по-видимому, являлось возрастание концентрации гидропероксидов липидов при воздействии ТВЧ.

Обсуждение

Опубликованные данные различных исследований о влиянии качественного состава и уровня загрязнения на здоровье человека подтверждают различия в патогенности ТВЧ, формирующих состояние воздушной среды на территории различных регионов [4, 19, 23, 27, 29]. Оценка глутатионзависимых антиоксидантных процессов позволяет охарактеризовать состояние клетки в условиях окислительного стресса с учётом различных характеристик ТВЧ, загрязняющих атмосферный воздух. Анализ полученных результатов показал, что уровень МДА в группах АМ, подвергнутых воздействию модельных взвесей, как в культуре клеток, так и в культуральной среде, свидетельствует об усилении процессов ПОЛ. Уровень интенсификации окисления наиболее выражен при действии модельной взвеси, содержащей больший удельный вес PM_1 и $PM_{1-2,5}$. Полученная динамика содержания МДА в культуре АМ и среде культивирования свидетельствует о более выраженном прооксидантном эффекте частиц, содержащихся в модельной взвеси, идентичной по содержанию частиц району с высокой техногенной нагрузкой. В ряде российских и зарубежных работ также отмечается увеличение уровней ключевых параметров, характеризующих процессы перекисидации под воздействием микровзвесей атмосферного воздуха [23–26], причём при уменьшении аэродинамического диаметра частиц наблюдалась интенсификация окислительного стресса. Это обусловлено тем, что воздействие мелких и ультрадисперсных частиц вызывает АФК-опосредованный окислительный стресс, изменяющий клеточную проницаемость. Первичной формой АФК является гидроксильный радикал, образованный перекисью водорода после воздействия ТВЧ. Кроме того, частицы фракций

Таблица 3

Содержание глутатиона (общий, окисленный и свободный) в культурах альвеолярных макрофагов при воздействии модельных взвесей атмосферных ТВЧ микроразмерного ряда (Me , X_{25} – X_{75})

Глутатион	Биологический материал	Содержание глутатиона, мкмоль/л		
		1-я группа, контрольная, $n = 17$	2-я группа, нагрузка МВ № 1, $n = 17$	3-я группа, нагрузка МВ № 2, $n = 17$
Общий	культура клеток	31,34 24,16–38,07	38,67 31,62–45,82	31,36 29,01–33,05
	среда культивирования	44,13 43,25–54,13	25,67 20,65–29,44 $p_{1-2} = 0,0495$	30,34 25,62–36,11 $p_{1-3} = 0,0495$
	суммарное содержание	80,73 69,33–93,66	66,28 61,06–71,49	64,04 55,96–68,48 $p_{1-3} = 0,0495$
Окисленный GSSG	культура клеток	2,95 2,93–2,96	6,41 6,25–6,46 $p_{1-2} = 0,034$	6,20 6,09–6,31 $p_{1-3} = 0,034$
	среда культивирования	6,30 6,13–6,88	4,81 3,05–6,78	6,77 6,33–7,14
	суммарное содержание	9,15 9,01–10,29	11,27 9,48–13,06	12,98 12,64–13,22 $p_{1-3} = 0,034$
Свободный GSH	культура клеток	31,29 26,48–33,21	27,13 25,14–32,23	23,52 24,02–26,07
	среда культивирования	38,89 36,99–44,16	26,23 22,67–26,35 $p_{1-2} = 0,034$	23,52 21,01–27,05 $p_{1-3} = 0,0495$
	суммарное содержание	71,53 65,38–79,84	51,76 51,49–62,11	50,28 46,48–53,38 $p_{1-3} = 0,0495$

менее $PM_{2,5}$ могут производить супероксид, что приводит к образованию перекиси водорода. H_2O_2 является главным свободным радикалом в лёгких, что может способствовать развитию окислительного стресса. Наряду с этим альвеолярные макрофаги и эпителиальные клетки генерируют окислители [30, 31]. Таким образом, увеличение продукции липопероксидов, в том числе МДА, обусловлено тем, что частицы мелкодисперсной фракции (PM_1 и $PM_{1-2,5}$) в наибольшей степени могут повышать количество АФК и свободных радикалов и способствовать прохождению окислительных реакций.

