

# Različni patofiziološki učinki onesnaževal v zunanem zraku na telesna tkiva

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

Simona Perčič,<sup>1</sup> Peter Otorepec,<sup>1</sup> Andreja Kuček<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centralna enota, Center za zdravstveno ekologijo, Nacionalni Inštitut za javno zdravje, Ljubljana

<sup>2</sup> Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

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

**Ključne besede:**  
onesnaženost zunanjega zraka; bolezn dihal; bolezn 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 (bolezn dihal, srčno-žilne bolezn, nevrološke bolezn 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  $\mu m$ , fine delce ( $PM_{2,5}$ ) in ultrafine delce (UFP) ali nanodelce (NP), manjše od 0,1  $\mu m$  (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.

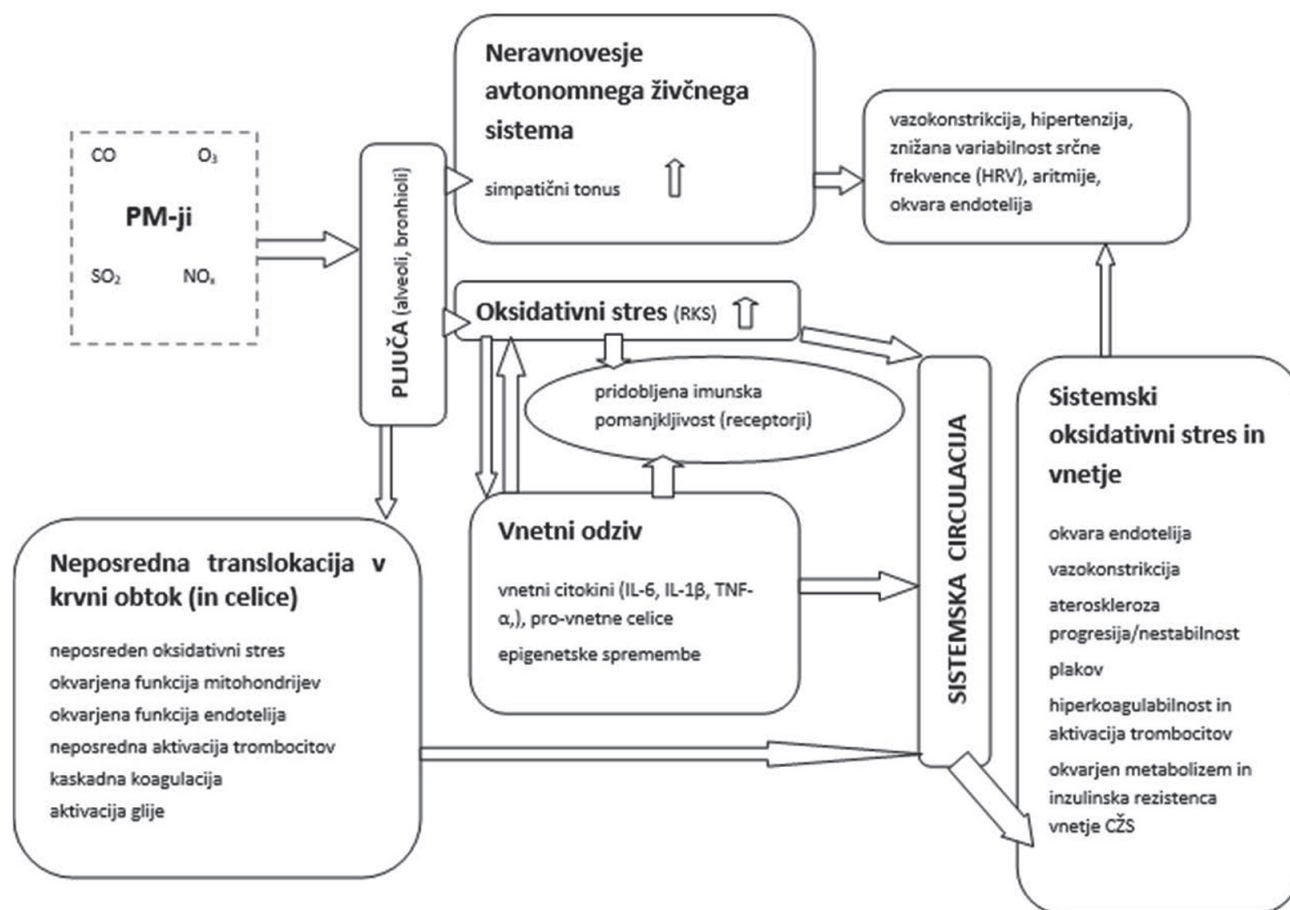
### 2.1. Bolezni dihal

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- $\kappa$ B), se aktivirajo, kar vodi v izdelavo pro-vnetnih citokinov (npr. interleukina-6 (IL-6), faktorja tumorske nekroze-alfa (TNF- $\alpha$ )) 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 O<sub>3</sub>, 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 O<sub>3</sub> in LPS povečata število nevtrofilcev v dihalih, kar nakazuje enako signalno pot. Pokazano je bilo, da nevtrofilci, ki se izločajo v dihalu, po izpostavljenosti O<sub>3</sub> 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- $\alpha$  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<sub>2,5</sub> 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<sub>2,5</sub> (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<sub>2,5</sub>, 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 sekretijskih 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<sub>2,5</sub> 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).

