

# Miejscowe oddziaływanie pyłu zawieszonego na dolne drogi oddechowe

Local influence of particulate matter on lower respiratory tract

Andrzej Chciałowski<sup>1</sup>, Piotr Dąbrowiecki<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zastępca Dyrektora Wojskowego Instytutu Medycznego ds. Nauki w Warszawie; dyrektor: gen. bryg. prof. dr hab. n. med. Grzegorz Gielera

<sup>2</sup> Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski

Artykuł powstał na podstawie wykładu przedstawionego podczas VI Konferencji Naukowej im. gen. bryg. dr. hab. n. med. Wojciecha Lubińskiego „Wpływ zanieczyszczeń powietrza na zdrowie” 21.04.2016 r. w Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie.

**Streszczenie.** Zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego są obecnie głównymi przyczynami zagrożeń środowiska i wpływają niekorzystnie na zdrowie człowieka. Przyczyniają się do rozwoju głównie chorób układu oddechowego i sercowo-naczyniowego z wszelkimi ich konsekwencjami, takimi jak zawał serca, udar mózgu czy rak płuca. Czynnikiem determinującym ich toksyczność, oprócz budowy i składu chemicznego, jest ich depozycja płucna. Ważną rolę w degradacji cząstek pyłu zawieszonego i inicjacji procesu zapalnego odgrywają makrofagi z ich funkcją fagocytarną. Uruchomienie wewnątrzkomórkowych mechanizmów stresu oksydacyjnego i stymulacji jądrowych czynników transkrypcyjnych wpływa na syntezę mediatorów zapalnych, zwłaszcza cytokin, chemokin i cząsteczek adhezyjnych. Indukowana działaniem pyłu supresja układu immunologicznego płuc sprzyja upośledzeniu jego funkcji obronnych oraz promocji odpowiedzi Th<sub>2</sub>-zależnej. Poznanie molekularnych mechanizmów uszkadzających strukturę komórki może się przyczynić do syntezy leków hamujących niekorzystne skutki działania mediatorów stresu oksydacyjnego.

**Słowa kluczowe:** zanieczyszczenia powietrza, pył zawieszony, stres oksydacyjny, zapalenie miejscowe, dolne drogi oddechowe

**Abstract.** Air pollution is now the main cause of environmental hazard and show adverse effects on human health. It contributes most often to the development of respiratory and cardiovascular system diseases with any consequences as myocardial infarction, stroke and lung cancer. The factors determining its toxicity except its structure and chemical composition is their pulmonary deposition. Macrophages with their phagocytic function play an important role in degradation of the particulate matter and initiation of the inflammatory process. Mobilization of intracellular mechanisms of oxidative stress and stimulation of transcriptional nuclear factors affect inflammatory mediators, in particular cytokines, chemokines and adhesion molecules. Suppression of the lung immune system induced by the particulate matter creates favorable conditions for impairment of its defense functions and promotes Th<sub>2</sub> lymphocytes response. Understanding the molecular mechanisms of cell structure damage, can contribute to the synthesis of drugs inhibiting the adverse effects of oxidative stress mediators.

**Key words:** air pollution, particulate matter, oxidative stress, local inflammation, lower respiratory tract

Nadesłano: 30.11.2016. Przyjęto do druku: 5.12.2016

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2017; 95 (1): 40–45

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

**Adres do korespondencji**

ptk dr hab. n. med. Andrzej Chciałowski

Wojskowy Instytut Medyczny

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

tel./fax +48 261 816 735

e-mail: achcialowski@wim.mil.pl

## Wstęp

Zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego są obecnie głównymi przyczynami globalnych zagrożeń środowiska, a ich definicja zapisana w Ustawie z dnia 31.01.1980 r. O ochronie i kształtowaniu środowiska mówi, że „zanieczyszczeniem powietrza atmosferycznego jest wprowadzenie do powietrza substancji stałych, ciekłych lub gazowych w ilościach, które mogą ujemnie wpłynąć na zdrowie człowieka, klimat, przyrodę żywą, glebę, wodę lub spowodować inne szkody w środowisku [1,2].