Усиление окислительных процессов способно привести к образованию большого количества конечных метаболитов, дестабилизирующих и разрушающих структуру клетки [18, 24, 25, 32]. Для предотвращения реакций подобного рода существует антиоксидантная система, включающая обширную группу веществ белковой и небелковой природы, реагирующих с продуктами окисления, в частности с продуктами ПОЛ [26]. Изучение содержания показателей глутатионового звена позволяет определить, насколько эффективно антиоксидантная система справляется с постоянно образующимися под воздействием ТВЧ микроразмерного ряда высоко реакционноспособными соединениями [24]. Наличие даже небольшой доли (4,9%) частиц PM_1 и $PM_{1-2,5}$ активировало клетки, при этом негативное воздействие нивелировалось за счёт усиления действия АОС как в клетках, так и во внеклеточной среде. Увеличение доли мелкодисперсных частиц (в 6,8 раза) в модельной взвеси, характеризующей район с высокой техногенной нагрузкой, привело к значительному компенсаторному увеличению АОА.

Для детализации механизма было изучено содержание показателей основных компонентов глутатионовой антиок-

сидантной системы. Увеличение уровня GSSG в культурах клеток, подвергнутых воздействию ТВЧ, свидетельствовало об интенсификации процессов детоксикации альвеолярными макрофагами избыточного количества гидропероксидов. К образованию окисленного глутатиона приводила достаточно высокая активность глутатионзависимого ферментативного звена АОС. Тем не менее макрофаги сохраняли способность поддерживать редокс-потенциал клеток на стационарном уровне за счёт частичного восстановления глутатионредуктазой окисленного глутатиона, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий в содержании свободного глутатиона в культурах клеток. В содержании окисленного глутатиона в среде культивирования также нет статистически значимых различий, поскольку макрофаги не экзосцитируют его. Обратная картина наблюдается для восстановленного и общего глутатиона: снижение содержания GSH в культуральной среде АМ, обработанных модельными взвесями, может быть связано с уменьшением экзосцитоза GSH, так как он в большей степени необходим для осуществления антиоксидантной защиты внутриклеточного пространства.

Сходные процессы были выявлены в клинических исследованиях влияния мелкодисперсных ксенобиотиков на население урбанизированной территории [18]. Воздействие микрочастиц взвесей на организм здоровых жителей неблагоприятного района г. Владивостока вызывало развитие окислительных модификаций липидов, белков и ДНК, способствующих изменению энергетического потенциала лейкоцитов. Ответная реакция со стороны АОС проявлялась в увеличении общей антиоксидантной активности (на 82%) и параметров тиол-дисульфидной системы (увеличение содержания тиоредоксина на 33%, глутати-

она – на 30%) при стабильном содержании редуктаз. В недавно проведенном эксперименте на крысах Sprague-Dawley также выявлена индукция глутатионного звена под воздействием мелко- и ультрадисперсных частиц. Согласно полученным результатам, на антиоксидантный ответ в лёгких влияет фракционный состав частиц [33].

Описанные процессы позволяют поддерживать баланс системы ПОЛ-АОС, защищая клеточные и субклеточные структуры от значительных окислительных повреждений. Однако длительное стресс-индуцирующее воздействие микроразмерных частиц может привести к истощению глутатионзависимых адаптационных возможностей организма и способствовать развитию патологии.

Ограничением является то, что наше исследование характеризует ответную реакцию клеток органов дыхания на воздействие модельных взвесей, идентичных составу ТВЧ атмосферного воздуха конкретной территории – г. Владивостока.

Заключение

Таким образом, усиление ПОЛ и компенсаторное возрастание АОО в альвеолярных макрофагах происходит в ответ на увеличение доли высокодисперсных фракций PM_{10} и $PM_{2.5}$ в модельных взвешах. Причём наиболее выражен этот процесс при воздействии модельных взвесей ТВЧ, характеризующих содержание мелкодисперсных фракций в атмосферном воздухе района с высокой техногенной нагрузкой. Снижение уровня свободного глутатиона в среде культивирования нагруженных модельными взвешами альвеолярных макрофагов могло быть связано с уменьшением его экзотоксиза вследствие поддержания внутриклеточных антиоксидантных процессов. При увеличении содержания в атмосферном воздухе патогенных фракций мелкодисперсных ТВЧ окислительно-восстановительный баланс АО может смещаться в сторону развития окислительного стресса, способствуя формированию и прогрессированию патологических нарушений.

