

Риски здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами

Лилия Минвагизовна Фатхутдинова^{1*}, Елена Анатольевна Тафеева¹,
Гюзель Абдулхалимовна Тимербулатова^{1,2}, Рамиль Равилевич Залялов^{1,3}

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан
(Татарстан), г. Казань, Россия;

³Республиканский медицинский информационно-аналитический
центр, г. Казань, Россия

Реферат

В обзоре представлены результаты исследований о влиянии загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами на здоровье населения, полученные в ходе крупных когортных эпидемиологических исследований, а также при проведении метаанализов объединённых выборок. Кроме того, обобщены современные сведения о предполагаемых механизмах патологического действия взвешенных частиц и данные о существующих системах мониторинга. При подготовке обзора был использован метод поиска литературы по базам данных Scopus, PubMed, Российского индекса научного цитирования за период 1990–2021 гг. Результаты эпидемиологических исследований, проведённых в разных странах мира, свидетельствуют о том, что взвешенные частицы в атмосферном воздухе представляют серьёзную угрозу здоровью. В научных публикациях по оценке воздействия взвешенных частиц на здоровье показан широкий спектр неблагоприятных эффектов — от увеличения частоты заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, включая обострения бронхиальной астмы, пневмонии, хроническую обструктивную болезнь лёгких, до высокой частоты коронарных нарушений, инсультов, сахарного диабета 2-го типа и увеличения общей смертности от естественных причин, в первую очередь смертности от болезней органов дыхания, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, рака лёгких. Эффекты кратковременного воздействия описаны подробнее, тогда как последствия длительного воздействия взвешенных частиц остаются недостаточно изученными. К потенциальным патогенетическим механизмам воздействия взвешенных частиц относят окислительный стресс, воспалительные реакции, нарушения вегетативной регуляции и сердечного ритма, прохождение частиц через альвеолярный барьер в сосудистое русло с повреждением эндотелия и тромбообразованием, генотоксичность. Содержание взвешенных частиц в атмосферном воздухе — управляемый фактор риска, и снижение уровней загрязнения будет иметь существенное воздействие на показатели общественного здоровья.

Ключевые слова: атмосферный воздух, общественное здоровье, взвешенные частицы, PM_{2,5}, PM₁₀, заболеваемость, смертность, риски для здоровья.

Для цитирования: Фатхутдинова Л.М., Тафеева Е.А., Тимербулатова Г.А., Залялов Р.Р. Риски здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 862–876. DOI: 10.17816/KMJ2021-862.

Health risks of air pollution with fine particulate matter

L.M. Fatkhutdinova¹, E.A. Tafeeva¹, G.A. Timerbulatova^{1,2}, R.R. Zalyalov^{1,3}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan (Tatarstan), Kazan, Russia;

³Republican Medical Center for Information and Analysis, Kazan, Russia

Abstract

The review presents up-to-date information on the health effects of ambient fine particulate matter, obtained in large cohort epidemiological studies, as well as in meta-analysis of pooled data. In addition, it summarizes the current data on the potential pathological mechanisms and existing monitoring systems. The literature search used the Scopus, PubMed, Russian Science Citation Index databases for 1990–2020. The results of epidemiological studies carried out in different countries indicate that fine particles in ambient air pose a serious threat to health. Scientific publications assessing the health impact of particulate matter show a wide range of adverse effects — from the increasing incidence of upper and lower respiratory tract diseases, including exacerbations of bronchial asthma, pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, to a high incidence of myocardial infarction, strokes, diabetes mellitus type 2, as well as an increase in overall mortality from natural causes, mainly mortality from respiratory diseases, cardiovascular and cerebrovascular diseases, lung cancer. The effects of short-term exposures are described in more detail, while the effects of long-term exposure to fine particles are not well understood. Potential mechanisms of the harmful effects of fine particulate matter include oxidative stress, inflammatory reactions, disorders of autonomic regulation and heart rhythm, fine particles translocation through the alveolar barrier into the vascular bed with endothelial damage and thrombus formation, and genotoxicity. Ambient fine particulate matter is a manageable risk factor, and reductions in air pollution will have a significant impact on public health outcomes.

Keywords: ambient air, public health, particulate matter, PM_{2.5}, PM₁₀, morbidity, mortality, health risks.

For citation: Fatkhutdinova L.M., Tafееva E.A., Timerbulatova G.A., Zalyalov R.R. Health risks of air pollution with fine particulate matter. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 862–876. DOI: 10.17816/KMJ2021-862.

Введение. Загрязнение атмосферного воздуха взвешенными частицами представляет собой серьёзную мировую проблему. Взвешенные частицы (PM — от англ. particulate matter) определяются как «широко распространённый загрязнитель атмосферного воздуха, включающий смесь твёрдых и жидких частиц, находящихся в воздухе во взвешенном состоянии» [1], «сложная смесь чрезвычайно мелких частиц и капель жидкости, состоящая из кислот, органических химикатов, металлов и частиц почвы или пыли» [2]. Частицы могут либо непосредственно выбрасываться в атмосферный воздух (первичные частицы), либо образовываться в атмосфере из газообразных прекурсоров (вторичные частицы).

Наиболее распространёнными химическими компонентами PM бывают сульфаты, нитраты, ионы аммония, другие неорганические ионы, такие как ионы натрия, калия, кальция, магния и хлорид-ионы, органический и элементный углерод, минеральные частицы, в том числе содержащие соединения кремния, связанная частицами вода, металлы (в том числе железо, медь, цинк, марганец, кадмий, никель, титан, ванадий) и полициклические ароматические углеводороды [1]. В составе PM также встречаются биологические компоненты, такие как аллергены и микроорганизмы [1].

К показателям, которые обычно используются для характеристики содержания PM в воздухе и имеют значение для здоровья, относятся массовые концентрации всех витающих в воздухе частиц, а также массовые концентрации

частиц диаметром менее 10 мкм (PM₁₀) и частиц диаметром менее 2,5 мкм (PM_{2,5}). Соотношение количества или массы частиц различных размеров в воздухе определяется сложным комплексом факторов и может варьировать в очень широких пределах; единого коэффициента пересчёта между содержанием PM_{2,5} и PM₁₀ (как и других размерных фракций аэрозоля) не существует. По данным Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения, в отдельных европейских городских поселениях масса PM_{2,5} составляет 50–70% массы PM₁₀, витающих в воздухе [1]. В составе фракции PM_{2,5} выделяют также ультрамелкодисперсные частицы диаметром менее 0,1 мкм [3].

PM — это смесь, физические и химические характеристики которой зависят от местонахождения, метеорологических параметров и многих других факторов. В состав этой смеси входят компоненты, существенно отличающиеся друг от друга по механизмам действия. По данным отдельных авторов, на примере некоторых европейских стран, в общей фракции PM преобладает вторичный неорганический аэрозоль (ионы аммония, нитраты и сульфаты) [4], составляющий 46±13% для PM₁₀ и 56±6% для PM_{2,5}. В органической фракции аэрозоля взвешенных веществ в летний период преобладает мелкодисперсный вторичный органический аэрозоль из биогенных предшественников (например, биогенных терпенов), большой вклад вносит также органический углерод [4]. Зимой вторичный органический аэрозоль образуется

в результате окисления газообразных предшественников антропогенного происхождения, главным образом продуктов сжигания органического топлива [4].

По данным другого исследования, к наиболее распространённым химическим компонентам PM_{2,5} относятся семь компонентов, в целом составляющих не менее 79–85% массы PM_{2,5}: ионы аммония, элементный и органический углерод, нитраты, кремний, натрий и сульфаты [5]. Выявлены сильные сезонные и географические колебания химического состава PM_{2,5}.

Основные источники PM [1] — двигатели внутреннего сгорания (как дизельные, так и бензиновые), сжигаемые твёрдые виды топлива (уголь, бурый уголь, тяжёлая нефть и биомасса), деятельность промышленных предприятий (строительство, добыча полезных ископаемых, производство цемента, керамики и кирпича, плавильное производство и др.), а также эрозия дорожного покрытия вследствие движения автотранспорта и истирание тормозных колодок и шин. Основным источником ионов аммония — сельское хозяйство.

Изучение источников PM_{2,5} в городских и сельских районах Среднего Запада (США) показало, что для каждого отдельного участка было выявлено от семи до девяти возможных факторов загрязнения: вторичные сульфаты (на долю которых приходилось 29–30% PM_{2,5}), вторичные нитраты (17–24%), продукты сжигания биомассы (9–21%), бензина (6–16%) и дизельного топлива (3–9%), пыль (6–11%), промышленные выбросы (0,4–5%), реагенты для противогололёдной обработки дорожных покрытий (2–6%). В городских условиях вклад бензиновых двигателей в загрязнение воздуха PM_{2,5} был в 1,14 раза, а дизельных двигателей — в 2,3 раза больше, чем в сельской местности [6].

Важную роль антропогенных источников взвешенных веществ в атмосферном воздухе подтвердили данные по определению загрязнения воздуха в 50 крупных городах мира во время карантинных мер, введённых в 2020 г. в связи с новой коронавирусной инфекцией: в частности, в трёх наиболее загрязнённых столицах — Дакка, Кампала и Дели — в период локдауна концентрации PM_{2,5} снизились на 14, 35 и 40% соответственно [7].

Результаты эпидемиологических исследований, проведённых в разных странах мира, свидетельствуют о том, что взвешенные вещества представляют собой серьёзную угрозу здоровью. В научных публикациях по оценке воздействия взвешенных веществ на здоровье

показан широкий спектр неблагоприятных эффектов — от увеличения частоты заболеваний верхних и нижних дыхательных путей [8], включая обострения бронхиальной астмы [9], пневмонии [8], хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ) [10], до высокой частоты коронарных нарушений (инфарктов миокарда, острых и подострых форм ишемической болезни сердца) [11], инсультов [12] и увеличения смертности от болезней органов дыхания, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [13–17], рака лёгких [18]. Эффекты кратковременного воздействия описаны подробнее, тогда как последствия длительного воздействия взвешенных веществ остаются недостаточно изученными.