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w ostatnich 15 latach jednoznacznie wskazują, że zanieczyszczenia powietrza wywierają niekorzystny wpływ na organizm człowieka i przyrodężywioną. Skutki takiego działania przejawiać się mogą w różnoraki sposób, wywołując niekiedy łagodne i czasami trudne do skojarzenia objawy, takie jak rozdrażnienie, świąd spojówek i łzawienie, a także być przyczyną nagłych i ciężkich nasileń duszności u chorych na astmę czy POChP oraz nasilenia objawów chorób układu sercowo-naczyniowego [3,4]. Według danych WHO w 2012 roku były one przyczyną około 72% przedwczesnych zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca i udarów mózgu, 11% zgonów z powodu POChP lub ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych oraz 12% zgonów z powodu raka płuc [5]. Obecnie doskonale znane są skutki tzw. wielkiego smogu w Londynie z grudnia 1952 roku, podczas którego normy zanieczyszczeń zostały przekroczone 50-krotnie, a liczba zgonów wyniosła około 12 tys. i dotyczyła zwłaszcza noworodków, małych dzieci i osób w starszym wieku [6].

Większość badań epidemiologicznych wskazuje na istnienie znaczącego liniowego związku poziomu stężeń pyłów zawieszonych (*particulate matter* – PM) i skutków zdrowotnych z uwzględnieniem sezonów, lokalizacji i ekspozycji kilkudniowych, miesięcznych lub kilkuletnich. Ich potwierdzeniem jest stwierdzone w badaniach Utah Valley zmniejszenie całkowitej liczby zgonów i zachorowalności na choroby układu oddechowego w okresie strajków w lokalnych fabrykach stali, które spowodowały redukcję zanieczyszczenia powietrza [7]. Z kolei podczas olimpiady w Atlancie w 1996 roku zmiany w funkcjonowaniu transportu miejskiego zredukowały emisje zanieczyszczeń z samochodów osobowych (np. ozonu) o około 30%, co spowodowało zmniejszenie w tym okresie liczby przypadków zaostrzeń astmy o 40%, a liczby interwencji doraźnej pomocy o 19% [8]. W Hong Kongu ograniczenia wprowadzone tylko w ciągu jednego weekendu, wymagające użycia przez wszystkie elektrownie i pojazdy drogowe paliwa ze zmniejszoną zawartością siarki, natychmiast doprowadziły do zmniejszenia stężenia  $SO_2$  w środowisku, a w konsekwencji liczba sezonowych zgonów zmniejszyła się z 3,9% do 2% [8].

## Depozycja cząstek pyłu zawieszonego

Zanieczyszczenia powietrza dzielone są najczęściej na gazowe (gazy i pary) oraz stałe, występujące w postaci aerozolu – tzw. pył zawieszony o różnym stopniu rozdrobnienia, a tym samym o zróżnicowanej wielkości cząstek [9]. Są one pochodzenia naturalnego lub antropogenicznego i wywierają skutki zdrowotne poprzez obecne na ich powierzchni związki o charakterze cytotoksycznym, genotoksycznym i mutagennym [10]. Najczęstszymi ich źródłami są procesy spalania przemysłowego węgla i innych paliw płynnych, zwłaszcza w silnikach wysokoprężnych, wytwarzania energii elektrycznej czy też spalania biomasy w piecach i kuchniach gospodarstw domowych [3]. Zależnie od wielkości cząsteczki pyłu zawieszonego dzielone są na tzw. gruboziarniste – około  $10\ \mu m$  ( $PM_{10}$ ), drobne –  $<2,5\ \mu m$  ( $PM_{2,5}$ ), i bardzo drobne –  $<0,1\ \mu m$  (*ultra fine particulates*) [11]. Z zaabsorbowanych na ich powierzchni związków organicznych największy wpływ na zdrowie organizmów żywych, a zwłaszcza człowieka, wywierają wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne oraz ich aminowe i nitrowe pochodne [12].

