

# Гигиена окружающей среды и населенных мест

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 614.72:612.014.4

Виткина Т.И.<sup>1</sup>, Гвозденко Т.А.<sup>1</sup>, Ракитский В.Н.<sup>2</sup>, Колосов В.П.<sup>3</sup>, Янькова В.И.<sup>1</sup>, Горькавая А.Ю.<sup>1</sup>, Назаренко А.В.<sup>1</sup>, Чайка В.В.<sup>4</sup>, Кодинцев В.В.<sup>4</sup>, Кику П.Ф.<sup>4</sup>, Голохваст К.С.<sup>1,4</sup>

## О РОЛИ ТИОЛДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ В ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ОТ ДЕЙСТВИЯ АЭРОЗОЛЬНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОЗДУХА

<sup>1</sup>Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, Россия;

<sup>2</sup>Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана, 141014, г. Мытищи, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ «Дальневосточный федеральный университет» Минобрнауки РФ, 690990, г. Владивосток, Россия

*В работе представлены результаты исследования количественного распределения и качественных характеристик мелкодисперсных частиц атмосферного воздуха Владивостока. Хроническое воздействие аэрозолей этого ряда на жителей урбанизированной территории привело к развитию состояния окислительного стресса, следствием которого стало повышение уровня окислительных повреждений клеточных макромолекул и увеличение количества клеток со сниженным энергетическим статусом по сравнению с жителями благоприятного района. Интенсификация окислительных процессов привела к увеличению содержания ключевых антиоксидантных ферментов (тиреодоксина, глутатиона, супероксиддисмутазы) и повышению антиоксидантной активности в целом. Основная роль в репарации белков и ДНК при воздействии мелкодисперсных частиц принадлежит тиоредоксинам за счёт восстановления репарационных ферментов и тиол-дисульфидных связей. Тиол-дисульфид-зависимые антиоксидантные процессы вносят существенный вклад в защиту организма, препятствуя формированию окислительного стресса и апоптозу клеток. Длительное стресс-индуцирующее воздействие мелкодисперсных частиц может привести к истощению адаптационных и репарационных возможностей организма и способствовать развитию патологии.*

**Ключевые слова:** микровзвеси атмосферного воздуха; население урбанизированной территории; окислительные нарушения; защитная роль тиол-дисульфидного звена.

**Для цитирования:** Виткина Т.И., Гвозденко Т.А., Ракитский В.Н., Колосов В.П., Янькова В.И., Горькавая А.Ю., Назаренко А.В., Чайка В.В., Кодинцев В.В., Кику П.Ф., Голохваст К.С. О роли тиолдисульфидной системы в защите организма человека от действия аэрозольного загрязнения воздуха. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(8): 701-706. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-8-701-706>

**Для корреспонденции:** Виткина Татьяна Исааковна, д-р биол. наук, проф. РАН, зав. лаб. медицинской экологии и рекреационных ресурсов Владивостокского филиала ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения. E-mail: [tash30@mail.ru](mailto:tash30@mail.ru)

Vitkina T.I.<sup>1</sup>, Gvozdenko T.A.<sup>1</sup>, Rakitskiy V.N.<sup>2</sup>, Kolosov V.P.<sup>3</sup>, Yankova V.I.<sup>1</sup>, Gorkavaya A. Yu.<sup>1</sup>, Nazarenko A.V.<sup>1</sup>, Chayka V.V.<sup>4</sup>, Kodintsev V.V.<sup>4</sup>, Kiku P.F.<sup>4</sup>, Golokhvast K.S.<sup>1,4</sup>

## ON THE ROLE OF THE THIOLDISULPHYDE SYSTEM IN PROTECTION THE HUMAN BODY FROM AEROSOL AIR POLLUTION

<sup>1</sup>Vladivostok branch of the Far Eastern scientific center of physiology and pathology of breathing—Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok, 690105, Russian Federation;

<sup>2</sup>F.F. Erisman Federal Center of Hygiene, Mytishi, 141014, Russian Federation

<sup>3</sup>Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing, Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation;

<sup>4</sup>Far Eastern Federal University, Vladivostok, 690990, Russian Federation

*In this paper results of research of quantitative distribution and qualitative characteristics of microdispersed particles of atmospheric air in the city of Vladivostok are presented. The chronic impact of aerosols of a micro-size range on inhabitants of the urbanized territory led to the development of a condition of an oxidative stress giving rise in the increase of the level of oxidative damages of cellular macromolecules and the expansion in the number of cells with the lowered power status in comparison with residents of the favorable area. The induction of oxidative processes caused the enlargement of key antioxidant enzymes (thioredoxin, glutathione, superoxide dismutase) and the gain of antioxidant activity in general. The main role in reparation of proteins and DNA in the oxidizing influence of microdispersed particles belongs to thioredoxin system due to restoration of thiol-disulfide communications and restoration of repairing enzymes. Thiol-disulfide-depended antioxidant processes make an essential contribution to the protection of an organism, preventing the development of the oxidative stress and the cell apoptosis. Long-term stress - induced influence of microdispersed*

