DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-870-872>

УДК 614.72:616.248

© Хакимова М.Р., Габидинова Г.Ф., 2020

Хакимова М.Р., Габидинова Г.Ф.

Микрочастицы в воздухе промышленных городов как фактор риска бронхиальной астмы

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Бултерова, 49, г. Казань, Россия, 420012

Взвешенные частицы в атмосферном воздухе городов повышают риск развития респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний. При этом данные о роли взвешенных частиц в формировании и осложнении течения бронхиальной астмы (БА) крайне ограничены.

Целью работы явилось обоснование дизайна исследования по изучению влияния мелкодисперсных взвешенных частиц в атмосферном воздухе на развитие Т2-эндотипа БА.

Разработан и реализуется дизайн исследования типа «случай–контроль» с включением пациентов, страдающих Т2-эндотипом БА, и лиц контрольной группы. С целью верификации диагноза БА используются общеклинические методы обследования, специфическое аллергологическое обследование.

Параллельно проводится изучение количественных характеристик и качественного состава взвешенных частиц в атмосферном воздухе с определением массы взвешенных частиц, дисперсности, химического и микробиологического (*muldi-tof* масс-спектрометрия, ПЦР-анализ) состава. В районе проживания пациентов с бронхиальной астмой и лиц контрольной группы будут отбираться пробы атмосферного воздуха при помощи каскадного импактора. Для каждой фракции будут анализироваться: масса взвешенных частиц, дисперсность, химический и микробиологический (*muldi-tof* масс-спектрометрия, ПЦР-анализ) состав.

Исследование позволит оценить риск формирования Т2-эндотипа бронхиальной астмы при различных количественных и качественных характеристиках взвешенных микрочастиц в атмосферном воздухе.

Ключевые слова: бронхиальная астма; взвешенные частицы; атмосферный воздух

Для цитирования: Хакимова М.Р., Габидинова Г.Ф. Микрочастицы в воздухе промышленных городов как фактор риска бронхиальной астмы. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(11): 870–872. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-870-872>

Для корреспонденции: Хакимова Миляуша Рашитовна, ординатор каф. клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет». E-mail: mileushe7@gmail.com

Финансирование. Исследование выполняется при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-05-50094.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 19.10.2020 / **Дата принятия к печати:** 07.09.2020 / **Дата публикации:** 03.12.2020

Milyausha R. Khakimova, Gulnaz F. Gabidinova

Microparticles in the air of industrial cities as a risk factor of bronchial asthma

Kazan state medical university, 49, Butlerova str., Kazan, Russia, 420012

Introduction. Suspended particles in ambient air of cities increase the risk of developing respiratory and cardiovascular diseases. At the same time, data on the role of suspended particles in the formation and complication of the course of bronchial asthma (BA) are extremely limited.

The aim of study was to substantiate the design of a study to study the effect of fine suspended particles in atmospheric air on the development of the T2 endotype of BA.

The design of a "case–control" study was developed and implemented, including patients with the T2-endotype of BA and persons in the control group. In order to verify the diagnosis of BA, General clinical methods of examination and specific allergological examination are used.

In parallel, the quantitative characteristics and qualitative composition of suspended particles in atmospheric air are studied with the determination of the mass of suspended particles, dispersion, chemical and microbiological (*muldi-tof* mass spectrometry, PCR analysis) composition. Atmospheric air samples will be collected using a cascade impactor in the area where patients with bronchial asthma and control groups live. For each fraction, the following will be analyzed: suspended particle mass, dispersion, chemical and microbiological (*muldi-tof* mass spectrometry, PCR analysis) composition.

Conclusions. *The study will assess the risk of T2-endotype formation of bronchial asthma with various quantitative and qualitative characteristics of suspended microparticles in the atmospheric air.*

Keywords: bronchial asthma; suspended particles; atmospheric air

For citation: Khakimova M.R., Gabidinova G.F. Microparticles in the air of industrial cities as a risk factor of bronchial asthma. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(11): 870–872. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-870-872>

For correspondence: Milyausha R. Khakimova, resident of the Department of clinical immunology with allergology, Kazan State Medical University. E-mail: mileushe7@gmail.com

Information about author: Khakimova M.R. <https://orcid.org/0000-0002-3533-2596>

Funding. The research is carried out with the financial support of the RFFI as part of the research project No. 19-05-50094.