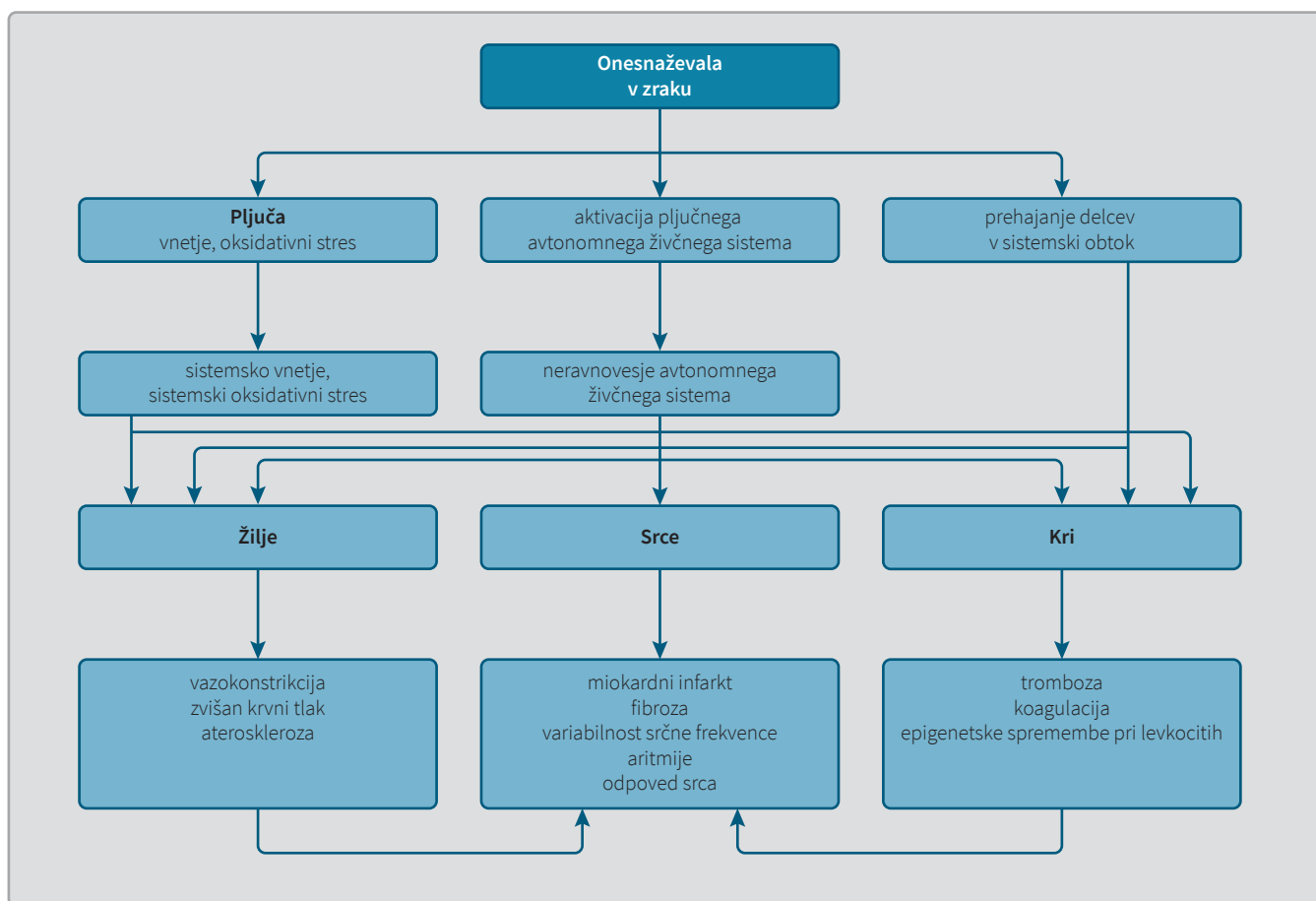
### 3.2.3. Ateroskleroza

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 refleksni nevronske odgovor, 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 povzročata 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 $\beta$  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- $\kappa$ B, kar vodi v lokalno izdelavo provnetnih citokinov (npr. interleukina-6 (IL-6), faktorja tumorske nekroze-alfa (TNF- $\alpha$ )) 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 $\beta$ , 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 peroksidov, 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 epitelja (113-115). PM<sub>2,5</sub> 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 vdihanem zraku. Onesnaževala, ki se vdihajo skozi nos, lahko vstopijo v cilije olfaktornih nevronskega epitelja 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 O<sub>3</sub> 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