*particles can lead to exhaustion of adaptation and reparation opportunities of an organism and to promote epy development of pathology.*

**Key words:** *microsuspensions of atmospheric air; population of the urbanized territory; oxidizing violations; protective role of a tiol-disulfide link.*

**For citation:** Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Rakitskiy V.N., Kolosov V.P., Yankova V.I., Gorkavaya A.Yu., Nazarenko A.V., Chayka V.V., Kodintsev V.V., Kiku P.F., Golokhvast K.S. On the role of the thiol-disulphide system in protection the human body from aerosol air pollution. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(8): 701-706. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.1882/0016-9900-2017-96-8-701-706>

**For correspondence:** Tatyana I. Vitkina, MD, PhD, DSci., Professor of RAS, Head of the Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing, of the Vladivostok branch of the Far Eastern scientific center of physiology and pathology of breathing—Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: [tash30@mail.ru](mailto:tash30@mail.ru)

#### Information about authors:

Vitkina T.I., <http://orcid.org/0000-0002-1009-9011>; Gvozdenko T.A., <http://orcid.org/0000-0002-6413-9840>;

Kolosov V.P., <http://orcid.org/0000-0002-8854-4752>; Yan'kova V.I., <http://orcid.org/0000-0002-7310-2599>;

Nazarenko A.V., <http://orcid.org/0000-0002-1214-5752>; Kiku P.F., <http://orcid.org/0000-0002-1249-4653>;

Golokhvast K.S., <http://orcid.org/0000-0002-4873-2281>.

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

**Acknowledgement.** This work was supported by the Presidential Grant for Young Doctors of Science (MD-7737.2016.5) and the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (RFMEFI59414X0006).

Received: 06.11.16

Accepted: 16.01.17

## Введение

Развитие экологии города как науки диктуется глобальными проблемами, стоящими перед человечеством в связи с усиливающейся промышленной деятельностью. Воздух в городах оказывается первым маркером общего загрязнения среды [1]. Наибольшую опасность для здоровья представляют мелкодисперсные частицы атмосферных взвесей [2], и особенно это касается частиц размером менее 2,5 мкм, которые характеризуются относительно долгой продолжительностью жизни во взвешенном состоянии [3]. Взвешенные частицы адсорбируют большое количество токсичных веществ, которые также могут попадать во внутреннюю среду организма [5]. Показано, что длительное воздействие повышенных концентраций в атмосферном воздухе  $PM_{2.5}$  сокращает продолжительность жизни в популяции от нескольких месяцев до нескольких лет [4]. Один из основных механизмов токсического действия микроразмерных частиц – их способность индуцировать выработку активных форм кислорода (АФК), способствующих развитию окислительного стресса [6].

Способность клетки противостоять патогенному воздействию микроразмерных ксенобиотиков во многом зависит от адекватности репаративных механизмов индивидуума. К одному из универсальных внутриклеточных звеньев, опосредующих регуляторные функции АФК, можно отнести редокс-системы, представленные главным образом системой глутатиона (GSH) и тиоредоксина (TRX) [7]. Обе эти системы, будучи наиболее чувствительными к окислительному стрессу, эффективно восстанавливают дисульфидные компоненты белков за счёт активации специфических ферментных систем. TRX-система, модулируя активность факторов транскрипции, в первую очередь NF- $\kappa$ B, играет ключевую роль в защите клеточных структур от деструктивного влияния различных вариантов окислительного стресса [8]. TRX-система, как и глутатионовая, участвует в регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов и апоптоза [9]. В дополнение к своей функции в качестве ключевого регулятора в окислительно-восстановительных процессах, связанных с окислительным стрессом, тиоредоксин играет важную роль в фолдинге белков, регуляции нитрозативного стресса, клеточного роста и дифференцировки [10–12].

Целью настоящего исследования было оценить влияние микроаэрозолей атмосферного воздуха на развитие окислительного стресса у здоровых людей, проживающих в условиях урбанизированной территории, и установить роль тиол-дисульфидного звена в защите от окислительных нарушений.

## Материал и методы

*Территория исследования и отбор образцов микроаэрозолей.* Владивосток – самый большой город в Дальневосточном федеральном округе России и крупнейший русский морской порт в Тихом океане. Во Владивостоке немного индустриальных пред-

приятий, но высока транспортная нагрузка. Это определило наш выбор для исследования фона природных и техногенных взвесей города-порта Владивостока и его пригородной зоны.

Пробы снега отбирались во время снегопадов с 2010 по 2014 г. в 13 районах Владивостока [13]. Собирался только верхний слой (5–10 см) свежеснег с площадью 1 м<sup>2</sup> в стерильных контейнерах объёмом 3 л, предварительно отмытые бидистиллированной водой, чтобы исключить вторичное загрязнение антропогенными аэрозолями.