Ludzkie płuca stanowią około 80–120 m<sup>2</sup> powierzchni wymiany gazów oddechowych (tlenu i dwutlenku węgla) i w ciągu doby wentylowanych jest przez nie 10–20 tys. litrów otaczającego powietrza, zawierającego w swoim składzie frakcje gazowe oraz różnej wielkości cząsteczki pyłu zawieszonego [13]. Jednym z ważnych czynników determinujących toksyczność jest ich charakterystyka dozymetryczna, obejmująca sposób ich depozycji, tj. osadzania, retencji, przemieszczania i rozpuszczania w różnych regionach płuc [14]. Depozycja uzależniona jest od wielkości aerodynamicznej i kształtu, ale także od szybkości i głębokości oddychania oraz struktury płuc. Generalnie przy dużej ich wielkości i większej częstotliwości oddechów depozycja ograniczona jest do części proksymalnej dolnych dróg oddechowych, podczas gdy niewielkie ich rozmiary oraz wolny, głęboki oddech sprzyjają depozycji obwodowej [12,13]. Cząsteczki o średnicy  $<10\ \mu m$  są najbardziej niebezpieczne, ponieważ penetrują do pęcherzyków płucnych i przyczyniają się do ich uszkodzenia oraz następowej penetracji do krwioobiegu, przez co roznoszone są po całym organizmie, prowadząc do rozwoju zwłaszcza chorób układu sercowo-naczyniowego i chorób OUN [14-16]. Badania wykonane z wykorzystaniem cząsteczek znakowanych substancją radioaktywną wykazały, iż cząsteczki o wielkości  $2,5\ \mu m$  w 83% osiągały obwodową depozycję płucną, podczas gdy większe (o wielkości  $8,2\ \mu m$  i  $11,5\ \mu m$ ) tylko w 49% i 31% [13]. Ich wielkość związana była także z dłuższym okresem „zatrzymania” w obrębie płuc. Przy ich mniejszej średnicy czas ekspozycji wydłużał się – dla  $2,5\ \mu m$  zatrzymanych po 24 godzinach było 77% cząsteczek, zaś dla średnicy  $8,2\ \mu m$  tylko 15% [17].