Важным обстоятельством, которое обуславливает особую актуальность проблемы, является то, что содержание взвешенных веществ в воздухе — управляемый фактор риска, и снижение уровней загрязнения будет иметь существенное воздействие на показатели общественного здоровья.

Цель данной работы — анализ и обобщение сведений о влиянии загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными PM на здоровье населения, полученных в ходе крупных когортных эпидемиологических исследований, а также при проведении метаанализов объединённых выборок. Кроме того, представлены современные сведения о предполагаемых механизмах патологического действия взвешенных веществ и данные о существующих системах мониторинга. При подготовке обзора был использован метод поиска литературы по базам данных Scopus, PubMed, Российского индекса научного цитирования за период 1990–2021 гг.

Взвешенные вещества и смертность населения. Ещё в начале 90-х годов прошлого столетия D.W. Dockery и соавт. [13, 19] в пионерском «Гарвардском исследовании шести городов» показали, что длительное воздействие взвешенных веществ увеличивает общую смертность от естественных причин, а также сердечно-сосудистую смертность и смертность от рака лёгкого. Проспективное наблюдение с участием 8111 человек в возрасте 25–74 лет началось в 1975–1977 гг., включило три контрольные точки (1989–1991 гг. [13], 1998 г. [20], 2009 г. [21]) и стало важнейшей вехой в исследовании проблемы влияния PM на здоровье населения. В том числе было показано, что загрязнение атмосферного воздуха PM — управляемый фактор риска, так как снижение среднегодовых концентраций PM_{2,5} между периодами 1979–1989 и 1990–1998 гг. привело к статистически значи-

тому снижению смертности от всех естественных причин: относительный риск 0,73 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,95] [20].

Исследование глобального бремени болезней, опубликованное в 2015 г., показало, что воздействие PM_{2,5} привело к 4,2 млн смертей и 103,1 млн потерянных лет здоровой жизни (DALY — от англ. Disability Adjusted Life Years) за год во всём мире, что составило 7,6% общего числа смертей и 4,2% DALY [22].

Проблема загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами особенно актуальна для развивающихся азиатских стран. Две самые большие азиатские страны — Индия и Китай — имеют наихудшее качество воздуха в мире [23].

Систематический обзор и метаанализ 59 исследований, посвящённых загрязнению взвешенными веществами 127 крупных городов материкового Китая [24], показал, что при кратковременном увеличении концентрации PM₁₀ на 10 мкг/м³ суточная смертность от всех естественных причин возрастала на 0,36% (95% ДИ 0,26–0,46%), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний — на 0,36% (95% ДИ 0,24–0,49%), смертность от респираторных заболеваний — на 0,42% (95% ДИ 0,28–0,55%). С увеличением концентрации PM_{2,5} на 10 мкг/м³ суточная смертность от всех естественных причин возрастала на 0,4% (95% ДИ 0,35–0,91%), от сердечно-сосудистых заболеваний — на 0,63% (95% ДИ 0,35–0,91%), от респираторных заболеваний — на 0,75% (95% ДИ 0,39–1,11%). При оценке хронического воздействия PM₁₀ было показано, что каждое повышение концентрации PM₁₀ на 10 мкг/м³ приводило к повышению риска смерти на 23–67%.

В масштабном проспективном исследовании ESCAPE (Европейское когортное исследование эффектов, связанных с загрязнением атмосферного воздуха) на основе данных 22 европейских когорт (общая популяция исследования 367 251 участник, средний период наблюдения 13,9 года) [16] для PM_{2,5} был зарегистрирован значительно повышенный коэффициент риска — 1,07 (95% ДИ 1,02–1,13), что означало повышение общей смертности на 7% при повышении среднегодовой концентрации PM_{2,5} на 5 мкг/м³. Коэффициент риска для PM_{2,5} оставался значительно повышенным даже при ограничении анализа только участниками, подвергшимися воздействию взвешенных веществ в концентрациях ниже среднегодовых предельных значений, принятых в Евросоюзе: коэффициент риска 1,06 (95% ДИ 1,00–1,12) при концентрациях PM_{2,5} ниже 25 мкг/м³ и 1,07

(95% ДИ 1,01–1,13) при концентрациях PM_{2,5} ниже 20 мкг/м³.

Эпидемиологические исследования предполагают также связь между смертностью от инсульта и долгосрочным воздействием загрязнения воздуха взвешенными веществами. Метаанализ 20 исследований, из которых 14 были представлены когортными исследованиями, а остальные 6 использовали данные медицинских регистров, с участием более 10 млн человек, показал, что обобщённый коэффициент риска наступления смерти от инсульта составил 1,080 (95% ДИ 0,992–1,177) при увеличении среднегодовой концентрации PM₁₀ на каждые 10 мкг/м³ [12]. В подвыборке, включавшей только Европу и Северную Америку, была показана роль PM_{2,5}: коэффициент риска наступления смерти от инсульта составил 1,125 (95% ДИ 1,007–1,256) при увеличении среднегодовой концентрации PM_{2,5} на каждые 5 мкг/м³ [12].

Сочетанное воздействие высоких температур и загрязнения атмосферного воздуха с учётом последствий аномально жаркой погоды, наблюдавшееся летом 2010 г. в Москве и не имевшее аналогов за всю предыдущую историю метеорологических измерений в городе, стало причиной значительного роста случаев смерти жителей Москвы: относительный прирост смертности от всех естественных причин на каждые 10 мкг/м³ возрастания среднесуточных концентраций общих взвешенных веществ составил 0,47% (95% ДИ 0,31–0,63) [25].

На основании данных Росгидромета о содержании общих РМ в атмосферном воздухе городов России с использованием расчётных коэффициентов для PM₁₀ и PM_{2,5} (на основании принятых авторами исследования допущений о том, что доля фракции PM₁₀ в суммарных РМ составляет приблизительно 55%, а во фракции PM₁₀ около 65% составляют частицы PM_{2,5}) были определены показатели дополнительной смертности населения в 219 российских городах, составившие 67,9 тыс. случаев в год при воздействии PM₁₀ и 88,2 тыс. случаев в год с учётом воздействия PM_{2,5} [26].

Взвешенные вещества и заболевания сердечно-сосудистой системы. За последнее время возросло количество работ по изучению влияния взвешенных веществ на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости. Ещё в 2007 г. в одном из первых проспективных исследований, посвящённых этой проблеме (исследование Инициатива женского здоровья — WHI, от англ. Women's Health Initiative), было показано, что длительное воздействие взвешенных веществ не только увеличивает общую

и сердечно-сосудистую смертность, что уже было продемонстрировано на тот момент «Гарвардским исследованием шести городов» [13, 20], но и повышает риск нефатальных сердечных заболеваний. Увеличение среднегодовой концентрации PM_{2,5} на 10 мкг/м³ было связано с возрастанием риска таких сердечно-сосудистых событий, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и другие цереброваскулярные заболевания, на 24%: отношение рисков 1,24 (95% ДИ 1,09–1,41) [27, 28].

В более позднем проспективном наблюдении 11 европейских когорт из исследования ESCAPE было показано, что при возрастании среднегодовой концентрации PM_{2,5} на 5 мкг/м³ риск возникновения инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии увеличивался на 13% (скорректированный с учётом социально-демографических и поведенческих кофакторов коэффициент риска 1,13; ДИ 95% 0,98–1,3) и на 12% при увеличении среднегодовой концентрации PM₁₀ на 10 мкг/м³ (коэффициент риска 1,12; ДИ 95% 1,01–1,25) [11]. При этом концентрации мелкодисперсных РМ были ниже установленных в Европе нормативов.

Доказано воздействие загрязнённого воздуха на частоту сердечной недостаточности: коэффициент риска, скорректированный с учётом пола, возраста, индекса массы тела и концентрации второго загрязнителя (оксидов азота), был равен 1,15 (95% ДИ 1,02–1,30) [29].

В упомянутом выше метаанализе [12] обобщённый коэффициент риска для новых случаев инсульта составил 1,064 (95% ДИ 1,021–1,109) для увеличения PM_{2,5} на 5 мкг/м³ в подвыборке, включавшей только Европу и Северную Америку. Метаанализ не показал статистически значимую связь длительной экспозиции к PM_{2,5} или PM₁₀ с артериальной гипертензией, однако для кратковременных воздействий обобщённые относительные риски были существенно повышены: для PM_{2,5} относительный риск 1,10 (95% ДИ 1,06–1,13) и для PM₁₀ относительный риск 1,06 (95% ДИ 1,02–1,10) [30]. Стратифицированный анализ показал более сильную взаимосвязь для мужчин, азиатов, североамериканцев и регионов с более высокими уровнями загрязнения воздуха.

Механизмы, посредством которых взвешенные вещества повреждают сердечно-сосудистую систему, до конца не известны. На сегодняшний день предполагают несколько патогенетических процессов, которые могут быть ответственны за связанные с воздействием РМ неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы: окислительный стресс и высвобождение медиаторов

в лёгочной ткани с последующим системным воспалением, нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма, прохождение частиц через альвеолярный барьер в сосудистое русло с повреждением эндотелия, появлением атеросклеротических бляшек и тромбообразованием [31, 32].

В двойных слепых рандомизированных перекрёстных исследованиях, где испытуемые поочередно вдыхали фильтрованный воздух, воздух с содержанием PM_{2,5} в высокой концентрации (150 мкг/м³), воздух, обогащённый озоном, и воздух с содержанием как PM_{2,5}, так и озона, были выявлены подъём диастолического артериального давления и снижение вариабельности сердечного ритма, зависящие от присутствия только PM_{2,5}. Авторы предположили роль такого патогенетического механизма, как рефлекторные (в ответ на раздражение нервных окончаний в эпителии дыхательных путей) изменения вегетативной регуляции [33].