*Анализ образцов частиц.* После таяния снега из каждого образца набирали 60 мл жидкости и анализировали на лазерном анализаторе частиц Analysette 22 NanoTec (Fritsch, Германия). Это позволяло в ходе одного измерения устанавливать распределение частиц по размерам, а также определять их форму. Для получения сухих проб непосредственно из воздуха применялись пробоотборник LSV 3.1 (Derenda, Германия) с фильтром MGG (micro-glass fibre paper) диаметром 47 мм (Munktell, Германия) согласно стандарту CEN 12341 ( $PM_{10}$ ). Фильтры высушивали перед измерением в термостате при 40 °C, затем взвешивали на весах (Shimadzu AW-220, Япония) 10 раз до и после измерения. Вещественный анализ взвесей проводили на световом микроскопе Nikon SMZ1000 и сканирующем электронном микроскопе Hitachi S-3400N с энергодисперсионным спектрометром Ultra Dry (Thermo Scientific, США). Напыление образцов для электронного микроскопа производили платиной. Масс-спектрометрия высокого разрешения с индуктивно связанной плазмой (HR-ICP-MS), проводимая на Element XR (Thermo Fisher Scientific, США), использовалась для оценки содержания металлов в собранных образцах частиц из снега. Жидкую часть образцов перед выпариванием хранили при температуре 40 °C и анализировали согласно CV 3.18.05–2005 [20].

На основании наблюдений (2010–2014 гг.) и анализа результатов (лазерная гранулометрия, электронная микроскопия и масс-спектрометрия) для данной работы из исследованных 13 точек во Владивостоке [13] нами были выбраны две модельные: относительно-благоприятная (побережье, о. Русский) и неблагоприятная (транспортная развязка, материковая часть Владивостока).

Исследование проводилось с использованием оборудования ЦКП «Межведомственный центр аналитического контроля состояния окружающей среды» ДВФУ.

*Группы биомедицинского исследования и подготовка проб для анализа.* Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинкским соглашением (пересмотр 2013 г.) и одобрено Комитетом по биомедицинской этике Института. В исследование включали относительно здоровых жителей Владивостока и о. Русский, проживающих и работающих не менее 5 лет в радиусе 1 км от исследуемых территорий. Контингент обследуемых составил 121 практически здорового мужчину и 134 практически здоровых женщины в возрасте от 28 до 54 лет (средний возраст  $37 \pm 6$ ), полностью информированных о целях, задачах и процедурах исследова-

## Характеристика исследуемых параметров

Параметр	Функции
Тиоредоксин 1 (TR 1)	Антиоксидант, восстанавливает дисульфидные связи в белках, способствуя формированию у них правильной третичной структуры. Служит донором электронов для ряда ферментов, таких как рибонуклеотидные редуктазы, тиоредоксин пероксидазы (пероксиредоксины) и метионинсульфоксид редуктазы. Критически важен для редокс-регуляции функций белков и клеточной сигнализации через контроль окисления тиолов
Тиоредоксин-редуктаза 1 (TRP 1)	Фермент, восстанавливающий окисленную форму тиоредоксина
Малондиальдегид (МДА)	Продукт перекисного окисления липидов. Служит маркером перекисного окисления липидов и развития окислительного стресса
8-гидрокси-2'-деоксигуанозин (8-OHdG)	Образуется в результате окислительного повреждения ДНК. Один из наиболее чувствительных маркеров окислительного стресса
Протеин карбонил (ПК)	СО группы в белках – маркеры окислительного стресса. Образуются сравнительно рано и относительно стабильнее других продуктов окисления
Антиоксидантная активность (АОА)	Антиоксидантная активность – интегральный показатель, характеризующий функционирование антиоксидантной системы в целом
Глутатион (Г)	Основной эндогенный антиоксидант, напрямую участвующий в нейтрализации свободных радикалов и гидроперекисей липидов
Глутатион-редуктаза (ГР)	Фермент, восстанавливающий дисульфидную связь окисленного глутатиона до его сульфгидрильной формы. Отношение восстановленный/окисленный глутатион – ключевой фактор в поддержании окислительного клеточного баланса
Глутатион пероксидаза (ГП)	Антиоксидантный фермент, катализирует восстановление перекисей липидов в соответствующие спирты и восстановление пероксида водорода до воды. Препятствует развитию процесса свободнорадикального окисления
Супероксиддисмутаза (СОД)	Антиоксидантный фермент, катализирует дисмутацию супероксид-иона в кислород и пероксид водорода. Нейтрализует активные формы кислорода
Мембранный потенциал митохондрий лейкоцитов (МПМЛ)	Параметр, позволяющий оценить энергетическое состояние клетки. Один из маркеров митохондриальной активности

дования, давших письменное информированное согласие и прошедших предварительное клинико-лабораторное обследование и отбор. Критериями исключения служили беременность, наличие в медицинской карте записи о хроническом заболевании или указании на него, сделанного в устной форме, наличие острого заболевания, приём на момент испытания лекарственных препаратов, курение, наличие факторов профессионального риска. Добровольцы были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу, в зависимости от места проживания: группа 1 – относительно-благоприятная зона (о. Русский, являющийся административным районом Владивостока); группа 2 – неблагоприятная зона (материковая зона промышленного города-порта) [19].