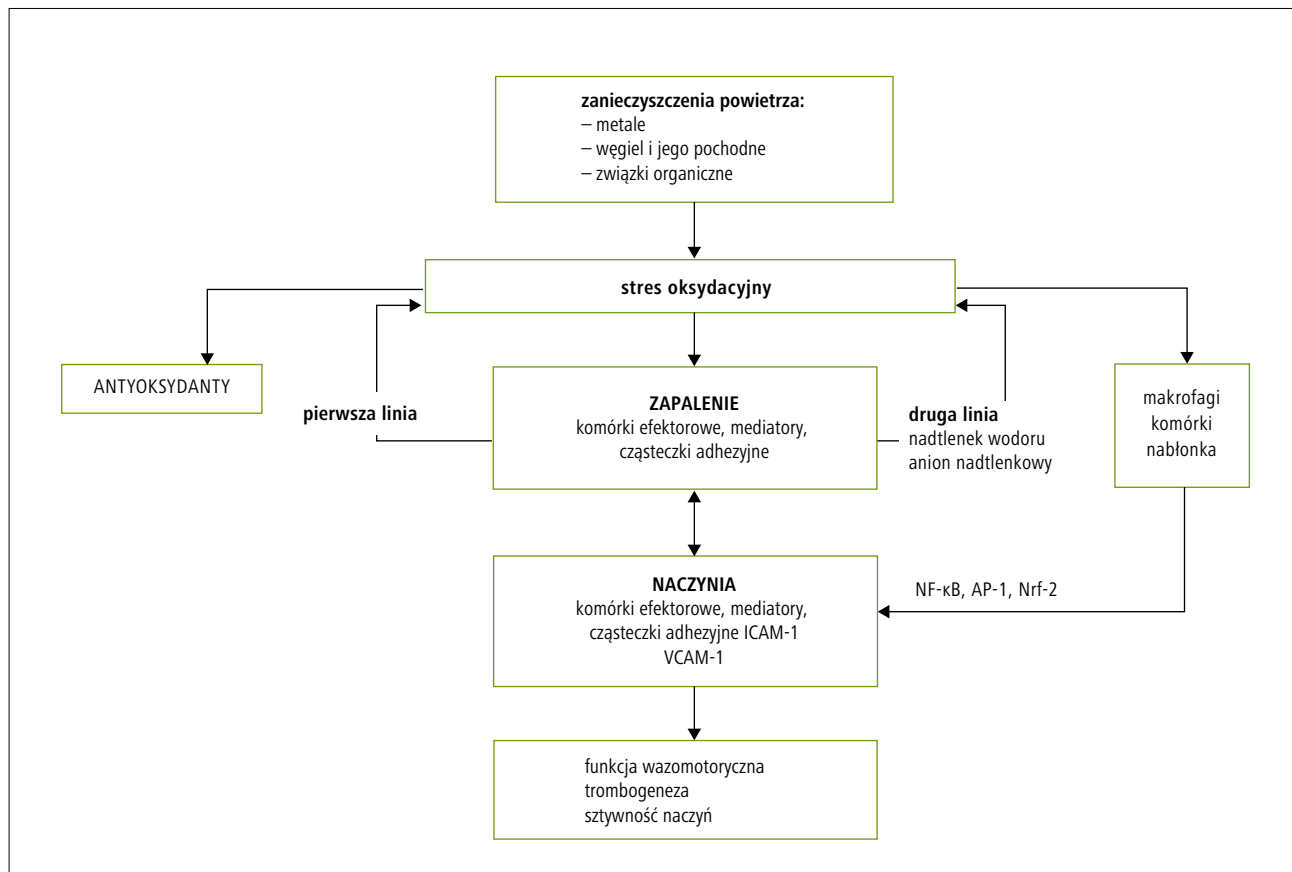
Mechanizmy obronne płuc wystarczają zazwyczaj do usunięcia zanieczyszczeń z powierzchni dolnych dróg oddechowych w wyniku mechanizmu rzęskowego i następowego wykrztuszania z płwociną [12]. Dotyczy to zwłaszcza dużych cząstek. W przypadku cząstek mniejszych, przedostających się bezpośrednio do obwodowych partii płuc, ich neutralizacja przebiega w mechanizmie fagocytozy makrofagowej z ich następową depozycją wewnątrzkomórkową, której następstwem jest najczęściej gromadzenie się makrofagów w okolicznych węzłach chłonnych klatki piersiowej [18-20].

Cząstki o najmniejszych rozmiarach są mniejsze od komórek, stąd łatwość przenikania do wnętrza i uszkodzenia struktur wewnątrzkomórkowych. Z drugiej strony penetrują one bezpośrednio do krwiobiegu i przenoszone są do różnych narządów [21]. Jak wspomniano wcześniej, zdrowe ptuła są zdolne do skutecznego oczyszczania w mechanizmie transportu śluzowo-rzęskowego większości cząstek pyłu zawieszonego, niemniej jednak w przypadku ich zwiększonego napływu, zaburzenia funkcji układu oddechowego lub odpornościowego, względnie dużej ich toksyczności mechanizmy te mogą być zaburzone i niewystarczające. Wiadomo, że na powierzchni cząsteczek pyłu zawieszonego znajdującego się w powietrzu oddechowym znajdują się cząsteczki metali zdolne do wywoływania reakcji oksydacyjnych z wytworzeniem reaktywnych form tlenu, powodujących w pierwszej kolejności uszkodzenie komórek nabłonka oddechowego oskrzeli oraz komórek pęcherzyków płucnych [22,13].