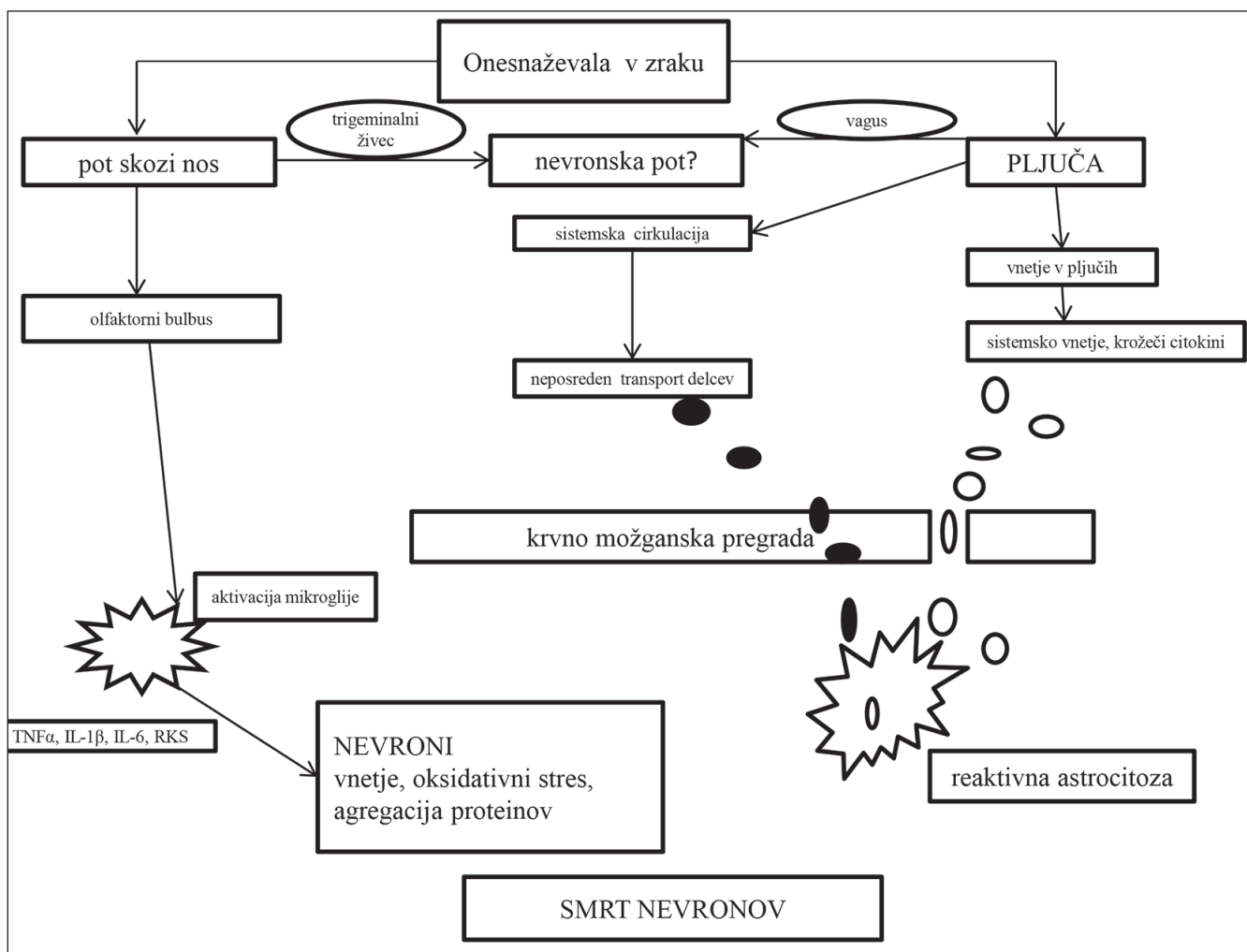
okvaro žilja, ki prav tako prizadene tkiva, ki so odgovorna za inzulinsko odpornost (jetra, maščobno tkivo, mišice, možgani) in/ali sladkorno bolezen tipa 2 (55).

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

Dvig ravni glukoze v krvi v povezavi z izpostavljenostjo PM<sub>2,5</sub> 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<sub>2,5</sub> s spremembami v ravni inzulina receptorja substrata (IRS). Dokazali so, da so posledice sprememb v fosforilaciji IRS pri inzulinski odpornosti okvare signalizacije PI<sub>3</sub>K-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 (PI<sub>3</sub>K) (121). Znižana fosforilacija PI<sub>3</sub>K-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- $\alpha$  – faktor tumorske nekroze alfa; IL-1 $\beta$  – interlevkin 1 beta; IL-6 – interlevkin 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- $\alpha$ , 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<sub>2,5</sub> v sapnik v transgenskem modelu (*c-fms*<sup>YFP</sup>). Ko pa so te miške naredili odporne na inzulin z visokomaščobno dieto, se je posledično po izpostavljenosti PM<sub>2,5</sub> število endo-

telnih adherentnih celic YFP<sup>+</sup> v mezenterični maščobi podvojilo, medtem ko je število monocitov v maščobi naraslo za šestkrat (119). Tako PM<sub>2,5</sub> pospešuje migriranje in adhezijo celic YFP<sup>+</sup> v visceralne maščobne depoje. V naslednji raziskavi (123) so proučevali učinke zgo-dnje (v starosti 3 tedne) izpostavljenosti PM<sub>2,5</sub> na razvoj odpornosti na inzulin pri miškah, ki so jih hranili z normalno in visokomaščobno dieto. Miške na normalni dieti, izpostavljene PM<sub>2,5</sub>, 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- $\alpha$  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).