Результаты большого проспективного исследования MESA Air (Мультиэтническое исследование атеросклероза и загрязнения воздуха), проведённого в США, показали, что длительное воздействие даже низких концентраций PM_{2,5} (среднегодовые концентрации ниже 25 мкг/м³) приводило к развитию стойкой эндотелиальной дисфункции: поток-опосредованная дилатация (стресс-тест сосудов) при ультразвуковом исследовании сонных артерий уменьшалась с увеличением среднегодовых концентраций PM_{2,5} [34].

В токсикологических исследованиях с моделированием атеросклероза на ApoE (аполипопротеин E) нокаутных мышях было показано, что 6-месячное воздействие PM_{2,5} в концентрации, соответствовавшей уровню загрязнения 15,2 мкг/м³, усиливало образование атеросклеротических бляшек, изменяло вазомоторный тонус и индуцировало воспаление сосудов [35].

Люди, страдающие ожирением и сахарным диабетом, имели более высокий риск развития неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с воздействием PM_{2,5} [36].

Взвешенные вещества и ХОБЛ, бронхиты, пневмонии, COVID-19. Дыхательные пути подвергаются прямому воздействию внешней среды и более уязвимы для загрязняющих веществ, чем другие системы организма. Эпидемиологические и экспериментальные исследования показывают тесную связь между загрязнением воздуха и респираторными заболеваниями, в том числе ХОБЛ [10, 37].

ХОБЛ — гетерогенное заболевание, характеризующееся стойкими респираторными симптомами и нарушениями функции дыхания. Заболеваемость и смертность от ХОБЛ ежегодно увеличиваются, что приводит к серьёзным экономическим и социальным последствиям. По оценкам исследования глобального бремени болезней, глобальная распространённость ХОБЛ составляет около 174 млн человек [38]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ должна была стать третьей ведущей причиной смерти и пятой ведущей причиной бремени по причине болезни во всём мире в 2020 г. [39].

Метаанализ литературных источников показал, что обобщённые оценки относительных рисков ХОБЛ составили 1,006 (95% ДИ 1,004–1,008) и 1,008 (95% ДИ 1,004–1,011) на каждые 10 мкг/м^3 $\text{PM}_{2,5}$ и PM_{10} соответственно [10]. Роль взвешенных веществ в развитии ХОБЛ была несколько ниже по сравнению с таким загрязнителем, как оксид азота.

Предположительным патогенетическим механизмом развития ХОБЛ при воздействии взвешенных веществ считают развитие оксидативного стресса [40]. Увеличение производства активных форм кислорода напрямую связано с окислением белков, дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) и липидов, что может вызвать прямое повреждение лёгких или различные клеточные реакции за счёт генерации высокореактивных вторичных метаболитических образований [41]. Активные формы кислорода могут изменить ремоделирование внеклеточного матрикса, вызвать апоптоз, нарушить пролиферацию клеток, состояние сурфактанта и антипротеиназной защиты, препятствовать восстановлению альвеол и механизмам иммунной защиты в лёгких. Активные формы кислорода также усиливают воспаление, способны привести к повреждению ДНК [42–44].

Для обеих фракций взвешенных веществ — $\text{PM}_{2,5}$ и PM_{10} — в когортном исследовании (47 357 участников, средний период наблюдения 5,7 года) не была доказана связь длительных экспозиций с возникновением новых случаев хронических бронхитов [45]. Распространённость хронических бронхитов была выше в присутствии PM_{10} , а для некурящих — в присутствии $\text{PM}_{2,5}$. Кратковременные экспозиции взвешенных веществ (PM_{10} и $\text{PM}_{2,5}$) могут повышать частоту госпитализаций по поводу пневмоний, в первую очередь среди детей: обобщённые мета-относительные риски 1,02 (95% ДИ 1,01–1,02) и 1,02 (95% ДИ 1,01–1,03) соответственно [46].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции была выдвинута гипотеза о том, что загрязнение воздуха в результате сочетания таких факторов, как местный климат, уровень индустриализации, а также региональная топография, может способствовать переносу вируса SARS-CoV-2 и ухудшать течение новой коронавирусной инфекции. В частности, исследование, проведённое в Милане в начальный период пандемии, выявило корреляционную зависимость между среднесуточными приземными концентрациями взвешенных веществ и количеством новых случаев COVID-19 [47]. В течение исследуемого периода с 1 января по 30 апреля 2020 г. для столичного региона Милана регистрировались очень высокие значения среднесуточных концентраций $\text{PM}_{2,5}$ ($87,1 \pm 39,6 \text{ мкг/м}^3$) и PM_{10} ($35,9 \pm 18,5 \text{ мкг/м}^3$), превышающие нормативные уровни в 25 и 40 мкг/м^3 соответственно. Временная динамика среднесуточных концентраций $\text{PM}_{2,5}$ и PM_{10} , а также максимальных суточных концентраций PM_{10} коррелировала с ежедневным числом новых подтверждённых случаев COVID-19.

По данным других исследователей, связь между длительным воздействием $\text{PM}_{2,5}$ по месту проживания и госпитализацией по поводу COVID-19 зависела от наличия ранее существовавшей астмы или ХОБЛ [48]. У пациентов с COVID-19, страдающих астмой или ХОБЛ, шансы госпитализации увеличивались на 62% и выше с увеличением 10-летнего среднего $\text{PM}_{2,5}$ на 1 мкг/м^3 (отношение шансов 1,62; 95% ДИ 1,00–2,64) и на 65% при увеличении максимальных уровней $\text{PM}_{2,5}$ за 10 лет на 1 мкг/м^3 (отношение шансов 1,65; 95% ДИ 1,16–2,35). Среди пациентов с COVID-19, но без астмы или ХОБЛ, воздействие $\text{PM}_{2,5}$ не было связано с более частыми госпитализациями.

В китайском исследовании после поправки на мобильность людей и социально-экономические факторы количество случаев COVID-19 увеличивалось на 32,3% (95% ДИ 22,5–42,4%) и 14,2% (95% ДИ 7,9–20,5%) при увеличении среднегодовых концентраций $\text{PM}_{2,5}$ и PM_{10} на каждые 10 мкг/м^3 соответственно; однако при стратификации данных по размеру популяции ассоциация стала статистически незначимой [49]. Высказано предположение, что $\text{PM}_{2,5}$ могут переносить на своей поверхности вирус SARS-CoV-2 [50].

Авторы обзора, посвящённого проблеме загрязнения атмосферного воздуха и COVID-19 [51], отмечают такие проблемы опубликованных по этой теме исследований, как применение разных методов исследования, неполный учёт

потенциальных кофакторов, заниженные официальные данные по заболеваемости и, в меньшей степени, смертности, не отражающие в полной мере реальную ситуацию. Отмечено, что необходимы дополнительные исследования для усиления научных доказательств роли PM_{2,5} и PM₁₀ (а также NO₂) в распространении COVID-19 и обусловленной им летальности.

Взвешенные вещества и бронхиальная астма и аллергии. Бронхиальная астма — серьёзное хроническое заболевание детей и взрослых во всём мире, и его распространённость за последние несколько десятилетий растёт [52]. Это заболевание — одна из важных причин временной нетрудоспособности, госпитализации и посещения отделений неотложной помощи.

В настоящее время бронхиальную астму рассматривают как «гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Она определяется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых изменяется со временем, а также вариабельного ограничения скорости воздушного потока на выдохе» [53, с. 20]. Бронхиальная астма представляет собой заболевание, в основе развития которого лежат различные процессы. Известные варианты сочетания демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик часто называют «фенотипами бронхиальной астмы» [53, с. 20].

В ряде работ было показано, что загрязнение атмосферного воздуха взвешенными веществами повышает риск обострений бронхиальной астмы и частоту госпитализаций [54–56], ухудшает качество жизни больных астмой [57].

Метаанализ 41 исследования показал, что загрязнение воздуха за счёт транспорта увеличивает риск астмы у детей 0–18 лет на 3% при увеличении концентраций PM_{2,5} на каждые 1 мкг/м³ (обобщённое отношение шансов 1,03; 95% ДИ 1,01–1,05) и на 5% на каждые 2 мкг/м³ PM₁₀ (обобщённое отношение шансов 1,05; 95% ДИ 1,02–1,08) [58]. Более поздний метаанализ 13 исследований показал, что загрязнение воздуха PM_{2,5} за счёт транспорта увеличивает риск астмы у детей 0–18 лет (обобщённое отношение шансов 1,07; 95% ДИ 1,00–1,13) [59]. В метаанализе 4 когортных исследований повышение концентрации PM_{2,5} на 10 мкг/м³ повышало риск бронхиальной астмы у детей на 34% (отношение шансов 1,34; 95% ДИ 0,96–1,86) [60]. Есть эпидемиологические под-

тверждения снижения частоты новых случаев бронхиальной астмы среди детей при уменьшении загрязнения окружающей среды взвешенными веществами [61].

Однако вопрос об этиологической роли взвешенных веществ в атмосферном воздухе при возникновении новых случаев бронхиальной астмы взрослых до сих пор остаётся открытым; исследований пока недостаточно, а существующие данные противоречивы.

Самое раннее выявленное исследование, сообщающее о связи между длительным воздействием загрязнения воздуха и заболеваемостью бронхиальной астмой, изучало когорту некурящих адвентистов седьмого дня в Калифорнии (США) — исследование ANSMOG (Здоровье адвентистов и смог) [62]. Испытуемые были набраны в 1977 г., в возрасте 25–87 лет, с повторными исследованиями в 1987 и 1992 г. В моделях учитывали такие кофакторы, как пол, возраст, образование, курение, газообразные поллютанты (озон, сернистый газ). Не было обнаружено связи между новыми случаями бронхиальной астмы и присутствием в атмосферном воздухе PM₁₀.