### Miejscowe działanie cząsteczek pyłu zawieszonego

Aktualny stan wiedzy oraz dotychczasowe badania wzajemnych powiązań i mechanizmów prowadzących do miejscowego uszkodzenia komórek nabłonka oddechowego oskrzeli, pęcherzyków płucnych oraz makrofagów i granulocytów obojętnochłonnych pozwalają na prześledzenie poszczególnych sekwencji zdarzeń wewnątrzkomórkowych doprowadzających do rozwoju stanu zapalnego. Ich istotnym elementem jest tlenowe spalanie wewnątrzkomórkowe [24,25]. Tlen jako pierwiastek biogeny warunkuje przebieg tych procesów biochemicznych, wpływając tym samym na przeżycie komórki. W niektórych niekorzystnych sytuacjach dochodzi jednak do nadmiernej syntezy wysoce reaktywnych form tlenu (RFT), które mogą wywierać bezpośredni toksyczny wpływ na struktury organelli komórkowych oraz kwasów nukleinowych, białek, lipidów i węglowodanów [26]. Do RFT należą produkty wzbudzenia tlenu oraz jego pełnej lub częściowej redukcji, będącej następstwem m.in. „ucieczki” elektronów z łańcucha oddechowego przez wewnętrzną błonę mitochondrialną. Są to

zwłaszcza wolne rodniki tlenowe, takie jak anionorodnik ponadtlenkowy ( $O_2^{\bullet-}$ ), rodnik wodoronadtlenkowy ( $HO_2^{\bullet}$ ), rodnik hydroksylowy ( $HO^{\bullet}$ ), nadtlenuk wodoru ( $H_2O_2$ ), ozon ( $O_3$ ) oraz tlen singletowy ( $^1O_2$ ) [11]. Powstają one w każdej żywej komórce w wyniku reakcji oksydo-redukcyjnych, stanowiąc w niewielkich stężeniach istotny element mediatorów i regulatorów procesów biologicznych wpływających na jej prawidłowe funkcjonowanie. Nadmierna synteza wolnych rodników tlenowych przekraczająca możliwości skutecznego działania systemów antyoksydacyjnych, będąca podstawą tzw. stresu oksydacyjnego, prowadzi jednak do zaburzenia struktury oraz funkcji komórek, uczestnicząc w wywoływaniu różnych reakcji patologicznych, prowadzących do rozwoju wielu chorób (ryc. 1.) [27,28]. Fizjologicznie RFT pełnią funkcje mediatorów szlaków sygnałowych oraz regulatorów ekspresji genów komórkowych uczestniczących w procesie ich różnicowania, starzenia, w mechanizmach obronnych, indukcji syntezy cytokin prozapalnych oraz tlenku azotu. Dlatego więc niski poziom stresu oksydacyjnego przyczynia się do przewagi komórkowego układu antyoksydacyjnego i stymulacji czynnika transkrypcyjnego (*nuclear factor-erythroid 2-related factor 2* – Nrf2) [11,12], kontrolującego ekspresję wielu genów, których produkty wywołują odpowiedź antyoksydacyjną i działają cytoprotekcyjnie między innymi poprzez takie enzymy, jak S-transferaza glutationowa (GST), reduktaza NAD(P)H, oksygenaza hemowa 1 (HO-1) i syntetaza  $\gamma$ -glutamylcysteinowa ( $\gamma$ -GCS) [11,29]. Przeciwnie, wysoki poziom stresu oksydacyjnego prowadzi do stymulacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego – kappa B (*nuclear factor kappa B* – NF- $\kappa$ B) i białka aktywującego (*activating protein 1* – AP-1), tj. w kierunku odpowiedzi zapalnej i syntezy cytokin, chemokin oraz zwiększonej ekspresji cząsteczek adhezyjnych [11,30]. Wpływ metabolitów stresu oksydacyjnego na struktury lipidów prowadzi do utleniania wielonienasyconych kwasów tłuszczonych – składników błon komórkowych i struktur wewnątrzkomórkowych, doprowadzając do zmian ich właściwości fizykochemicznych oraz zwiększenia ich przepuszczalności, co w konsekwencji przyczynia się do zaburzeń w przepływie jonów i zmian potencjału błonowego. Tak więc cząsteczki pyłu zawieszonego wywierają znaczący wpływ na wytworzenie produktów stresu oksydacyjnego w mechanizmie peroksydacji lipidów, takich jak 4-hydroksynonenal, oraz generowanie utlenionej postaci dwusiarczku glutationu (*glutathione disulfide* – GSSG) lub też jej formy zredukowanej glutationu (*glutathione* – GSH) [29,31]. Ta zaburzona równowaga układu oksydacyjno-redukcyjnego w kierunku oksydacji przyczynia się do acetylacji histonów i rozluźnienia kontakty między nimi oraz DNA, co umożliwia kompleksowi transkrypcyjnemu dostęp do regionu promotorowego i następowej transkrypcji genów [11,30].