*Анализ биомедицинских проб.* Исследование образцов плазмы крови проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA). В ходе работы использовались следующие реагенты: тиоредоксин-1 (Northwest Life Science Specialties, USA); тиоредоксин редуктаза 1 (Northwest Life Science Specialties, USA); малоновый диальдегид (МДА) (Northwest Life Science Specialties, USA); 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) (Northwest Life Science Specialties, USA); протеин карбонил (BioCell Corporation, New Zealand); общий антиоксидантный статус (OAC) (Randox Laboratories Ltd., UK); глутатион (MyBioSource, USA); глутатион редуктаза (MyBioSource, USA); глутатион пероксидаза 1 (MyBioSource, USA); супероксиддисмутаза (СОД) (eBioscience, USA). Измерение мембранного потенциала митохондрий лейкоцитов (МПМЛ) производили с использованием реагента MitoProbe™ JC-1 Assay Kit (Life Technologies, USA) на проточном цитометре BD FACS CANTO II (BD Biosciences, USA). Определяли процент клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий. Характеристика исследуемых параметров представлена в табл. 1.

## Результаты

Исходя из многолетних наблюдений [13, 14], можно выделить предпосылки к появлению среди районов города «относительно благоприятных» и «неблагоприятных» с точки зрения загрязнения атмосферного воздуха микрочастицами (табл. 2).

Количество частиц размерного диапазона  $PM_{10}$  в среднем составило 0,06–0,09  $мг/м^3$  для благоприятной зоны и 0,12–0,23  $мг/м^3$  для неблагоприятной.

«Чистая» точка взята на примере о. Русский, который, как административный район Владивостока, является экологически чистой зоной – здесь нет крупных предприятий, загрязняющих окружающую среду, и интенсивного транспортного потока. Основное влияние на состав взвесей оказывает берег моря (галит, силикаты) и леса (органический детрит, пыльца). Было выявлено, что в пробах с о. Русский преобладает природная крупнодисперсная пыль, имеющая размер частиц в сотни мкм. Такие крупные природные частицы не проникают в лёгкие и в ходе естественного защитного процесса оседают в верхних дыхательных путях и носовой полости, не оказывают серьёзного негативного воздействия на функциональное состояние организма [2]. При исследовании с помощью сканирующей электронной микроскопии выявлено, что в пробах, отобранных на о. Русский, вещественный состав твёрдых частиц атмосферного воздуха представлен преимущественно галитами и алюмосиликатами. Превышение нормального уровня содержания тяжёлых металлов при изучении состава проб снега с помощью масс-спектрометрии не выявлено.

Модельная «грязная» точка в материковой части Владивостока взята в районе наиболее крупного транспортного узла. Выбросы большинства промышленных предприятий Владивостока происходят на высоте не более 50 м. Кроме выбросов промышленных предприятий, атмосферный воздух Владивостока загрязняет дым, зола средних и крупных котельных, мусоросжигательный завод. Пылевое загрязнение Владивостока в среднем превышает предельно допустимую концентрацию (ПДК) в несколько раз; так, максимальные величины загрязнения воздуха изменяются от 1,5  $мг/м^3$  летом и до 3,4  $мг/м^3$  весной [13]. Пыль, преобладающая в образцах из условно неблагоприятного района, имела размер частиц от 0,1 до десятков мкм.

Как показал электронно-микроскопический анализ, в пробах преобладают техногенные частицы, источником которых служит автотранспорт – сажа, металлосодержащие частицы (Fe, Cr, Ni, Pb, Zn), резина, асфальт.

**Характеристики районов исследования по наличию объектов на их территории и их влиянию на состав атмосферных взвесей**

Типичный «относительно благоприятный» район		Типичный «неблагоприятный» район	
Характеристика объекта	Влияние на состав атмосферных взвесей	Характеристика объекта	Влияние на состав атмосферных взвесей
Отсутствие крупных промышленных предприятий с многотоннажным выбросом отходов в атмосферу	–	Наличие крупных промышленных предприятий с многотоннажным выбросом отходов в атмосферу	Спеки, шлаки, полиметаллические частицы, стёкла, синтетические волокна, сажа
Отсутствие ТЭЦ	–	Наличие ТЭЦ	Уголь, спеки, шлаки, сажа
Отсутствие крупных автотранспортных развязок и магистралей	–	Наличие крупных автотранспортных развязок и магистралей	Мелкодисперсная сажа, резина, металлосодержащие частицы (Fe, Cr, Pb, Zn, Au, Pt, Ir)
Отсутствие предприятий по металлообработке и гальваническому производству	–	Наличие предприятий по металлообработке и гальваническому производству	Металлосодержащие частицы (Fe, Cr, Zn)
Наличие крупных лесопарковых зон	Органический детрит, пыльца, аэропланктон	–	–
Наличие побережья реки или моря	Галит, сильвинит, силикаты, алюмосиликаты, морской органический детрит	–	–
В наибольшей степени представлены крупнодисперсные частицы		В наибольшей степени представлены мелкодисперсные частицы	

Кроме крупных частиц, наблюдается большое количество микрочастиц потенциально опасных размеров – 200–300 нм (7%), не идентифицируемых в пробах из относительно благоприятного района. По качественному составу эти частицы являются частицами металлов и сажи.