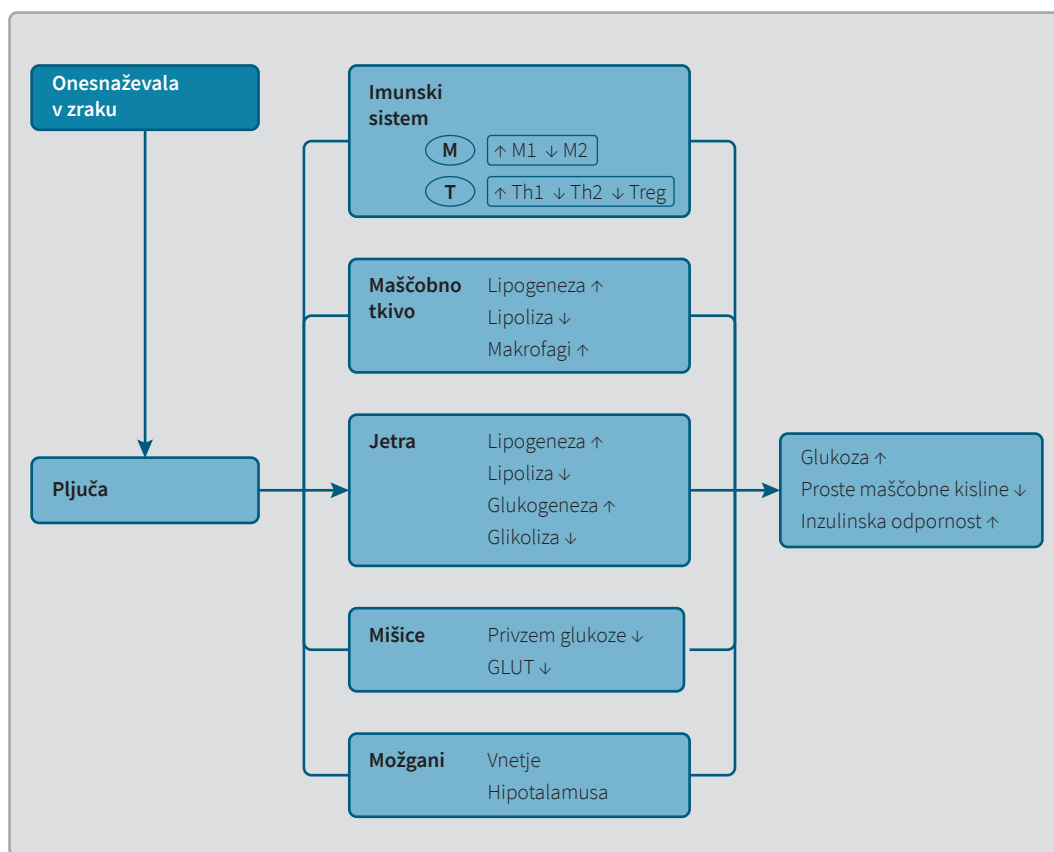
#### 3.4.4. S $PM_{2,5}$ posredovani stres endoplazmatskega retikuluma v pljučih in jetrih

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- $\kappa$ 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  $\beta$ -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<sub>2,5</sub>, tako da so spremembe v rjavem maščevju verjetno posledica zmanjšane metabolizma po izpostavljenosti PM<sub>2,5</sub> (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 O<sub>3</sub>, lahko neposredno aktivirajo TLR (119,129). Čeprav je raven LPS nižja v PM<sub>2,5</sub>, kot v PM<sub>10</sub>, 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- $\kappa$ 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- $\kappa$ B in njegovega aktivatorja I $\kappa$ B kinza- $\beta$  (IKK- $\beta$ ) 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<sub>2,5</sub> in/ali izpostavljenost O<sub>3</sub> 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<sub>2,5</sub> 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 O<sub>3</sub>, so precej nižje

v notranjih prostorih. Tako ravnanje, kot je odpiranje oken samo zunaj obdobja »prometne konice« in zunaj obdobja, ko so koncentracije O<sub>3</sub> 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 O<sub>3</sub> 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 PM<sub>10</sub> 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](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/](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. Kerckhof 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, Cavelar 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- $\beta$ . *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  $\beta$ -42 and  $\alpha$ -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 TiO<sub>2</sub> 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 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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, DeLuca 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.