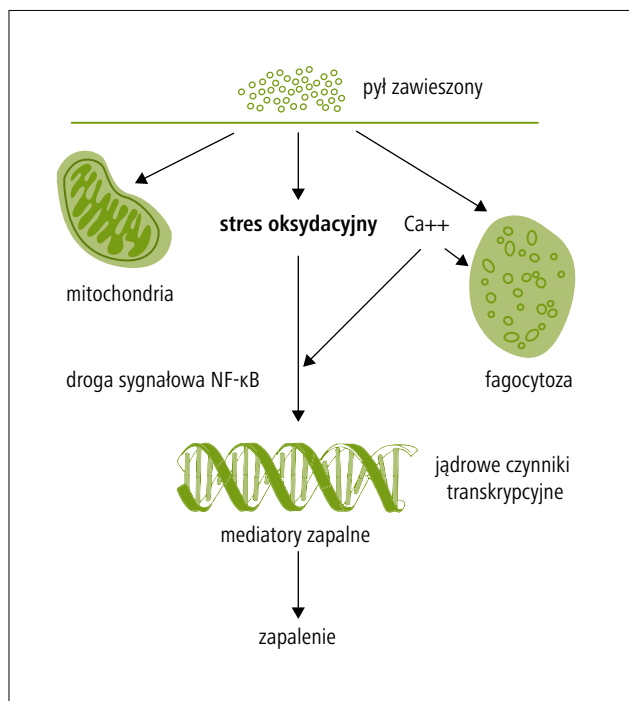


Rycina 1. Pył zawieszony – następstwa stresu oksydacyjnego

Figure 1. Particulate matter – consequence of oxidative stress

Tak więc produkty stresu oksydacyjnego wpływają na czynnik transkrypcyjny NF-κB, jego translokację do jądra komórkowego i dostęp do regionów promotorowych genów cytokin oraz czynników wzrostu, takich jak TNF-α, IL-8, IL-2, IL-6, GM-CSF, cząsteczek adhezyjnych łączności międzykomórkowej (*intercellular adhesion molecule-1* – ICAM-1), E-selektyna i indukowalnej syntazy tlenku azotu (iNOS) [26,28]. Ponadto stres oksydacyjny lub bezpośrednie oddziaływanie cząstek stymulują zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia  $Ca^{2+}$  [32], które może być również przyczyną aktywacji NF-κB [33]. Jony wapnia mogą doprowadzać również do dalszego wytwarzania RFT. Połączenie tych zdarzeń prowadzi do nasilenia transkrypcji genów, które przyczyniają się do wystąpienia stanu zapalnego, sam zaś proces zapalny będący konsekwencją powyższych zmian może uruchamiać mechanizmy, które z jednej strony przyczyniają się do przywrócenia zaburzonej równowagi oksydacyjno-redukcyjnej poprzez usunięcie pierwotnego źródła stresu oksydacyjnego i zwiększenia syntezy antyutleniaczy, a z drugiej sam może się na wiele sposobów przyczyniać do wystąpienia stresu oksydacyjnego (ryc. 2.) [33,34].