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

Received: 19.10.2020 / **Accepted:** 07.09.2020 / **Published:** 03.12.2020

В соответствии с данными проекта «Глобальное бремя болезней» [1], взвешенные частицы в атмосферном воздухе городов повышают риск развития таких заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких (атрибутивный риск 31%), инфекции нижних дыхательных путей (атрибутивный риск 42%), рака трахеи, бронхов и легких

(атрибутивный риск 19%), а также инфаркта миокарда и инсультов (атрибутивные риски 19% и 12% соответственно). При этом данные о роли взвешенных частиц в формировании и осложнении течения бронхиальной астмы (БА) крайне ограничены. В последние годы появились отдельные сведения о роли поллютантов в формировании Т2-эндотипа бронхиальной астмы, характеризующегося высокой распространенностью и тяжелым течением. Изучение роли микрочастиц в развитии эозинофильного воспаления является важной фундаментальной задачей, решение которой позволит выявить приоритетные загрязнители и сформулировать управленческие решения по контролю состояния окружающей среды, выявить наиболее значимые биомаркеры экологически обусловленных форм БА и разработать подходы к персонализированной терапии и вторичной профилактике осложнений БА.

Загрязнение атмосферного воздуха взвешенными частицами представляет серьезную мировую проблему. К показателям, которые используются для характеристики PM , относятся массовая концентрация частиц диаметром менее 10 мкм (PM_{10}) и частиц диаметром менее 2,5 мкм ($PM_{2,5}$). В $PM_{2,5}$, которые часто называют мелкодисперсными взвешенными частицами, также входят ультрамелкодисперсные частицы диаметром менее 0,1 мкм. PM диаметром от 0,1 мкм до 1 мкм могут находиться в атмосферном воздухе в течение многих дней и недель и, соответственно, подвергаться трансграничному переносу по воздуху на большие расстояния. Доказана способность PM_{10} проникать через слизистые бронхиального дерева и накапливаться в тканях легких; более мелкие частицы $PM_{2,5}$ достигают бронхиол и альвеол, а наиболее мелкие наночастицы диаметром менее 0,1 мкм, возможно, проникают в кровотоки [2].

По различным данным в мире БА страдают до 300 млн человек [3]. Распространенность БА в России, согласно результатам эпидемиологических исследований, составляет 5–7%: среди взрослых — 6–6,9%, среди детей и подростков — 8–10% [4].

В зависимости от иммунологической характеристики воспаления в бронхах различают Т2-эндотип и не-Т2-эндотип БА. Большая часть пациентов (более 50%), включая пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, относится к Т2-эндотипу, который обусловлен доминированием $Th2$ -лимфоцитарного ответа (аллергическая БА) и/или высокой активностью врожденных лимфоидных клеток 2-го типа — $ILC2$ -клеток, что приводит к развитию эозинофильного воспаления в слизистой и клиническим проявлениям как аллергической эозинофильной бронхиальной астмы, так и неаллергической БА [5].

Бронхиальная астма считается экологически зависимым заболеванием, чувствительным маркером загрязнения окружающей среды, в особенности атмосферного воздуха. Однако вопрос о связи между БА и отдельными компонентами в составе загрязняющих веществ атмосферного воздуха остается открытым. Между тем, есть все основания рассматривать PM в качестве важного триггерного фактора для развития и поддержания воспаления при бронхиальной астме.

Цель работы: обоснование дизайна исследования по изучению влияния мелкодисперсных взвешенных частиц в атмосферном воздухе на формирование, течение и патофизиологические механизмы развития атопического и не- IgE -опосредованного эозинофильного вариантов Т2-эндотипа БА.

Проведен анализ динамики загрязнения атмосферного воздуха г. Казани взвешенными веществами. Были проанализированы данные о содержании взвешенных веществ в атмосферном воздухе г. Казани за период 2015–2019 гг. по результатам протоколов исследований, выполненных ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)», а также наблюдения Управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды Республики Татарстан (РТ).

Анализ среднегодовых концентраций взвешенных частиц в атмосферном воздухе г. Казани за анализируемый период показал наличие превышения содержания $PM_{2,5}$ и PM_{10} , преимущественно в мониторинговых точках, расположенных в непосредственной близости с автомагистралями с интенсивным движением транспорта; наиболее часто отмечается превышение среднегодовой ПДК по содержанию взвешенных частиц PM_{10} . Удельный вес нестандартных проб, превышающих ПДК_{мр} по содержанию $PM_{2,5}$, составил от 0,14 до 0,84%, по содержанию PM_{10} — от 0,89 до 1%. Следует отметить, что с каждым годом наблюдается тенденция к росту удельного веса нестандартных проб по содержанию $PM_{2,5}$ и PM_{10} .

Проводимые исследования не учитывают характеристику дисперсности и качественного состава аэрозолей взвешенных частиц в атмосферном воздухе. Кроме того, мониторинг осуществляется без привязки к месту проживания больных, в том числе больных с БА.