# Različni patofiziološki učinki onesnaževal v zunanjem zraku na telesna tkiva

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

Simona Perčič,<sup>1</sup> Peter Otorepec,<sup>1</sup> Andreja Kukec<sup>2</sup>

**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.

<sup>1</sup> Centralna enota, Center za zdravstveno ekologijo, Nacionalni Inštitut za javno zdravje, Ljubljana

<sup>2</sup> 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- $\gamma$ 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- $\kappa$ B pri kaskadi vnetnega odziva.   | Za raziskovanje vloge NF- $\kappa$ 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- $\kappa$ B in na IL-6-promoter. Transkritna transkripcija teh celic s 5' regijo promotora gena za IL-6 je potrdila, da je vezava NF- $\kappa$ B nujno potrebna za izdelavo IL-6 mRNK. Odgovor IL-6, inhibiran z deferoksaminom in čistilci prostih radikalov, nakazuje, da je aktivacija NF- $\kappa$ B povezana z reaktivnimi kisikovimi spojinami (RKS), ki se nahajajo tudi v ROFA.  | Aktivacija NF- $\kappa$ 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 <sub>2,5</sub> pri miškah povzroča očitno povečanje ravni transportne mRNK številnih z NF- $\kappa$ B povezanih in/ali uravnanih genov, vključno s faktorjem tumorske nekroze- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) in TNF- $\beta$ , IL-6, interferonom-gama (IF- $\gamma$ ). 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- $\kappa$ B-Luciferaza je izpostavljenost PM <sub>2,5</sub> v necitotoksičnih koncentracijah povzročila povečanje v prepisovalni aktivaciji NF- $\kappa$ B-odvisne genske ekspresije, ki pa je bila inhibirana ob prisotnosti katalaze. Dokazano je bilo trajno povečanje v ravnih znotrajceličnih oksidantov, v epitelinih celicah ob izpostavljenosti PM <sub>2,5</sub> in UFP v črnem ogljiku, pri merjenju s flow-citometrijo. | Raziskava je pokazala, da ob izpostavljenosti PM <sub>2,5</sub> pomembno vlogo igra NF- $\kappa$ B-povezana vnetna in citokinska ekspresija genov in oksidativno odvisna indukcija NF- $\kappa$ B aktivnosti v pljučnih epitelinih celicah. |
| Nemmar A. s sod. [2001]       | Namen raziskave je bil ovrednotiti, do katere ravni in kako hitro UFP tehnicij-99m denaturiranega albumina prehajajo v sistemski krvni obtok po dajanju skozi požiralnik.                | Hrčki so prejeli en odmerek v sapnik 100 $\mu$ g albumina UFP (diameter < 80 nm), označen s tehnicijem – 99m in so bili pokončani po 5, 15, 30 in 60 minutah. Radioaktivnost v krvi so merili kot delež 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 <sup>99m</sup> 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 porasel 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-1β, IL-6 in GM-CSF so bili povišani pri akutni onesnaženosti z PM <sub>10</sub> . | 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 <sub>2</sub> . 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 miškah 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 <sub>3</sub> ), 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 <sub>3</sub> na Toll-like receptorje TLR2 in TLR4 in MyD88. O <sub>3</sub> inducira AHR pri izpostavljenih miškah, vendar pri izpostavljenih miškah TLR2 (-/-) in TLR4 (-/-) in MyD88 (-/-) AHR ni bilo. Bronhoalveolno izpiranje nevrofilcev, povzročeno z O <sub>3</sub> , 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 <sub>3</sub> 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 <sub>3</sub> 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 <sub>3</sub> , 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 <sub>3</sub> 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 <sub>3</sub> . |