Швейцарское когортное исследование SAPALDIA (Исследование загрязнения воздуха и болезней лёгких у взрослых) с 11-летним периодом наблюдения установило, что среди некурящих людей заболеваемость бронхиальной астмой была связана с увеличением концентраций PM₁₀ (отношение рисков 1,30; 95% ДИ 1,05–1,61) на 1 мкг/м³ PM₁₀, причём эта зависимость не менялась при учёте различий в образовании и производственных экспозициях, пассивного курения, наличия у родителей астмы или аллергии, наличия других загрязнителей, близости к дорогам с интенсивным движением, функционального состояния лёгких [63].

При метаанализе заболеваемости бронхиальной астмой среди взрослого населения в 6 проспективных когортах, наблюдавшихся в рамках исследования ESCAPE в течение 10 лет в 8 европейских странах (17 909 участников), была установлена положительная, но статистически незначимая связь новых случаев бронхиальной астмы со среднегодовыми концентрациями PM₁₀ и PM_{2,5} (отношение шансов 1,04; 95% ДИ 0,88–1,23) на 10 мкг/м³ для PM₁₀ и на 5 мкг/м³ для PM_{2,5}. В модели включали такие кофакторы, как пол, возраст, образование, индекс массы тела, курение, особенности клинической картины [64].

Аналогичные результаты были получены и в когорте женщин, проживавших в США

(период наблюдения 2008–2012 гг.): при увеличении концентрации PM_{2,5} на 3,6 мкг/м³ (межквартильный диапазон), скорректированное (кофаундеры: возраст, образование, индекс массы тела, потребление пищевых волокон, курение, профессиональные вредности) отношение шансов составило 1,20 (95% ДИ 0,99–1,46) для новых случаев бронхиальной астмы [42]. В старших возрастных группах связь между многолетним воздействием РМ и новыми случаями бронхиальной астмы была статистически достоверна.

В наблюдении, охватившем в период с 2007 по 2014 г. 117 регионов Канады, было показано, что 2-летнее увеличение PM_{2,5} на 10 мкг/м³ было связано с повышенным риском бронхиальной астмы на 2,24% (95% ДИ 0,93–5,38%) у людей старше 44 лет. Помимо концентраций PM_{2,5}, модели включали такие переменные, как пол, возраст, географические широту и долготу, долю «чистой» энергии, объём продаж топлива [65].

В исследовании, проведённом в Корее среди пожилых людей (старше 65 лет), увеличение среднегодовой концентрации PM_{2,5} на 10 мкг/м³ за 3-летний период привело к росту заболеваемости бронхиальной астмы на 9% (коэффициент риска 1,09; 95% ДИ 1,04–1,14). Статистические модели включали переменные возраста, пола, характеристик района проживания, дохода домохозяйства [66].

Степень тяжести бронхиальной астмы варьирует между пациентами. Фенотипическая гетерогенность этого заболевания была исследована путём кластерного анализа большого количества подробно охарактеризованных пациентов, что позволило сгруппировать их в 4–5 фенотипических кластеров с учётом возраста, пола, функции лёгких, обращаемости за медицинской помощью, индекса массы тела [67, 68].

Выявление гетерогенной структуры бронхиальной астмы поставило вопрос о том, может ли эта неоднородность быть обусловлена определёнными клеточными и молекулярными механизмами. Как следствие, было высказано предположение, что эндотипы бронхиальной астмы (под эндотипом понимают «подтип заболевания, который определяется отдельным функциональным или патологическим биологическим механизмом» [69]) лучше объясняют её особенности по сравнению с фенотипами.

Термин «эндотип» был предложен в 2008 г. как концептуальная основа новых представлений о молекулярной гетерогенности бронхиальной астмы [69], и в настоящее время описан T2-эндотип бронхиальной астмы, характеризу-

ющийся высоким уровнем воспалительного ответа 2-го типа в дыхательных путях [54, 69].

Парадигма ответов 1-го и 2-го типов описывает иммунные ответы, которые регулируются разными субпопуляциями Т-лимфоцитов (Th1 и Th2) [69]. Клетки Th1 секретируют интерлейкин-2, интерферон γ и лимфотоксин α , стимулируют иммунный ответ 1-го типа, который характеризуется выраженной фагоцитарной активностью. И напротив, клетки Th2 в основном секретируют интерлейкины-4, -5 и -13 и стимулируют иммунный ответ 2-го типа, характеризующийся высокими титрами антител и эозинофилией. Иммунные ответы 2-го типа в дыхательных путях опосредованы эозинофилами, тучными клетками, базофилами, клетками Th2 и врождёнными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2), а также В-клетками, продуцирующими иммуноглобулин (Ig) класса E.

Считают установленным, что реакция эпителия дыхательных путей (с участием TSLP, интерлейкинов-25 и -33) приводит к увеличению продукции цитокинов 2-го типа, которые начинают управлять каскадом последующих событий, включая гиперчувствительность, вызываемую IgE, к аэроаллергенам, активацию эпителия дыхательных путей, хемоаттракцию тучных клеток, эозинофилов и базофилов, ремоделирование эпителия и субэпителиального матрикса [69].

Молекулярные механизмы не T2-эндотипа бронхиальной астмы недостаточно изучены. Такие пациенты, вероятно, относятся к нескольким отдельным эндотипам заболевания [69], и, кроме воспалительного ответа 2-го типа, возможны также формирование Th17-зависимого лимфоцитарного ответа и вовлечённость инфламасомного механизма воспаления [41, 54].

Предполагают, что бронхиальная астма, обусловленная воздействием взвешенных в воздухе веществ, может быть описана отдельным фенотипом, а её патогенез отличается от патогенеза аллергической бронхиальной астмы и задействует механизмы как приобретённого, так и врождённого иммунитета [9, 54]. При аллергической эозинофильной астме лимфоциты Th2 и тучные клетки вызывают эозинофильное воспаление дыхательных путей аллерген-специфичным IgE-зависимым образом [70].

При вдыхании РМ первоначальные механизмы включают повреждение эпителия дыхательных путей, активацию Toll- и NOD-подобных рецепторов, рецептора эпителиального фактора роста EGFR и запуск оксидативного стресса с последующей активацией транскрипционного ядерного фактора κ B и экспрессией провоспа-

лительных цитокинов. К последним относятся как цитокины, участвующие в реализации врождённого иммунитета (интерлейкины-1 β , -6, -8) через активацию макрофагов и нейтрофилов, так и эпителиальные цитокины TSLP, интерлейкины-33 и -25 с последующим запуском T2-опосредованных ответов через мигрирующие в медиастинальные лимфатические пути дендритные клетки, а также активацией ILC2-клеток.

T2-опосредованный иммунный ответ индуцирует смену класса Ig в В-клетках с IgM на IgE, гиперсекрецию интерлейкинов-4, -5 и -13, что приводит к эозинофилии, адгезии эозинофилов к эндотелию сосудов, повышению проницаемости эпителия и выживаемости тучных клеток, повышенной выработке слизи gobletовскими клетками, ремоделированию дыхательных путей [54, 70]. Необходимо также исследовать возможное формирование Th17-лимфоцитарного ответа [54, 70] и NLRP3 инфламасомного механизма воспаления [41].

Появляется всё больше свидетельств того, что метилирование ДНК может играть важную роль в развитии астмы. В частности, было показано, что воздействие загрязнителей воздуха приводит к изменениям метилирования ДНК на цитозин-гуаниновом динуклеотиде (сайты CpG) [70]. Не менее сложен вопрос о связи между бронхиальной астмой и ролью отдельных фракций взвешенных веществ в составе атмосферного воздуха [54, 55].

Исследования показали, что PM_{2,5} могут быть связаны с атопическими дерматитами у детей, подростков и молодых взрослых: мета-относительные риски, рассчитанные по подвыборке, включавшей людей в возрасте от 2 до 30 лет, составили 1,05 (95% ДИ 0,95–1,16) для PM_{2,5} и 0,96 (95% ДИ 0,83–1,11) для PM₁₀ [71]. Предполагают, что вдыхаемые из окружающей среды мелкодисперсные частицы благодаря своим внутренним электростатическим свойствам и пористым поверхностям образуют комплексы со свободными переносимыми по воздуху аллергенам (например, перхоть животных, пыль, плесень, пыльца). PM могут взаимодействовать с этими аллергенами, способствуя сенсибилизации, изменяя аллергенные свойства переносимых по воздуху аллергенов [72, 73].

Взвешенные вещества и рак, репродуктивные нарушения, расстройства сна, сахарный диабет и другие заболевания. Взвешенные вещества в атмосферном воздухе в 2013 г. были признаны Международным агентством по изучению рака канцерогеном группы I [18]. Это заключение было основано

на многолетних (начиная с середины 70-х годов XX столетия) данных о связи PM_{2,5} и PM₁₀ с риском рака лёгких [18, 74, 75].

Более поздний метаанализ 18 исследований, изучавших взаимосвязь PM_{2,5} и PM₁₀ с заболеваемостью раком лёгких и смертностью от него, представил данные по оценкам рисков при увеличении воздействия взвешенных веществ на 10 мкг/м³ [76]. Мета-относительный риск рака лёгких, связанный с PM_{2,5}, составил 1,09 (95% ДИ 1,04–1,14). Мета-относительный риск рака лёгких, связанный с PM₁₀, был аналогичным, но менее точным: 1,08 (95% ДИ 1,00–1,17). Полученные метаоценки были устойчивы к влиянию потенциальных кофакторов, а также при применении различных экспозиционных характеристик.

Анализ статуса курения показал, что риск рака лёгких, связанный с PM_{2,5}, был наибольшим у бывших курильщиков — 1,44 (95% ДИ 1,04–2,01), за которыми следовали никогда не курившие — 1,18 (95% ДИ 1,00–1,39), затем курильщики в настоящее время — 1,06 (95% ДИ 0,97–1,15). Отдельно анализировали риски для двух наиболее часто встречающихся гистологических подтипов рака лёгких: аденокарциномы и плоскоклеточного рака. Метаоценки относительного риска аденокарциномы, связанной с PM_{2,5} и PM₁₀, составили 1,40 (95% ДИ 1,07–1,83) и 1,29 (95% ДИ 1,02–1,63) соответственно, для плоскоклеточного рака риск был также повышен, но статистически недостоверен — 1,11 (95% ДИ 0,72–1,72)].