С учетом вышеизложенного был разработан дизайн исследования типа «случай–контроль» по изучению влияния мелкодисперсных взвешенных частиц в атмосферном воздухе на формирование, течение и патофизиологические механизмы развития атопического и не- IgE опосредованного эозинофильного вариантов Т2-эндотипа БА. В качестве «случаев» отбираются пациенты с Т2-эндотипом бронхиальной астмы, обратившиеся не позднее года от начала заболевания за медицинской помощью; возраст пациентов — от 14 до 60 лет. К каждому «случаю» подбирается «контроль» того же пола и возрастной группы (в интервале 5 лет) из числа пациентов, не страдающих бронхиальной астмой, не имеющих хронических заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной системы и аллергических заболеваний. Проводится анкетирование для изучения социально-демографических характеристик, факторов образа жизни, в том числе курение и употребление алкоголя, состояния здоровья и наследственной предрасположенности, условий труда. Планируемый объем выборки составляет до 100 «случаев» и 100 лиц из контрольной группы. С целью верификации диагноза БА используются общеклинические методы обследования, включенные в стандарты диагностики заболевания: анализ данных анамнеза, данные физикальных методов обследования, лабораторных исследований (общий анализ крови с подсчетом лейкоформулы и абсолютного количества эозинофилов, общий анализ мочи), а также инструментальных методов: исследование функции внешнего дыхания с проведением теста с бронхолитиком. С целью выявления фенотипа атопической бронхиальной астмы проводится специфическое аллергологическое обследование, включающее анализ данных аллергологического анамнеза, постановку скарификационных кожных тестов с неинфекционными аллергенами, а также исследование уровня IgE специфических к соответствующим аллергенам. Для подтверждения Т2 эндотипа БА у наблюдаемых пациентов проводится исследование потенциальных биомаркеров, свидетельствующее

щих о наличии эозинофильного воспаления: количество эозинофилов периферической крови, количество эозинофилов в индуцированной мокроте, уровень периостина, а также уровень цитокинов *TSLP*, *IL25*, *IL33*, *IL4*, *IL13*, *IL5* в периферической крови.

В районе проживания пациентов с бронхиальной астмой и лиц контрольной группы будут отбираться пробы атмосферного воздуха для выявления различий между группами и анализа влияния микрочастиц на формирование и развитие Т2-эндотипа бронхиальной астмы. При помощи каскадного импактора *MOUDI*®, *TSI* (сепарация микрочастиц в диапазоне от 10 мкм до 10 нм) будут отбираться отдельные размерные фракции микрочастиц. Для каждой фракции будут анализироваться: масса взвешенных частиц, дисперсность, химический и микробиологический (*muldi-tof* масс-спектрометрия, ПЦР-анализ) состав. На основе данных по дисперсности и концентрациям будет проведено математическое моделирование поведения взвешенных частиц в дыхательных путях.

Статистический анализ будет проводиться на основе метода смешанных моделей с применением пакета *R*. В качестве исходов будут изучаться как наличие БА, так и показатели течения БА. Будет анализироваться влияние

таких параметров экспозиции как массовая концентрация различных фракций микрочастиц, величина депонированной фракции, концентрация отдельных химических элементов (органический и элементный углерод, металлы), концентрация микроорганизмов и наличие/отсутствие отдельных их типов.

Исследование позволит оценить риск формирования Т2-эндотипа бронхиальной астмы при различных количественных и качественных характеристиках взвешенных микрочастиц в атмосферном воздухе. Будут уточнены патогенетические механизмы, лежащие в основе воздействия микрочастиц на состояние дыхательной системы; в частности, будут изучены особенности воспаления и аллергических реакций в ответ на воздействие микрочастиц различного состава и концентрации. Изучение влияния факторов окружающей среды на формирование воспаления при атопической и эозинофильной бронхиальной астме позволит выявить наиболее значимые биомаркеры, на основе которых появится возможность верифицировать определенный фенотип заболевания у конкретного пациента и выбрать персонализированные терапевтические и профилактические подходы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Institute for Health Metrics and Evaluation: сайт. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (дата обращения 31.08.2020).
2. Shima M. Health Effects of Air Pollution: A Historical Review and Present Status. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2017; 72(3): 159–65. <https://doi.org/10.1265/jjh.72.159>
3. *Global Initiative for Asthma*. GINA 2019. <https://ginasthma.org>
4. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018; 28(3): 341–58. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>
5. Ильина Н.И., Ненашева Н.М., Авдеев С.Н. и др. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. *Российский аллергологический журнал*. 2017; 14 (3): 5–18. <https://doi.org/10.36691/RJA308>

REFERENCES

1. Institute for Health Metrics and Evaluation. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare> (Accessed 31.08.2020).
2. Shima M. Health Effects of Air Pollution: A Historical Review and Present Status. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2017; 72(3): 159–65. <https://doi.org/10.1265/jjh.72.159>
3. *Global Initiative for Asthma*. GINA 2019. <https://ginasthma.org>
4. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2018; 28(3): 341–58. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358> (in Russian).
5. Ilyina N.I., Nenasheva N.M., Avdeev S.N., et al. Algorithm of biophenotyping and choice of medication for targeted therapy of severe uncontrolled asthma with eosinophilic type of airways inflammation. *Rossiiskij allergologicheskij zhurnal*. 2017; 14 (3): 5–18. <https://doi.org/10.36691/RJA308> (in Russian).