Исследование химического состава снега в районе Владивостока с помощью масс-спектрометрии позволило выявить повышенное содержание Сг ( $5,826 \pm 1,7$  против  $0,35 \pm 0,2$  в чистой точке,  $p \leq 0,001$ ).

Результаты обследования иммунометаболических параметров здоровых жителей представлены в табл. 3, 4.

Выявленные нарушения у здоровых жителей, проживающих в неблагоприятном районе промышленного города-порта, характеризуются значительным возрастанием уровня окислительного повреждения белков (на 21% относительно населения условно-благоприятного района) и ДНК (на 12%), содержания лейкоцитов с пониженным уровнем мембранного потенциала митохондрий (на 53%). Об активации процессов свободнорадикального окисления липидов и смещении баланса в системе перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) в сторону перекисидации у населения условно-неблагоприятного района свидетельствует повышение уровня МДА (на 41%) и индекса МДА/АОА (на 29%).

Одним из основных механизмов, посредством которых микрогазовые частицы неблагоприятно влияют на здоровье, является их способность индуцировать выработку АФК, что приводит к развитию окислительного стресса [15]. Ми-

крогазовые частицы могут проникать в респираторный тракт намного глубже, чем большие частицы. К тому же, микрогазовые частицы способны сорбировать токсические вещества, в том числе металлы [2]. Увеличение уровней прооксидантных маркеров (MDA, 8-OHdG, PC) в нашем исследовании у людей, проживающих в индустриальной зоне, по сравнению с жителями парковой зоны (см. табл. 4), возможно, связано с различиями в содержании металлов переменной валентности в частицах твердых воздушных загрязнителей. Эти металлы усиливают процессы генерации АФК, способствуя образованию в реакциях Фентона или Хабера–Вайса высокорективных гидроксильных радикалов, реагирующих практически со всеми биомолекулами [15–16].

Интенсификация процессов перекисидации у здоровых жителей индустриального района вызывает ответную реакцию со стороны системы АОЗ. Увеличение общей антиоксидантной активности (АОА, на 82%) позволяет в некоторой степени сдерживать процессы окислительной модификации перекисных макромолекул и поддерживать редокс-потенциал на уровне, соответствующем напряжённой ответной реакции организма в процессе воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. У жителей условно-неблагоприятного района для поддержания антиоксидантной защиты увеличивается синтез СОД (на 15%), осуществляющей инактивацию свободных радикалов и уменьшающей образование гидроперекисей, что обуславливает снижение продукции ГП (на 20%). Обеспечение восстановительного потенциала тиол-дисульфидного звена происходит за счёт увеличения тиреодоксина (на 33%) и глутатиона (на 30%) при стабильном содержании редуцтаз (ГР и TRP1).

Таблица 3

**Параметры прооксидантной системы, энергетического состояния клеток у здоровых людей, проживающих в относительно благоприятной и неблагоприятной зоне промышленного города-порта**

Группа	МДА, мкмоль/л	МДА/АОА, у.е.	ПК, нмоль/мг	8-OHdG, нг/мл	МПМЛ, %
Группа 1	$2,2 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,03$	$7,12 \pm 0,07$	$0,67 \pm 0,03$
Группа 2	$3,1 \pm 0,22^*$	$1,05 \pm 0,15$	$0,51 \pm 0,02^*$	$7,98 \pm 0,23^*$	$1,03 \pm 0,05^*$

Проведение корреляционного анализа позволило установить взаимодействие основных участников процесса у здоровых людей в условиях неблагоприятного качества воздушной среды. Наиболее высокий уровень корреляционной связи ( $-0,84$ ,  $p = 0,0001$ ) выявлен для общей антиоксидантной активности (АОА) и содержания

Таблица 4

**Параметры антиоксидантной системы у здоровых людей, проживающих в относительно благоприятной и неблагоприятной зонах промышленного города-порта**

Группа	TR 1, нг/мл	TRP 1, нг/мл	Г, мкг/мл	ГП, нг/мл	ГР, нг/мл	АОА, ммоль/л	СОД, нг/мл
Группа 1	$6,87 \pm 0,08$	$2,09 \pm 0,01$	$41,59 \pm 1,76$	$0,82 \pm 0,01$	$1,33 \pm 0,13$	$2,1 \pm 0,22$	$13,27 \pm 0,20$
Группа 2	$9,12 \pm 0,28^{**}$	$2,27 \pm 0,02$	$54,06 \pm 2,81^{**}$	$0,54 \pm 0,05^*$	$1,38 \pm 0,31$	$3,82 \pm 0,06^{**}$	$15,33 \pm 0,18^*$

малонового диальдегида (МДА). Негативная направленность связи отражает сдерживающее воздействие компонентов АОЗ на накопление продуктов перекисидации липидов на данном этапе взаимодействия систем. Как для МДА ( $-0,54, p = 0,022; 0,71, p = 0,001$ ), так и для индекса МДА/АОА – параметра, характеризующего соотношение систем ПОЛ и АОЗ ( $-0,54, p = 0,023; 0,71, p = 0,0001$ ), зафиксированы корреляционные связи с показателями глутатионового звена антиоксидантной защиты. Это обусловлено тем, что за счёт активации глутатионового звена АОЗ прерывается цепная реакция окисления липидов, что позволяет сдерживать стресс-индуцированное лавинообразное накопление продуктов перекисидации липидов, поскольку глутатион обеспечивает восстановление гидроперекисей фосфолипидов мембран глутатион-S-трансферазами и ГП [17].