| 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 <sup>3</sup> ) 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. »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 <sub>2</sub> ) z intranazalno aplikacijo. Velikost in kemične značilnosti so pomembni za biološki učinek. | Miše samice so izpostavili z vnosom skozi nos nanodelcem TiO <sub>2</sub> vsak drugi dan. Neizpostavljene miške so dali v kontrolno skupino. Zbrali so možgansko tkivo ter ocenili zbiranje in razširitev TiO <sub>2</sub> : 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 <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> , 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- $\alpha$ in IFN- $\gamma$ ter translacijo 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 <sub>10</sub> , PM <sub>2,5</sub> 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 <sub>2,5</sub> 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 <sub>10</sub> . Povečane koncentracije fibrinogena so našli po dolgotrajni izpostavljenosti PM <sub>2,5</sub> pri obeh skupinah podgan. | Izpostavljenost PM <sub>2,5</sub> pospeši inzulinsko odpornost pri podganah z visokomaščobno dieto, a ne pri podganah na normalni dieti. Debeli so tako ob izpostavljenosti PM <sub>2,5</sub> bolj dovzetni za inzulinsko rezistenco.                                  |
| Gackiere F. s sod. [2011]    | Namen raziskave je bil natančno označiti nevronske aktiviranjev CZŠ po intranazalni izpostavljenosti O <sub>3</sub> .   | Uporabili so barvana histološka tkiva za ovrednotenje nevronske aktivacije pri izpostavljenosti O <sub>3</sub> pri podganah. Skupaj z vnetjem v pljučih izpostavljenost O <sub>3</sub> 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 <sub>3</sub> 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- $\kappa$ 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 <sub>2,5</sub> 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 <sub>2,5</sub> za 10 µg/m <sup>3</sup> , 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 <sub>2,5</sub> 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 <sub>2</sub> v tkivnih vzorcih srca. Mitohondrijsko dihanje, aktivnost kompleksa dihalne verige, membranski potencial, vsebnost ATP in stopnjo izdelovala so ocenili v izoliranih mitohondrijih. Tri ure po izpostavljenosti ROFA je bila tkivna poraba O <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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 gliosa 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 <sub>10</sub> samostojno, brez PM <sub>2,5</sub> , povzročijo različne kardiovaskularne odgovore.  | Izvedena je bila randomizirana dvojno slepa raziskava z 32 zdravimi prostovoljci, ki so bili izpostavljeni PM <sub>10</sub> 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 <sub>10</sub> , 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 <sub>10</sub> so bile povezane s takojšnjim dvigom krvnega tlaka in frekvenco srčnega utripa, verjetno z delovanjem na avtonomni živčni sistem. Raziskava potrjuje akutne učinke PM <sub>10</sub> 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, zatonji 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- $\kappa$ 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 <sub>2,5</sub> 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 $\beta$ . Čeprav je kaspaza 1 nujna pri izdelavi IL-1 $\beta$ , 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 dovzetne za oksidativni stres. Opisan je bil nevroski prenos UFP, ki vključuje anterogradno in retrogradno potovanje delcev v aksonih in dendritih, kot tudi perinevralna 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 nevronske celine 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 <sub>2,5</sub> nekaj ur ali tednov lahko izzove akutne usodne in manj usodne srčno-žilne dogodke, dolgotrajna izpostavljenost PM <sub>2,5</sub> 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 <sub>2,5</sub> ima posledično nižjo umrljivost za srčno-žilnimi boleznimi. Številni patofiziološki mehanizmi, ki so trenutno na voljo, potrjujejo te epidemioške 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 mitohondriji. 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 proteine 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 boleznih, 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 gena (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- $\kappa$ B – nuklearni faktor kapaB; AP-1 – transkripcijski dejavnik AP-1; DNA – deoksiribonukleinska kislina; CŽS – centralni živčni sistem; PM<sub>2,5</sub> – delci z aerodinamskim premerom do 2,5  $\mu$ 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).