W zdrowym, prawidłowo funkcjonującym organizmie procesy oksydacyjne są równoważone aktywnością komórkowych mechanizmów antyoksydacyjnych, które przeciwdziałają skutkom stresu oksydacyjnego poprzez eliminację poszczególnych związków lub naprawę uszkodzonych struktur. Dzieje się to z udziałem zwłaszcza wewnętrznych mechanizmów enzymatycznych, do których należą dysmutaza nadtlenkowa (*superoxide dismutase* – SOD), przyspieszająca rozkład rodnika ponadtlenkowego do nadtlenku wodoru i tlenu cząsteczkowego, katalaza (CAT), rozkładająca nadtlenek wodoru do wody i tlenu, czy transferaza glutationowa (*glutathione S-transferase* – GST), a zwłaszcza jej postać zredukowana (GSH), rozkładająca nadtlenek wodoru pojawiający się w strukturach lipidowych zwłaszcza błon komórkowych przeciwutleniaczy, takich jak SOD, CAT lub  $\gamma$ -glutamyl-cysteinylo-syntetaza [11].



**Rycina 2.** Sekwencje wewnątrzkomórkowych oddziaływań prowadzących do rozwoju odczynu zapalnego w wyniku działania pyłu zawieszonego

**Fig 2.** Sequences of intracellular interactions leading to development of inflammatory process induced by particulate matter

## Wpływ na mechanizmy obronne płuc

Indukowana działaniem pyłu zawieszonego supresja funkcji immunologicznej płuc jest jednym z ważniejszych czynników promujących występowanie nawracających zakażeń dróg oddechowych.  $PM_{2,5}$  zmniejsza eliminację bakterii z płuc poprzez tłumienie syntezy stymulowanych przez LPS (lipopolisacharyd) prozapalnych cytokin, w tym  $IL-1\beta$ ,  $TNF-\alpha$ , oraz osłabienie fagocytozy [35]. Ekspozycja na  $PM_{2,5}$  nasila kolonizację mikroorganizmów w obrębie dolnych dróg oddechowych i zwiększa przyczepność pneumokoków do komórek nabłonka, co prowadzi do zwiększenia częstości występowania zaostrzeń i konieczności hospitalizacji z powodu zapaleń płuc [36]. Także makrofagi płucne znajdujące się w pierwszej linii obrony odpowiedzialne są za eliminację mikroorganizmów oraz szkodliwych cząstek i odgrywają ważną rolę w odporności wrodzonej [36]. Wykazano, że ekspozycja na działanie  $PM_{2,5}$  przyczyniała się do upośledzenia ich funkcji obronnych dla wirusów, bakterii i innych drobnoustrojów w mechanizmie zahamowania ich funkcji fagocytarnej. Badania przeprowadzone przez Matthews i wsp. [37] wykazały, że ekspozycja na  $PM_{2,5}$  wpływa hamująco na limfocyty T o fenotypie  $Th_1$ , a tym samym na zmniejszenie stężenia  $INF-\gamma$ ,

co sprzyja promocji mediatorów limfocytów  $Th_2$  rozpoczynających rozwój reakcji alergicznej. W konsekwencji prowadzi to do upośledzenia odpowiedzi przeciwwirusowej i przeciwbakteryjnej.