Литература (пп. 2, 3, 5–21, 23–28, 30, 31, 33 см. References)

1. Рахманин Ю.А. Решение Пленума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95 (8): 790–2.
4. Веремчук Л.В., Янькова В.И., Виткина Т.И., Барскова Л.С., Голохваст К.С. Формирование загрязнения атмосферного воздуха города Владивостока и его влияние на распространение болезней органов дыхания. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015; 35 (4): 55–61.
22. Барскова Л.С., Виткина Т.И., Янькова В.И. Особенности ответной реакции альвеолярных макрофагов на воздействие микроразмерных твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2017; 4 (71): 15–23. DOI: 10.5281/zenodo.835303.
29. Барскова Л.С., Виткина Т.И. Особенности загрязнения воздушной среды г. Владивостока микроразмерными частицами. В кн.: *Сборник статей XX Международной научно-практической конференции «Города России: проблемы строительства, инженерного обеспечения, благоустройства и экологии»*. Пенза; 2018: 10–3.
32. Янькова В.И., Виткина Т.И., Зюмченко Н.Е., Барскова Л.С., Голохваст К.С. Влияние модельных взвесей микроразмерных твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха на морфофункциональную характеристику и параметры перекисидации липидов альвеолярных макрофагов крыс линии Вистар. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2017; 4 (71): 80–6. DOI: 10.5281/zenodo.835330.

References

1. Rakhmanin Yu.A. The decision of the Plenum of the Scientific Council of the Russian Federation for Human Ecology and Environmental Health. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2016; 95 (8): 790–2. (in Russian)
2. Ambient (outdoor) air quality and health – World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health). (accessed 5 February 2019)
3. Atkinson R.W., Kang S., Anderson H.R., Mills I.C., Walton H.A. Epidemiological time series studies of $PM_{2.5}$ and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2014; 69: 660–5.
4. Veremchuk L.V., Yankova V.I., Vitkina T.I., Barskova L.S., Golokhvast K.S. The development of air pollution in city Vladivostok and its impact on respiratory morbidity. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal [The Siberian Scientific Medical Journal]*. 2015; 35 (4): 55–61. (in Russian)
5. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388 (10053): 1659–724. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31679–8.
6. Gehring U., Gruziova O., Agius R.M. et al. Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environ Health Perspect*. 2013; 121 (11–12): 1357–64.
7. Gordon S.B., Bruce N.G., Grigg J., Hibberd P.L., Kurmi O.P., Lam K.B. et al. Respiratory risks from household air pollution in low and middle income countries. *Lancet Res Med*. 2014; 2 (10): 823–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70168–7.
8. Rodriguez-Villamizar L.A., Magico A., Osornio-Vargas A., Rowe B.H. The effects of outdoor air pollution on the respiratory health of Canadian children: A systematic review of epidemiological studies. *Can Respir J*. 2015; 22 (5): 282–92.
9. Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Golokhvast K.S. Impact of atmospheric microparticles and heavy metals on external respiration function of urbanized territory population. *ROMJ*. 2017; 6 (4). DOI: 10.15275/rusomj.2017.0402. <http://www.romj.org/2017-0402>.
10. Delfino R.J., Wu J., Tjoa T., Gullerierian S.K., Nickerson B., Gillen D.L. Asthma morbidity and ambient air pollution: effect modification by residential traffic-related air pollution. *Epidemiology*. 2014; 25: 48–57.
11. Hamra G.B., Guha N., Cohen A., Laden F., Raaschou-Nielsen O., Samet J.M. et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2014; 122: 906–11. DOI: 10.1289/ehp.1408092.
12. Raaschou-Nielsen O., Beelen R., Wang M. et al. Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer. *Environ Int*. 2016; 87: 66–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2015.11.007>.
13. Lee B.J., Kim B., Lee K. Air pollution exposure and cardiovascular disease. *Toxicol Res*. 2014; 30 (2): 71–5. DOI: 10.5487/TR.2014.30.2.071.
14. Kim K.H., Kabir E., Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environ Int*. 2015; 74: 136–43. DOI: 10.1016/j.envint.2014.10.005.
15. Costa L.G., Cole T.B., Coburn J., Chang Y.C., Dao K., Roque P.J. Neurotoxicity of traffic-related air pollution. *Neurotoxicology*. 2017; 59: 133–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2015.11.008>.
16. Noël A., Xiao R., Pervene Z., Zaman H.M., Rouse R.L., Paulsen D.B. et al. Incomplete lung recovery following sub-acute inhalation of combustion-derived ultrafine particles in mice. *Part Fibre Toxicol*. 2016; 13: 10. DOI: 10.1186/s12989-016-0122-z.
17. Pinault L. et al. Risk estimates of mortality attributed to low concentrations of ambient fine particulate matter in the Canadian community health survey cohort. *Environ Health*. 2016; 15: 18. DOI: 10.1186/s12940-016-0111-6.
18. Golokhvast K.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Kolosov V.P., Yankova V.I., Kondratieva E.V. et al. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport residents. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 4: 2173. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/412173>.
19. Samoli E., Stafoggia M., Rodopoulou S., Ostro B., Declercq C., Alessandrini E. et al. Associations between fine and coarse particles and mortality in Mediterranean cities: results from the MED-PARTICLES project. *Environ Health Perspect*. 2013; 121 (8): 932–8. DOI: 10.1289/ehp.1206124.
20. Simoni M., Baldacci S., Maio S., Cerrai S., Sarno G., Viegi G. Adverse effects of outdoor pollution in the elderly. *J Thorac Dis*. 2015; 7 (1): 34–45. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.10.
21. Du Y., Xu X., Chu M., Guo Y., Wang J. Air particulate matter and cardiovascular disease: The epidemiological, biomedical and clinical evidence. *J Thorac Dis*. 2015; 8: 8–19. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.37.
22. Barskova L.S., Vitkina T.I., Yankova V.I. The features of the response of alveolar macrophages to the effect of micro-sized suspended particulate matter of atmospheric air. *Zdorov'ye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2017; 71 (4): 15–23. <http://doi.org/10.5281/zenodo.835303>. (in Russian)
23. Jean-Jacques S., Simon D., Ferdinand S., Michael R. Oxidative Potential of Particles in Different Occupational Environments: A Pilot Study. *Ann Occup Hyg*. 2015; 59 (7): 882–94. DOI: 10.1093/annhyg/mev024.
24. Ovreivik J., Refsnes M., Låg M., Holme J.A., Schwarze P.E. Activation of Proinflammatory Responses in Cells of the Airway Mucosa by Particulate Matter: Oxidant- and Non-Oxidant-Mediated Triggering Mechanisms. *Biomolecules*. 2015; 5 (3): 1399–440. DOI: 10.3390/biom5031399.