Уровень окислительного повреждения белков в значительной степени зависит от активности тиоредоксинового звена АОЗ ( $-0,58, p = 0,011$ ). TP система препятствует образованию липопероксидов, конъюгирующих с аминокислотными остатками и приводящих к окислительной модификации белков. Помимо этого, тиоредоксин восстанавливает дисульфидные связи в окисленно-модифицированных белках. Основную роль в поддержании уровня мембранного потенциала митохондрий лейкоцитов при воздействии микротоксикантов атмосферного воздуха играет глутатионовое звено АОЗ – глутатионпероксидаза и глутатион ( $-0,57, p = 0,002; 0,51, p = 0,006$ ). Окислительное повреждение ДНК у здоровых жителей промышленного центра вызывает активный отклик со стороны тиоредоксиновой системы ( $0,63, p = 0,004; 0,53, p = 0,022$ ) и СОД ( $0,72, p = 0,001$ ). Тиоредоксиновое звено обеспечивает защиту целостности ядерного материала за счёт поддержания редокс-потенциала клеток, передачи сигнала остальным участникам АОЗ, участвуя в репарации возникших повреждений молекулы ДНК. СОД обеспечивает 1-ю линию защиты от свободнорадикального повреждения макромолекул за счёт инактивации супероксид-анион радикалов.

## Обсуждение

Загрязнение атмосферного воздуха – один из наиболее опасных факторов экологического риска для здоровья населения [29]. При техногенном загрязнении городской среды наибольшую опасность для здоровья представляют нано- и микроразмерные частицы атмосферных взвесей. Показано, что микрочастицы обладают провоспалительным, канцерогенным, тератогенным, цитотоксическим действием, вызывают развитие аллергопатологии [18].

Атмосферные взвеси из относительно благоприятного района состоят из природных компонентов, с которыми человек и животные на Земле находятся в контакте с момента появления – частиц минералов и горных пород, органических компонентов (пыльца, детрит, фрагменты насекомых, аэропланктон). Техногенные взвеси в неблагоприятном районе насыщены токсичными компонентами, в числе которых одни из самых опасных техногенных частиц – сажа и микрочастицы металлов. Особого внимания заслуживают твёрдые частицы, выделяющиеся в окружающую среду с выхлопными газами дизельных автомобилей. Автомобильная сажа, попадающая в окружающую среду с выхлопными газами транспорта, – это сложнотоксическая система, содержащая не только углерод, но и большое количество металлов, в том числе токсичных. Неудивительно, что ранее была показана способность сажевых частиц выхлопов повышать риск раковых заболеваний и служить причиной преждевременной смертности, вызывая осложнения респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, ведь некоторые из них являются наноразмерными [19]. В нашем исследовании было выявлено увеличение содержания хрома в пробах снега промышленного города-порта по сравнению с условно-благоприятной точкой. Хром способен вызывать значительные изменения в хроматидах при хроническом воздействии, что свидетельствует о его мутагенности и канцерогенности, причём механизм генотоксического действия связан с процессами подавления стабильности синтеза ДНК, активацией окислительного повреждения ДНК и апоптоза [20]. Последние данные свидетельствуют об участии рассогласования репарации ДНК в формировании двунитевых разрывов.

Так, мутагенные аддукты аскорбат-хром-ДНК приводят к ошибкам репарации двунитевых разрывов через негомологичное конечное присоединение [21].

Микрочастицы вызывают окислительный стресс, который может привести к возникновению и развитию воспалительных процессов в лёгких, кровеносной системе или других, даже отдалённых, тканях [22]. Отрицательное воздействие мелкодисперсных частиц на здоровье людей подтверждается результатами исследования систем перекисного окисления (ПО)–АОЗ. Наблюдаемая динамика исследуемых процессов, на наш взгляд, свидетельствует о развитии ранней стадии повреждения в ответ на воздействие АФК. На этом этапе окислительные повреждения в наибольшей степени затрагивают наиболее чувствительные параметры организма – структурно-функциональное состояние белков и степень предрасположенности лейкоцитов к апоптотическим изменениям. Избыток АФК вместе с ростом концентрации продуктов перекисного окисления в крови способствует индукции процессов окислительной модификации белков, в том числе необратимой – карбонилированию [23]. Окислительное повреждение ДНК вызывает нарушение считывания информации и опосредует синтез белков с изменёнными физико-химическими свойствами, меняя метаболизм и структурно-функциональный статус клетки. Выраженные нарушения каталитических способностей и процессов репарации белков могут приводить к активации апоптоза клетки, а дальнейший рост деструкции протеинов – к некротическому лизису [24].