В новом метаанализе 17 исследований, изучавших связь между воздействием PM_{2,5} и заболеваемостью раком лёгких и смертностью от него, было показано, что метаоценка риска рака лёгких, связанного с PM_{2,5}, составила 1,11 для смертности (95% ДИ 1,05–1,18) и 1,08 (95% ДИ 1,03–1,12) для заболеваемости [77].

Механизмы канцерогенного действия взвешенных веществ остаются неизученными. Предполагают прямую цитотоксичность, вызванную окислительным стрессом, окислительное повреждение ДНК, мутагенность, образование микроядер и стимуляцию провоспалительных факторов [75]. Ряд исследователей указывают на то обстоятельство, что канцерогенность взвешенных веществ может быть связана не с их прямым действием, а с абсорбцией на их поверхности полициклических ароматических углеводородов и тяжёлых металлов [75].

Существуют данные о влиянии PM_{2,5} на частоту рождения недоношенных. Так, в исследовании ESCAPE (14 когорт из 8 европейских стран) при увеличении концентрации PM_{2,5} на

каждые 5 мкг/м³ отмечено увеличение этого показателя на 1,18 (95% ДИ 1,06–1,33) [78]. Показано уменьшение массы тела новорождённого на 6,6 г при увеличении концентрации PM₁₀ на каждые 7,8 мкг/м³ [79].

Недавние исследования связали загрязнение окружающего воздуха с нарушениями сна [43]. Были использованы данные проспективного когортного исследования, проведённого с 2015 по 2018 г. в г. Нинбо (Китай, 38 775 участников). Рассчитанные по пропорциональным моделям Кокса коэффициенты риска для нарушений сна, связанных с увеличением PM_{2,5}, PM₁₀ и NO₂ на межквартильный диапазон, составили 1,14 (95% ДИ 1,03–1,25), 1,13 (95% ДИ 1,01–1,27) и 1,13 (95% ДИ 1,04–1,23) соответственно.

Систематический обзор и метаанализ исследований, касающихся связи взвешенных веществ в атмосферном воздухе с заболеваемостью сахарным диабетом 2-го типа (30 статей), показал, что более высокий уровень воздействия PM_{2,5} был связан с более высокой заболеваемостью сахарным диабетом 2-го типа (коэффициент риска 1,10; 95% ДИ 1,04–1,16) на 10 мкг/м³ увеличения концентрации PM_{2,5}; в то же время статистически значимой связи между заболеваемостью сахарным диабетом 2-го типа и PM₁₀, а также диоксидом азота выявлено не было [44].

Влияние химического состава взвешенных веществ. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о различии в эффектах при воздействии частиц, имеющих разный химический состав или разные источники происхождения. Есть отдельные сведения о роли окислительного потенциала, который зависит от химического состава PM. Как было освещено выше, активные формы кислорода, индуцированные PM, рассматривают как важный медиатор их токсичности. Окислительный потенциал PM_{2,5}, отобранных из атмосферного воздуха Парижа, был повышенным при наличии в PM таких металлов, как медь и цинк, а также полициклических ароматических углеводородов и растворимых органических соединений [80].

При изучении окислительного потенциала мелкодисперсных PM_{2,5} в атмосферном воздухе ряда канадских городов [81] было показано, что окислительный потенциал положительно коррелировал с содержанием в PM сажи и ряда металлов — меди, железа, марганца и титана. Растворимость металлов и, соответственно, окислительный потенциал увеличивались при понижении водородного показателя (pH) аэрозоля и образовании лигандов металлов с органическими соединениями.

Эффекты мелкодисперсных взвешенных веществ усиливались при одновременном воздействии взвешенных веществ и бактериальных эндотоксинов в воздухе жилых помещений: в отношении обращений за неотложной медицинской помощью по причине обострений бронхиальной астмы в последние 12 мес отношение шансов для сравнения подгруппы с высокими уровнями PM_{2,5} и эндотоксина и подгруппы с низкими уровнями обоих загрязнителей составило 5,01 (95% ДИ 2,54–9,87), тогда как при оценке воздействия каждого фактора по отдельности (только высокие концентрации PM_{2,5} или бактериального эндотоксина) отношения шансов были незначительно выше 1,0 и статистически незначимы [82].

Аналогичное предположение (повышение рисков в условиях совместной экспозиции PM₁₀ и бактериального эндотоксина) было высказано и в исследовании по изучению влияния загрязнения атмосферного воздуха вблизи животноводческих ферм на распространённость серологически подтверждённой атопии и бронхиальной астмы [83]. Недавнее японское исследование подтвердило, что одновременное присутствие эндотоксина и обоих типов PM (менее 2,5 мкм и более 2,5 мкм) приводило к увеличению количества недельных обращений за неотложной медицинской помощью по причине обострений бронхиальной астмы [84]. Таким образом, данное направление исследований также заслуживает внимания.

Мониторинг взвешенных веществ в атмосферном воздухе. Взвешенные вещества в атмосферном воздухе контролируют многие государства, прежде всего в Европе, Северной Америке, Азии, Австралии, с предоставлением информации для населения в режиме реального времени [85]. Для целей эпидемиологических когортных исследований (европейский проект ESCAPE) был разработан метод LUR (Land-Use Regression models — регрессионные модели землепользования), позволивший рассчитывать индивидуальные концентрации по месту проживания многих тысяч участников исследования [86]: регрессионные модели, позволившие предсказывать индивидуальные концентрации, строили на основе геоинформационных данных по интенсивности транспортного потока, плотности населения, особенностям землепользования, географической высоте, а также по уровням загрязнения в мониторинговых точках.

В Российской Федерации сведения о реальных экспозициях и влиянии взвешенных веществ на здоровье населения крайне ограничены. В базу данных WAQ Index W.A.Q. вносятся

данные лишь для некоторых российских городов (Москва, Саратов, Красноярск, Новокузнецк, Иркутск, Томск) [85]. Существуют также и частные инициативы, например проект IQAir [87] с более широким представительством российских городов или российская платформа CityAir, которая развивается компанией-резидентом Сколково [88].

Несмотря на наличие данных по мониторингу содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе в ряде городов Российской Федерации, эти сведения, как правило, не систематизируются. Значительная часть отечественных научных публикаций по данной проблеме носит обзорный характер [26]. Наибольшее количество российских публикаций о содержании РМ в атмосферном воздухе и риске, который они представляют для здоровья населения, относится к исследованиям, проведённым в г. Москве [89].

За последние годы появились публикации о содержании мелкодисперсных РМ в атмосферном воздухе вблизи автодорог в г. Перми [90], в воздухе г. Владивостока [91, 92], г. Якутска [93], г. Красноярска [94]. Необходимо также отметить федеральный проект «Чистый воздух», в рамках которого проводят регулярный мониторинг загрязнения атмосферного воздуха, в том числе взвешенными веществами, в 12 городах Российской Федерации [95].

Ограничения многих отечественных исследований — неполные данные по фракционному составу РМ [89, 91, 93], небольшое количество точек мониторинга [90, 91, 94], отсутствие данных о связи концентраций взвешенных веществ в воздухе с показателями здоровья населения [90, 91, 93].

В немногочисленных отечественных исследованиях по изучению влияния взвешенных веществ на здоровье населения [89, 94] методика исследования предполагала использование только одного параметра экспозиции — среднесуточных концентраций, тогда как для заболеваний, патогенез которых предполагает аллергические реакции или раздражающий тип действия, не меньшее значение могут иметь высокие пиковые уровни загрязнения, а для заболеваний с большим латентным периодом — усреднённые многолетние концентрации. Использование новых параметров экспозиции, таких как масса депонированных в лёгких фракций РМ, практически не встречается, тогда как уже начали появляться отдельные работы в этом направлении [96, 97]. Следует отметить, что эти исследования основаны на расчётных данных, и их надёжность

ещё требует дальнейшей оценки. Также серьёзная российская проблема — отсутствие синхронизации между базами больших данных, собираемыми в рамках социально-гигиенического и экологического мониторинга, и медицинскими базами данных.

Заключение. Таким образом, выраженный ущерб здоровью населения, связанный с присутствием РМ в атмосферном воздухе населённых мест, требует направленных действий по минимизации риска от данной группы поллютантов и продолжения исследований по изучению токсичности мелких РМ и их роли в патогенезе различных заболеваний.

Участие авторов. Л.М.Ф. — руководитель работы; Е.А.Т., Г.А.Т. — сбор и анализ данных литературы по эпидемиологическим исследованиям; Р.Р.З. — сбор и анализ данных литературы по методам мониторинга взвешенных веществ в атмосферном воздухе.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-05-50094. **Funding.** The reported study was funded by RFBR, project number 19-05-50094.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Воздействие взвешенных частиц на здоровье. Значение для разработки политики в странах Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро.* https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/189052/Health-effects-of-particulate-matter-final-Rus.pdf (дата обращения: 19.06.2021). [*Health effects of particulate matter. Policy implications for countries in Eastern Europe, Caucasus and Central Asia. WHO Regional Office for Europe.* https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/189052/Health-effects-of-particulate-matter-final-Rus.pdf (access date: 15.07.2021) (In Russ.)]
2. *United States Environmental Protection Agency Particulate Matter (PM) Pollution US EPA.* <https://www.epa.gov/pm-pollution> (access date: 10.07.2021).
3. *White Paper on Ambient ultrafine particles: evidence for policy makers, 2019.* <https://efca.net/> (access date: 10.07.2021).
4. Daellenbach K.R., Uzu G., Jiang J., Cassagnes L.E., Leni Z., Vlachou A., Stefenelli G., Canonaco F., Weber S., Segers A., Kuenen J.J.P., Schaap M., Favez O., Albinet A., Aksoyoglu S., Dommen J., Baltensperger U., Geiser M., El Haddad I., Jaffrezo J.L., Prévôt A.S.H. Sources of particulate-matter air pollution and its oxidative potential in Europe. *Nature*. 2020; 587 (7834): 414–419. DOI: 10.1038/s41586-020-2902-8.
5. Bell M.L., Dominici F., Ebisu K., Zeger S.L., Samet J.M. Spatial and temporal variation in PM (2.5) chemical composition in the United States for health effects studies. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115 (7): 989–995. DOI: 10.1289/ehp.9621.