25. Hamad S.H., Schauer J.J., Antkiewicz D.S., Shafer M.M., Kadhim A.K. ROS production and gene expression in alveolar macrophages exposed to PM_{2.5} from Baghdad, Iraq: Seasonal trends and impact of chemical composition. *Sci Total Environ.* 2016; 543: 739–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.11.065>.
26. Ye Z.-W., Zhang J., Townsend D.M., Tew K.D. Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1850 (8): 1607–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.11.010>.
27. Liang C.S., Duan F.K., He K.B., Ma Y.L. Review on recent progress in observations, source identifications and countermeasures of PM_{2.5}. *Environ Int.* 2016; 86: 150–70. DOI: 10.1016/j.envint.2015.10.016.
28. Barskova L.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Veremchuk L.V., Golokhvast K.S. Assessment of air pollution by small-sized suspended particulate matter in urbanized territories with various technogenic load (on the example of Vladivostok, Russia). *ROMJ.* 2019; (8) 3: e0304. DOI: 10.15275/rusomj.2019.0304.
29. Barskova L.S., Vitkina T.I. Features of air pollution by micro-sized particulate matter in Vladivostok. In: *Proceedings of XX International Scientific and Practical Conference "Cities of Russia: problems of construction, engineering, landscaping and ecology"* [Sbornik statey XX Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Goroda Rossii: problemy stroitel'stva, inzhenernogo obespecheniya, blagoustroystva i ekologii"]. Penza; 2018: 10–3. (in Russian)
30. Cachon B.F., Firmin S., Verdin A., Ayi-Fanou L., Billet S., Cazier F., Martin P.J., Aissi F., Courcot D., Sanni A., Shirali P. Proinflammatory effects and oxidative stress within human bronchial epithelial cells exposed to atmospheric particulate matter (PM_{2.5}) and PM_{10-2.5}) collected from Cotonou, Benin. *Environ Pollut.* 2014; 185: 340–51. DOI: 10.1016/j.envpol.2013.10.026.
31. Bodlet A., Maury G., Jamart J., Dahlqvist C. Influence of radiological emphysema on lung function test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2013; 107: 1781–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.08.039.
32. Yankova V.I., Vitkina T.I., Zyumchenko N.E., Barskova L.S., Golokhvast K.S. The impact of model suspensions of micro-sized suspended particulate matter of atmospheric air on morphological and functional characteristics and parameters of lipid peroxidation of alveolar macrophages of vistar's line rats. *Zdorov'ye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka.* 2017; 71 (4): 80–6. DOI: 10.5281/zenodo.835330. (in Russian)
33. Aztatzi-Aguilar O.G., Valdés-Arzate A., Debray-García Y., Calderón-Aranda E.S., Uribe-Ramírez M., Acosta-Saavedra L. et al. Exposure to ambient particulate matter induces oxidative stress in lung and aorta in a size- and time-dependent manner in rats. *Toxicology Research and Application.* 2018; 2: 1–15. DOI: 10.1177/2397847318794859.