Подобный характер нарушений, обусловленный воздействием мелкодисперсных частиц атмосферного воздуха, свидетельствует о смещении окислительно-антиоксидантного баланса. Здоровый организм может частично сдерживать уровень повреждений в условиях окислительного стресса [25]. Высокая активность антиоксидантных систем у здоровых жителей относительно неблагоприятного района показывает наличие адаптационных ресурсов, позволяя до определённой степени компенсировать стресс-индуцированные повреждения. Наибольший вклад в механизмы защиты вносит глутатионовое звено – ГП как основной утилизатор гидропероксидов и СОД, поддерживающая стационарную концентрацию супероксидных радикалов на определённом уровне, защищая тем самым клеточные структуры от повреждающего действия супероксидрадикалов и гидроксильных радикалов и создавая условия для нормализации энергетической функции клеток и снижения окислительного повреждения белков. Тиоредоксиновое звено АОЗ подключается при возрастании уровня окислительного повреждения ДНК как основной репаративный фактор (восстановление тиол-дисульфидных связей).

## Заключение

Таким образом, экологическая ситуация в модельных точках Владивостока характеризуется различным содержанием крупнодисперсных и мелкодисперсных частиц в атмосферном воздухе, а также их качественным наполнением, что сказывается на ответной реакции организма.

Воздействие мелкодисперсных частиц атмосферного воздуха на организм относительно здоровых жителей промышленного города-порта вызывает развитие окислительных модификаций белков и ДНК, способствующих изменению энергетического потенциала лейкоцитов. Выраженный ответ со стороны тиол-дисульфидной системы АОЗ позволяет поддерживать баланс перексидативных-антиоксидантных процессов, тем самым защищая клеточные и субклеточные структуры от значительных окислительных повреждений. Однако длительное стресс-индуцирующее воздействие микроразмерных частиц может привести к стойким изменениям в трансдукции сигнала и экспрессии генов, истощению адаптационных и репаративных возможностей организма и способствовать развитию патологии.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Гранта Президента РФ для молодых докторов наук (МД-7373.2016.5) и Министерства образования и науки Российской Федерации (RFMEF159414X0006).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

(п.п. 1–4, 6, 8–12, 15, 16, 18–22, 24, 25 см. References)

5. Иванов В.П., Трухан С.Н., Кочубей Д.И., Куценогий К.П., Макаров В.И. Анализ природы адсорбированных слоев атмосферных аэрозолей. *Химия в интересах устойчивого развития*. 2006; (5): 449–52.
7. Куликов В.Ю. Роль окислительного стресса в регуляции метаболической активности внеклеточного матрикса соединительной ткани (обзор). *Медицина и образование в Сибири*. 2009; (4). Available at: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=363](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=363)
13. Голохваст К.С. Атмосферные взвеси городов Дальнего Востока. Владивосток: ДВФУ; 2013.
14. Голохваст К.С., Христофорова Н.К., Кики П.Ф., Гульков А.Н. Гранулометрический и минералогический анализ взвешенных в атмосферном воздухе частиц. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2011; (2): 94–100.
17. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Ткачев В.О. Некоторые принципы и механизмы редокс-регуляции. *Кислород и антиоксиданты*. 2009; (1): 3–64.
23. Дубинина Е.Е. *Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток: жизнь и смерть, созидание и разрушение. Физиологические и клинико-биохимические процессы*. СПб.: Мед. Пресса; 2006.