6. Kundu S., Stone E.A. Composition and sources of fine particulate matter across urban and rural sites in the Midwestern United States. *Environ. Sci. Process Impacts*. 2014; 16 (6): 1360–1370. DOI: 10.1039/c3em00719g.
7. Rodríguez-Urrego D., Rodríguez-Urrego L. Air quality during the COVID-19: PM_{2.5} analysis in the 50 most polluted capital cities in the world. *Environ. Pollut.* 2020; 266 (Pt. 1): 115042. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.115042.
8. Xing Y.F., Xu Y.H., Shi M.H., Lian Y.X. The impact of PM_{2.5} on the human respiratory system. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8 (1): E69–E74. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.19.
9. Takizawa H. Impacts of particulate air pollution on asthma: Current understanding and future perspectives. *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2015; 9 (2): 128–135. DOI: 10.2174/1872213x09666150623110714.
10. Li J., Sun S., Tang R., Qiu H., Huang Q., Mason T.G., Tian L. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 3079–3091. DOI: 10.2147/COPD.S122282.
11. Cesaroni G., Forastiere F., Stafoggia M., Andersen Z., Badaloni C., Beelen R., Caracciolo B., Faire U., Erbel R., Erikson K., Fratiglioni L., Galassi C., Hampel R., Heier M., Hennig F., Hilding A., Hoffmann B., Houthuijs D., Jöckel K., Korek M., Lanki T., Leander K., Magnusson P., Migliore E., Ostenson C., Overvad K., Pedersen N., Pekkanen J., Penell J., Pershagen G., Pyko A., Raaschou-Nielsen O., Ranzi A., Ricceri F., Sacerdote C., Salomaa V., Swart W., Turunen A., Vineis P., Weinmayr G., Wolf K., Hoogh K., Hoek G., Brunekreef B., Peters A. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *Br. Med. J.* 2014; 348: f7412. DOI: 10.1136/bmj.f7412.
12. Scheers H., Jacobs L., Casas L., Nemery B., Nawrot T. Long-term exposure to particulate matter air pollution is a risk factor for stroke: meta-analytical evidence. *Stroke*. 2015; 46 (11): 3058–3066. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009913.
13. Dockery D.W., Pope C.A. 3rd, Xu X., Spengler J.D., Ware J.H., Fay M.E., Ferris B.G.Jr., Speizer F.E. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1753–1759. DOI: 10.1056/NEJM199312093292401.
14. Pope C.A. 3rd, Burnett R.T., Thun M.J., Calle E.E., Krewski D., Ito K., Thurston G.D. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002; 287 (9): 1132–1141. DOI: 10.1001/jama.287.9.1132.
15. Hoek G., Krishnan R.M., Beelen R., Peters A., Ostro B., Brunekreef B., Kaufman J.D. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environ. Health*. 2013; 12 (1): 43. DOI: 10.1186/1476-069X-12-43.
16. Beelen R., Raaschou-Nielsen O., Stafoggia M., Andersen Z.J., Weinmayr G., Hoffmann B., Wolf K., Samoli E., Fischer P., Nieuwenhuijsen M., Vineis P., Xun W.W., Katsouyanni K., Dimakopoulou K., Oudin A., Forsberg B., Modig L., Havulinna A.S., Lanki T., Turunen A., Ofstedal B., Nystad W., Nafstad P., De Faire U., Pedersen N.L., Ostenson C.G., Fratiglioni L., Penell J., Korek M., Pershagen G., Eriksen K.T., Overvad K., Ellermann T., Eeftens M., Peeters P.H., Meliefste K., Wang M., Bueno-de-Mesquita B., Sugiri D., Krämer U., Heinrich J., de Hoogh K., Key T., Peters A., Hampel R., Concin H., Nagel G., Ineichen A., Schaffner E., Probst-Hensch N., Künzli N., Schindler C., Schikowski T., Adam M., Phuleria H., Vilier A., Clavel-Chapelon F., Declercq C., Grioni S., Krogh V., Tsai M.Y., Ricceri F., Sacerdote C., Galassi C., Migliore E., Ranzi A., Cesaroni G., Badaloni C., Forastiere F., Tamayo L., Amiano P., Dorronsoro M., Katsoulis M., Trichopoulou A., Brunekreef B., Hoek G. Effects of long-term exposure to air pollution on natural cause mortality: an analysis of 22 European Cohorts within the multi-centre ESCAPE project. *Lancet*. 2014; 383 (9919): 785–795. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62158-3.
17. Yang B.Y., Qian Z., Howard S.W., Vaughn M.G., Fan S.J., Liu K.K., Dong G.H. Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Pollut.* 2018; 235: 576–588. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.01.001.
18. International Agency for Research on Cancer. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol. 109, Outdoor air pollution. Lyon, France: IARC. 2015; 453 p.
19. Pope C.A. 3rd, Thun M.J., Namboodiri M.M., Dockery D.W., Evans J.S., Speizer F.E., Heath C.W.Jr. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (3, Pt. 1): 669–674. DOI: 10.1164/ajrccm/151.3_Pt.1.669.
20. Laden F., Schwartz J., Speizer F.E., Dockery D.W. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (6): 667–672. DOI: 10.1164/rccm.200503-443OC.
21. Lepeule J., Laden F., Dockery D., Schwartz J. Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard Six Cities study from 1974 to 2009. *Environ. Health Perspect.* 2012; 120 (7): 965–970. DOI: 10.1289/ehp.1104660.
22. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017; 389: 1907–1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
23. Fang G.C., Zhuang Y.J., Cho M.H., Huang C.Y., Xiao Y.F., Tsai K.H. Review of total suspended particles (TSP) and PM_{2.5} concentration variations in Asia during the years of 1998–2015. *Environ. Geochem. Health*. 2018; 40 (3): 1127–1144. DOI: 10.1007/s10653-017-9992-8.
24. Lu F., Xu D., Cheng Y., Dong S., Guo C., Jiang X., Zheng X. Systematic review and meta-analysis of the adverse health effects of ambient PM_{2.5} and PM₁₀ pollution in the Chinese population. *Environ. Res.* 2015; 136: 196–204. DOI: 10.1016/j.envres.2014.06.029.
25. Ревич Б.А., Шапошников Д.А., Авалиани С.Л., Рубинштейн К.Г., Емелина С.В., Ширяев М.В., Семутникова Е.Г., Захарова П.В., Кислова О.Ю. Оценка опасности для здоровья населения Москвы высокой температуры и загрязнения атмосферного воздуха. *Гигиена и санитария*. 2015; 94 (1): 36–40. [Revich B.A., Shaposhnikov D.A., Avaliani S.L., Rubinsteyn K.G., Emelina S.V., Shiryayev M.V., Semutnikova E.G., Zakharova P.V., Kislova O.Yu. Hazard assessment of the impact of high temperature and air pollution on public health in Moscow. *Gigiena i Sanitariya*. 2015; 94 (1): 36–40. (In Russ.)]
26. Ревич Б.А. Мелкодисперсные взвешенные частицы в атмосферном воздухе и их воздействие на здоровье жителей мегаполисов. *Пробл. экол. мониторинга и моделирование экосистем*. 2018; 29 (3): 53–78. [Revich B.A. Fine suspended particulates in ambient air and their health effects in megalopolises. *Problemy ekologicheskogo monitoringa i modelirovanie ekosistem*. 2018; 29 (3): 53–78. (In Russ.)] DOI: 10.21513/0207-2564-2018-3-53-78.
27. Miller K.A., Siscovick D.S., Sheppard L., Shepherd K., Sullivan J.H., Anderson G.L., Kaufman J.D. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (5): 447–458. DOI: 10.1056/NEJMoa054409.