## References

1. Gehring U., Gruziova O., Agius R.M., Beelen R., Custovic A., Cyrys J., et al. Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environ. Health Perspect.* 2013; 121 (11-12): 1357–64.
2. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G., Shibuya K., Adair-Rohani H., et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2224–60.
3. Lisitsyn A.P. *Processes of Oceanic Sedimentation: Lithology and Geochemistry, Special Publications Series*. Washington: American Geophysical Union; 1991.
4. Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A., Brook J.R., Bhatnagar A., Diez-Roux A.V., et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121 (21): 2331–78.
5. Ivanov V.P., Trukhan S.N., Kochubey D.I., Kutsenogiy K.P., Makarov V.I. Analysis of nature of adsorbed layers of atmospheric aerosols. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya*. 2006; (5): 449–52. (in Russian)
6. Mikkelsen R.B., Wardman P. Biological chemistry of reactive oxygen and nitrogen and radiation-induced signal transduction mechanisms. *Oncogene*. 2003; 22 (37): 5734–54.
7. Kulikov V.Yu. Role of oxidative stress in metabolic regulation of activity of extracellular matrix in connective tissue (review). *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2009; (4). Available at: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=363](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=363) (in Russian)
8. Holmgren A., Lu J. Thioredoxin and thioredoxin reductase: current research with special reference to human disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 396 (1): 120–4.
9. Mahmood D.F.D., Abderrazak A., El Hadri K., Simmet T., Rouis M. The thioredoxin system as a therapeutic target in human health and disease. *Antioxid. Redox. Signal.* 2013; 19 (11): 1266–303.
10. Carillo Torrao R.B.D., Dias I.H.K., Bennett S.J., Dunston C.R., Griffiths H.R. Healthy ageing and depletion of intracellular glutathione influences T cell membrane thioredoxin-1 levels and cytokine secretion. *Chem. Cent. J.* 2013; 7 (1): 150.
11. Lillig C.H., Holmgren A. Thioredoxin and related molecules—from biology to health and disease. *Antioxid. Redox. Signal.* 2007; 9 (1): 25–47.
12. Zschauer T.C., Kunze K., Jakob S., Haendeler J., Altschmid J. Oxidative stress-induced degradation of thioredoxin-1 and apoptosis is inhibited by thioredoxin-1-actin interaction in endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31 (3): 650–6.
13. Golokhvast K.S. *Atmospheric Suspensions in Cities of Far East [Atmosfera vzvesi gorodov Dal'nego Vostoka]*. Vladivostok: DVFU; 2013. (in Russian)
14. Golokhvast K.S., Khristoforova N.K., Kiku P.F., Gul'kov A.N. Granulometric and mineralogical analysis of particles suspended in atmospheric air. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2011; (2): 94–100. (in Russian)
15. Donaldson K. The biological effects of coarse and fine particulate matter. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60 (5): 313–4.
16. Lushchak V.I. Adaptive response to oxidative stress: Bacteria, fungi, plants and animals. *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* 2011; 153 (2): 175–90.
17. Zhenkov N.K., Men'shchikova E.B., Tkachev V.O. Some principles and mechanisms of redox regulation. *Kislород i antioksidanty*. 2009; (1): 3–64. (in Russian)
18. Njuguna J., Pielichowski K., Zhu H. *Health and Environmental Safety of Nanomaterials*. Sawston: Woodhead Publishing; 2014.
19. Mastrofrancesco A., Alfè M., Rosato E., Gargiulo V., Beatrice C., Di Blasio G., et al. Proinflammatory effects of diesel exhaust nanoparticles on scleroderma skin cells. *J. Immunol. Res.* 2014; 2014: 138751.
20. Faurschou A., Menné T., Johansen J.D., Thyssen J.P. Metal allergen of the 21st century – a review on exposure, epidemiology and clinical manifestations of palladium allergy. *Contact Dermatitis*. 2011; 64 (4): 185–95.
21. Ogino K., Wang D.H. Biomarkers of oxidative/nitrosative stress: an approach to disease prevention. *Acta Medica Okayama*. 2007; 61 (4): 181–9.
22. *HEI Review Panel on Ultrafine Particles: Understanding the Health Effects of Ambient Ultrafine Particles*. Boston: Health Effects Institute; 2013.
23. Dubinina E.E. *Products of Oxygen Metabolism in Functional Activity of Cells (Life and Death, Creation and Destruction), Physiological and Clinical Biochemical Aspects [Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok: zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie. Fiziologicheskie i kliniko-biokhimicheskie protsessy]*. St. Petersburg: Med. Pressa; 2006. (in Russian)
24. Shen Z.Y., Shen W.Y., Chen M.H., Shen J., Zeng Y. Reactive oxygen species and antioxidants in apoptosis of esophageal cancer cells induced by As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. *Int. J. Mol. Med.* 2003; 11 (4): 479–84.
25. Wu Y.T., Wu S.B., Wei Y.H. Metabolic reprogramming of human cells in response to oxidative stress: implications in the pathophysiology and therapy of mitochondrial diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (35): 5510–26.

Поступила 06.11.16  
Принята к печати 16.01.17

© ЭЛЬПИНЕР Л.И., ДЗЮБА А.В., 2017

УДК 614.7:551.345:578/579

Эльпинер Л.И., Дзюба А.В.

## МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕГРАДАЦИИ ЗОНЫ МНОГОЛЕТНЕЙ МЕРЗЛОТЫ: ПРОБЛЕМА ПАЛЕОВИРУСНОЙ КОНТАМИНАЦИИ

ФГБУН «Институт водных проблем» Российской академии наук, 119991, г. Москва

*Излагается концепция возможной глобальной вирусной инвазии, связанной с процессами таяния вечной мерзлоты и вероятностью палеовирусного загрязнения подземных вод. Рассмотрен наиболее реальный механизм развития этого процесса, а также пути возможного формирования новой эпидемической обстановки, зависящие от особенностей использования населением подземных и поверхностных вод криолитозоны (зоны вечной мерзлоты) для питьевых целей. Обоснована необходимость развития углублённых масштабных междисциплинарных исследований с целью выяснения патогенетической значимости палеовирусов в зоне вечной мерзлоты и оценки необходимости разработки комплекса природоохранных и противоэпидемических мероприятий.*

**Ключевые слова:** климат; криолитозона; реактивация палеовирусов; медицинская гидрогеология; экологический кризис.

**Для цитирования:** Эльпинер Л.И., Дзюба А.В. Медико-экологические аспекты деградации зоны многолетней мерзлоты: проблема палеовирусной контаминации. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(8): 706–711. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-8-706-711>

**Для корреспонденции:** Эльпинер Леонид Исаакович, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУН «Институт водных проблем» Российской академии наук. E-mail: [elpiner@rambler.ru](mailto:elpiner@rambler.ru).