28. Dockery D.W., Stone P.H. Cardiovascular risks from fine particulate air pollution. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (5): 511–513. DOI: 10.1056/NEJMe068274.
29. Carey I.M., Anderson H.R., Atkinson R.W., Beevers S., Cook D.G., Dajnak D., Gulliver J., Kelly F.J. Traffic pollution and the incidence of cardiorespiratory outcomes in a adult cohort in London. *Occup. Environ. Med.* 2016; 73 (12): 849–856. DOI: 10.1136/oemed-2015-103531.
30. Yang B.Y., Qian Z., Howard S.W., Vaughn M.G., Fan S.J., Liu K.K., Dong G.H. Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Pollut.* 2018; 235: 576–588. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.01.001.
31. Newby D.E., Mannucci P.M., Tell G.S., Baccarelli A.A., Brook R.D., Donaldson K., Forastiere F., Franchini M., Franco O.H., Graham I., Hoek G., Hoffmann B., Hoylaerts M.F., Künzli N., Mills N., Pekkanen J., Peters A., Piepoli M.F., Rajagopalan S., Storey R.F. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (2): 83–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu458.
32. Fiordelisi A., Piscitelli P., Trimarco B., Coscioni E., Iaccarino G., Sorriento D. The mechanisms of air pollution and particulate matter in cardiovascular diseases. *Heart Fail. Rev.* 2017; 22 (3): 337–347. DOI: 10.1007/s10741-017-9606-7.
33. Brook R.D., Urch B., Dvonch J.T., Bard R.L., Speck M., Keeler G., Morishita M., Marsik F.J., Kamal A.S., Kaciroti N., Harkema J., Corey P., Silverman F., Gold D.R., Wellenius G., Mittleman M.A., Rajagopalan S., Brook J.R. Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans. *Hypertension.* 2009; 54 (3): 659–667. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130237.
34. Krishnan R.M., Adar S.D., Szpiro A.A., Jorgensen N.W., Van Hee V.C., Barr R.G., O'Neill M.S., Herrington D.M., Polak J.F., Kaufman J.D. Vascular responses to long and short-term exposure to fine particulate matter: MESA Air. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (21): 2158–2166. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.973.
35. Sun Q., Wang A., Jin X., Natanzon A., Duquaine D., Brook R.D., Aguinaldo J.G., Fayad Z.A., Fuster V., Lippmann M., Chen L.C., Rajagopalan S. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA.* 2005; 294 (23): 3003–3010. DOI: 10.1001/jama.294.23.3003.
36. Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A. 3rd, Brook J.R., Bhatnagar A., Diez-Roux A.V., Holguin F., Hong Y., Luepker R.V., Mittleman M.A., Peters A., Siscovick D., Smith S.C.Jr., Whitsel L., Kaufman J.D. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease. An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 121 (21): 2331–2378. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d8bec1.
37. Duan R.R., Hao K., Yang T. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Dis. Transl. Med.* 2020; 6 (4): 260–269. DOI: 10.1016/j.cdtm.2020.05.004.
38. Vos T., Allen C., Arora M. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388: 1545–1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
39. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet.* 1997; 349: 1498–1504. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07492-2.
40. Cho C.C., Hsieh W.Y., Tsai C.H., Chen C.Y., Chang H.F., Lin C.S. *In vitro* and *in vivo* experimental studies of PM_{2.5} on disease progression. *Intern. J. Environ. Res. Public Health.* 2018; 15 (7): 1380. DOI: 10.3390/ijerph15071380.
41. Mortaz E., Masjedi M.R., Allameh A., Adcock I.M. Inflammasome signaling in pathogenesis of lung diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18 (16): 2320–2328. DOI: 10.2174/138161212800166077.
42. Young M.T., Sandler D.P., DeRoo L.A., Vedal S., Kaufman J.D., London S.J. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (8): 914–921. DOI: 10.1164/rccm.201403-0525OC.
43. Yu Z., Wei F., Wu M., Lin H., Shui L., Jin M., Wang J., Tang M., Chen K. Association of long-term exposure to ambient air pollution with the incidence of sleep disorders: A cohort study in China. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021; 211: 111956. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.111956.
44. Liu F., Chen G., Huo W., Wang C., Liu S., Li N., Mao S., Hou Y., Lu Y., Xiang H. Associations between long-term exposure to ambient air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Pollut.* 2019; 252 (Pt. B): 1235–1245. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.06.033.
45. Hooper L.G., Young M.T., Keller J.P., Szpiro A.A., O'Brien K.M., Sandler D.P., Vedal S., Kaufman J.D., London S.J. Ambient air pollution and chronic bronchitis in a cohort of U.S. women. *Environ. Health Perspect.* 2018; 126 (2): 027005. DOI: 10.1289/EHP2199.
46. Nhung N.T.T., Amini H., Schindler C., Kutlar Joss M., Dien T.M., Probst-Hensch N., Perez L., Künzli N. Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environ. Pollut.* 2017; 230: 1000–1008. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.07.063.
47. Zoran M.A., Savastru R.S., Savastru D.M., Tautan M.N. Assessing the relationship between surface levels of PM_{2.5} and PM₁₀ particulate matter impact on COVID-19 in Milan, Italy. *Sci. Total Environ.* 2020; 738: 139825. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.139825.
48. Mendy A., Wu X., Keller J.L., Fassler C.S., Apewokin S., Mersha T.B., Xie C., Pinney S.M. Long-term exposure to fine particulate matter and hospitalization in COVID-19 patients. *Respir. Med.* 2021; 178: 106313. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106313.
49. Zheng P., Chen Z., Liu Y., Song H., Wu C.H., Li B., Kraemer M.U.G., Tian H., Yan X., Zheng Y., Stenseth N.C., Jia G. Association between coronavirus disease 2019 (COVID-19) and long-term exposure to air pollution: Evidence from the first epidemic wave in China. *Environ. Pollut.* 2021; 276: 116682. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.116682.
50. Nor N.S.M., Yip C.W., Ibrahim N., Jaafar M.H., Rashid Z.Z., Mustafa N., Hamid H.H.A., Chandru K., Latif M.T., Saw P.E., Lin C.Y., Alhasa K.M., Hashim J.H., Nazzir M.S.M. Particulate matter (PM_{2.5}) as a potential SARS-CoV-2 carrier. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 2508. DOI: 10.1038/s41598-021-81935-9.
51. Copat C., Cristaldi A., Fiore M., Grasso A., Zuccarello P., Signorelli S.S., Conti G.O., Ferrante M. The role of air pollution (PM and NO₂) in COVID-19 spread and lethality: A systematic review. *Environ. Res.* 2020; 191: 110129. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110129.
52. World Health Organisation. *Asthma*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (access date: 12.07.2021).
53. Global Initiative for Asthma. *GINA 2021*. <https://ginasthma.org> (access date: 24.06.2021).
54. Bontinck A., Maes T., Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications.

Curr. Opin. Pulmon. Med. 2020; 26 (1): 10–19. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000644.

55. Guarnieri M., Balmes J.R. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014; 383 (9928): 1581–1592. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60617-6.

56. Anenberg S.C., Henze D.K., Tinney V., Kinney P.L., Raich W., Fann N., Malley C.S., Roman H., Lamsal L., Duncan B., Martin R.V., van Donkelaar A., Brauer M., Doherty R., Jonson J.E., Davila Y., Sudo K., Kuylenstierna J.C.I. Estimates of the global burden of ambient PM_{2.5}, ozone, and NO₂ on asthma incidence and emergency room visits. *Environ. Health Perspect.* 2018; 126: 107004. DOI: 10.1289/EHP3766.

57. Šcibor M., Malinowska-Ciešlik M. The association of exposure to PM₁₀ with the quality of life in adult asthma patients. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 2020; 33 (3): 311–324. DOI: 10.13075/ijom.1896.01527.

58. Khreis H., Kelly C., Tate J., Parslow R., Lucas K., Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Int.* 2017; 100: 1–31. DOI: 10.1016/j.envint.2016.11.012.

59. Han K., Ran Z., Wang X., Wu Q., Zhan N., Yi Z., Jin T. Traffic-related organic and inorganic air pollution and risk of development of childhood asthma: A meta-analysis. *Environ. Res.* 2021; 194: 110493. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110493.

60. Anderson H.R., Favarato G., Atkinson R.W. Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. *Air Qual. Atmos. Health.* 2013; 6: 47–56. DOI: 10.1007/s11869-011-0144-5.

61. Garcia E., Berhane K.T., Islam T., McConnell R., Urman R., Chen Z., Gilliland F.D. Association of changes in air quality with incident asthma in children in California, 1993–2014. *JAMA.* 2019; 321: 1906–1915. DOI: 10.1001/jama.2019.5357.

62. McDonnell W.F., Abbey D.E., Nishino N., Lebowitz M.D. Long-term ambient ozone concentration and the incidence of asthma in nonsmoking adults: the AHSMOG Study. *Environ. Res.* 1999; 80 (2, Pt. 1): 110–121. DOI: 10.1006/enrs.1998.3894.

63. Künzli N., Bridevaux P.O., Liu L.J., Garcia-Esteban R., Schindler C., Gerbase M.W., Sunyer J., Keidel D., Rochat T. Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. *Thorax.* 2009; 64 (8): 664–670. DOI: 10.1136/thx.2008.110031.

64. Jacquemin B., Siroux V., Sanchez M., Carsin A.E., Schikowski T., Adam M., Bellisario V., Buschka A., Bono R., Brunekreef B., Cai Y., Cirach M., Clavel-Chapelon F., Declercq C., de Marco R., de Nazelle A., Ducret-Stich R.E., Ferretti V.V., Gerbase M.W., Hardy R., Heinrich J., Janson C., Jarvis D., Al Kanaani Z., Keidel D., Kuh D., Le Moual N., Nieuwenhuijsen M.J., Marcon A., Modig L., Pin I., Rochat T., Schindler C., Sugiri D., Stempfelet M., Temam S., Tsai M.Y., Varraso R., Vienneau D., Vierkötter A., Hansell A.L., Krämer U., Probst-Hensch N.M., Sunyer J., Künzli N., Kauffmann F. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ. Health Perspect.* 2015; 123 (6): 613–621. DOI: 10.1289/ehp.1408206.

65. Requia W.J., Adams M.D., Koutrakis P. Association of PM_{2.5} with diabetes, asthma, and high blood pressure incidence in Canada: A spatiotemporal analysis of the impacts of the energy generation and fuel sales. *Sci. Total Environ.* 2017; 584–585: 1077–1083. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.166.

66. Lee D.W., Han C.W., Hong Y.C., Oh J.M., Bae H.J., Kim S., Lim Y.H. Long-term exposure to fine particu-

late matter and incident asthma among elderly adults. *Chemosphere.* 2021; 272: 129619. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.129619.

67. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E., Berry M.A., Thomas M., Brightling C.E., Wardlaw A.J., Green R.H. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.

68. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li X., D'Agostino R.Jr., Castro M., Curran-Everett D., Fitzpatrick A.M., Gaston B., Jarjour N.N., Sorkness R., Calhoun W.J., Chung K.F., Comhair S.A., Dweik R.A., Israe E., Peters S.P., Busse W.W.; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (4): 315–323. DOI: 10.1164/rccm.200906-0896OC.

69. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (1): 57–65. DOI: 10.1038/nri3786.

70. Brusselle G., Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (Suppl. 5): S322–S328. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201403-118AW.

71. Ngoc L.T.N., Park D., Lee Y., Lee Y.C. Systematic review and meta-analysis of human skin diseases due to particulate matter. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017; 14 (12): 1458. DOI: 10.3390/ijerph14121458.

72. Baldacci S., Maio S., Cerrai S., Sarno G., Baiz N., Simoni M., Annesi-Maesano I., Viegi G. HEALS Study. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir. Med.* 2015; 109 (9): 1089–1104. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.017.

73. D'Amato G. Environmental urban factors (air pollution and allergens) and the rising trends in allergic respiratory diseases. *Allergy.* 2002; 57 (72): 30–33. DOI: 10.1034/j.1398-9995.57.s72.5.x.

74. Loomis D., Grosse Y., Lauby-Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Baan R., Mattedock H., Straif K. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1262–1263. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70487-x.

75. IARC Scientific Publication. No. 161. *Air pollution and cancer.* Ed. By Straif K., Cohen A., Samet J. 2013; 169 p.

76. Hamra G.B., Guha N., Cohen A., Laden F., Raaschou-Nielsen O., Samet J.M., Vineis P., Forastiere F., Saldiva P., Yorifuji T., Loomis D. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 2014; 122 (9): 906–911. DOI: 10.1289/ehp/1408092.

77. Huang F., Pan B., Wu J., Chen E., Chen L. Relationship between exposure to PM_{2.5} and lung cancer incidence and mortality: A meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8 (26): 43322–43331. DOI: 10.18632/oncotarget.17313.

78. Pedersen M., Giorgis-Allemand L., Bernard C., Aguilera I., Andersen A.M., Ballester F., Beelen R.M., Chatzi L., Cirach M., Danileviciute A., Dedele A., Eijssden Mv., Estarlich M., Fernández-Somoano A., Fernández M.F., Forastiere F., Gehring U., Grazuleviciene R., Gruziova O., Heude B., Hoek G., de Hoogh K., van den Hooven E.H., Häberg S.E., Jaddoe V.W., Klümper C., Korek M., Krämer U., Lerchundi A., Lepeule J., Nafstad P., Nystad W., Patelarou E., Porta D., Postma D., Raaschou-Nielsen O., Rudnai P., Sunyer J., Stephanou E., Sørensen M., Thiering E., Tuffnell D., Varró M.J., Vrijkotte T.G., Wijga A., Wilhelm M., Wright J., Nieuwenhuijsen M.J., Pershagen G., Brunekreef B., Kogevinas M.,

Slama R. Ambient air pollution and low birth weight: a European cohort study (ESCAPE). *The Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (9): 585–594. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70192-9.

79. Ebisu K., Berman J.D., Bell M.L. Exposure to coarse particulate matter during gestation and birth weight in the U.S. *Environ. Int.* 2016; 94: 519–524. DOI: 10.1016/j.envint.2016.06.011.

80. Crobeddu B., Aragao-Santiago L., Bui L.C., Bolland S., Baeza Squiban A. Oxidative potential of particulate matter 2.5 as predictive indicator of cellular stress. *Environ. Pollut.* 2017; 230: 125–133. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.06.051.

81. Shahpoury P., Zhang Z.W., Arangio A., Celo V., Dabek-Zlotorzynska E., Harner T., Nenes A. The influence of chemical composition, aerosol acidity, and metal dissolution on the oxidative potential of fine particulate matter and redox potential of the lung lining fluid. *Environ. Int.* 2021; 148: 106343. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106343.

82. Mendy A., Wilkerson J., Salo P.M., Weir C.H., Feinstein L., Zeldin D.C., Thorne P.S. Synergistic association of house endotoxin exposure and ambient air pollution with asthma outcomes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (6): 712–720. DOI: 10.1164/rccm.201809-1733OC.

83. De Rooij M.M.T., Smit L.A.M., Erbrink H.J., Hagenaaars T.J., Hoek G., Ogink N.W.M., Winkel A., Heederik D.J.J., Wouters I.M. Endotoxin and particulate matter emitted by livestock farms and respiratory health effects in neighboring residents. *Environ. Int.* 2019; 132: 105009. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105009.

84. Khan M.S., Coulibaly S., Matsumoto T., Yano Y., Miura M., Nagasaka Y., Shima M., Yamagishi N., Wakabayashi K., Watanabe T. Association of airborne particles, protein, and endotoxin with emergency department visits for asthma in Kyoto, Japan. *Environ. Health Prev. Med.* 2018; 23 (1): 41. DOI: 10.1186/s12199-018-0731-2.

85. *WAQ Index W.A.Q. 2020. World's Air Pollution: Real-Time Air Quality Index.* <https://waqi.info/#/c/9.662/0/2z> (access date: 25.06.2021).

86. Eeftens M., Beelen R., de Hoogh K., Bellander T., Cesaroni G., Cirach M., Declercq C., Dèdelè A., Dons E., de Nazelle A., Dimakopoulou K., Eriksen K., Falq G., Fischer P., Galassi C., Gražulevičienė R., Heinrich J., Hoffmann B., Jerrett M., Keidel D., Korek M., Lanki T., Lindley S., Madsen C., Mölter A., Nádor G., Nieuwenhuijsen M., Nonnemacher M., Pedeli X., Raaschou-Nielsen O., Patelarou E., Quass U., Ranzi A., Schindler C., Stempfelet M., Stephanou E., Sugiri D., Tsai M.Y., Yli-Tuomi T., Varró M.J., Vienneau D., Klot Sv., Wolf K., Brunekreef B., Hoek G. Development of land use regression models for PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance, PM₁₀ and PM_{coarse} in 20 European Study Areas; Results of the ESCAPE project. *Environ. Sci. Technol.* 2012; 46 (20): 1195–11205. DOI: 10.1021/es301948k.

87. *IQAir.* <https://www.iqair.com/ru/> (access date: 20.06.2021).

88. *CityAir.* <https://cityair.io/ru/about-project> (access date: 07.07.2021).

89. Ревич Б.А., Шапошников Д.А., Авалиани С.Л., Лезина Е.А., Семутникова Е.Г. Изменение качества атмосферного воздуха в Москве в 2006–2012 гг. и риски для здоровья населения. *Пробл. экол. мониторинга и моделирования экосистем.* 2015; 26 (1): 91–122. [Revich B.A., Shaposhnikov D.A., Avaliani S.L., Lezina E.A., Semutnikova E.G. Changes in air quality in Moscow in 2006–2012 and associated health risks. *Problemy ekologicheskogo monitoringa i modelirovanie ekosistem.* 2015; 26 (1): 91–122. (In Russ.)]

90. Уланова Т.С., Антипова М.В., Волкова М.В., Гилёва М.И. Исследование содержания мелкодисперсных частиц в атмосферном воздухе вблизи автомобильных дорог. *Анализ риска здоровью.* 2016; (4): 38–45. [Ulanova T.S., Antipieva M.V., Volkova M.V., Gileva M.I. Investigations of fine particles concentrations in the atmospheric air near highways. *Health risk analysis.* 2016; (4): 34–40.] DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.05.

91. Дрозд В.А., Кику П.Ф., Ананьев В.Ю., Жигачев Д.С., Лисицкая И.Г., Олесик С.М., Холодов А.С., Иванов В.В., Чайка В.В., Голохваст К.С. Годовые колебания частиц PM₁₀ в воздухе Владивостока. *Известия Самарского науч. центра РАН.* 2015; (5-2): 646–651. [Droz V.A., Kiku P.F., Ananiev V.Yu., Zhigayev D.S., Lisitskaya I.G., Olesik S.M., Kholodov A.S., Ivanov V.V., Chaika V.V., Golokhvast K.S. Annual fluctuations of PM₁₀ particles in the air of Vladivostok city. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk.* 2015; (5-2): 646–651. (In Russ.)]

92. Barskova L.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Veremchuk L.V., Golokhvast K.S. Assessment of air pollution by small-sized suspended particulate matter in urbanized territories with various technogenic load (on the example of Vladivostok, Russia). *Russian Open Med. J.* 2019; 8 (1): e0304. DOI: 10.15275/rusomj.2019.0304.

93. Макаров В.Н., Торговкин Н.В. Загрязнение атмосферы города Якутска взвешенными веществами. *Природные ресурсы Арктики и Субарктики.* 2020; 25 (1): 43–50. [Makarov V.N., Torgovkin N.V. Pollution of atmosphere in Yakutsk by suspended substances. *Arctic and Subarctic natural resources.* 2020; 25 (1): 43–50. (In Russ.)] DOI: 10.31242/2618-9712-2020-25-1-4.

94. Тихонова И.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Пескова Е.В., Игнатова А.М. Гигиеническая оценка аэрогенного воздействия взвешенных веществ на заболеваемость детей болезнями органов дыхания в зоне влияния источников выбросов металлургического производства. *Анализ риска здоровью.* 2020; (3): 61–69. [Tikhonova I.V., Zemlyanova M.A., Koldibekova Yu.V., Peskova E.V., Ignatova A.M. Hygienic assessment of aerogenic exposure to particulate matter and its impacts on morbidity with respiratory diseases among children living in a zone influenced by emissions from metallurgic production. *Health risk analysis.* 2020; (3): 61–69. (In Russ.)] DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.07.

95. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году.* Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2021; 256 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020. (*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2020 godu.*) State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2021; 256 p. (In Russ.)]

96. Goel A., Izhar S., Gupta T. Study of environmental particle levels, its effects on lung deposition and relationship with human behaviour. *Environmental Contaminants. Energy, Environment, and Sustainability.* 2018; 77–91. DOI: 10.1007/978-981-10-7332-8_4.

97. Lv H., Li H., Qiu Z., Fan Z., Song J. Assessment of pedestrian exposure and deposition of PM₁₀, PM_{2.5} and ultrafine particles at an urban roadside: A case study of Xi'an, China. *Atmospheric Pollution Res.* 2021; 12: 112–121. DOI: 10.1016/j.apr.2021.02.018.