Związek między  $PM_{10}$  i  $PM_{2,5}$  a funkcją immunologiczną układu oddechowego jest złożony. Pył zawieszony aktywuje wrodzoną odporność i nasila reakcje zapalne. Dla przykładu  $PM_{2,5}$  stymuluje komórki nabłonkowe do sekrecji chemokiny MIP-3a (CCL20), przyczyniającej się do rekrutacji komórek dendrytycznych do dróg oddechowych [38]. Pył zawarty w spalinach z silników diesla (*diesel exhaust particles* – DEP) poprzez mechanizmy stresu oksydacyjnego wpływa bezpośrednio na cząsteczki kostymulacyjne (CD40 i CD86) uczestniczące w prezentacji antygeny, przyczyniając się do odpowiedzi immunologicznej  $Th_2$ -zależnej. Początkowo odbywa się to na ograniczonym obszarze błony śluzowej oskrzeli, jednak częsta ekspozycja przyczynia się do rozszerzenia procesu zapalnego, wyzwalając tym samym objawy kliniczne. Zanieczyszczenia DEP przyczyniają się do zwiększenia ekspresji mRNA dla histaminowych  $H_1$  receptorów komórek nabłonka oraz do indukowanej histaminą zwiększonej syntezy cytokin i czynników wzrostu [39]. Wyjaśnia to pojawienie się objawów alergicznego zapalenia nosa, nadreaktywności oskrzeli oraz innych objawów klinicznych w wyniku zwiększonej ekspozycji [40].

Zwracając także uwagę interakcje cząsteczek zanieczyszczeń z receptorami Toll-podobnymi (*Toll-like receptor* – TLR), zwłaszcza receptorem 2 i 4 (TLR-2, i TLR-4) [36]. Wykazano, że  $PM_{2,5}$  przyczynia się do zmniejszenia ekspresji TLR, a także syntezy i wydzielania  $TNF-\alpha$  oraz  $IL-8$ , wpływając tym samym na zahamowanie skuteczności przeciwbakteryjnej układu oddechowego [40]. Zastosowanie przeciwciała przeciwko TLR-2 przyczyniało się do zwiększenia wydzielania  $IL-8$  z komórek nabłonkowych dróg oddechowych [41]. Bardzo ważnym czynnikiem wrodzonego układu odpornościowego, zabezpieczającym zwłaszcza przed infekcjami wirusowymi dróg oddechowych, jest również białko A surfaktantu (SP-A). Badania Wang i wsp. [42] wykazały, że cząsteczki pyłu zawieszonego przyczyniają się do zmniejszenia stężenia zarówno jego, jak i sekrecyjnego białka komórek maczugowatych oraz  $INF-\gamma$ , przyczyniając się tym samym do zmniejszenia odporności przeciwwirusowej.

Od dawna obserwuje się wpływ zanieczyszczeń powietrza, zwłaszcza pyłu zawieszonego, na zdrowie człowieka, szczególnie w promowaniu rozwoju chorób układu oddechowego i sercowo-naczyniowego oraz zwiększonej liczby hospitalizacji i zgonów wśród osób starszych obciążonych chorobami przewlekłymi. Poznanie molekularnych mechanizmów uszkadzających struktury komórki w mechanizmie stresu oksydacyjnego stanowi znaczący postęp w wyjaśnianiu ich roli w inicjowaniu i podtrzymywaniu miejscowego procesu zapalnego, doprowadzającego do rozwoju różnych chorób, w tym

astmy, POChP, nowotworów płuc, choroby niedokrwiennej serca i udarów mózgu. Należy mieć nadzieję, że prowadzone na szeroką skalę badania eksperymentalne pozwolą w najbliższych latach na syntezę leków hamujących niekorzystne skutki działania stresu oksydacyjnego i na przeciwdziałanie rozwojowi stanu zapalnego [43,44].

## Piśmiennictwo

- Ustawa z dnia 31 stycznia 1980 r. O ochronie i kształtowaniu środowiska. Dz. U. Nr 3, poz. 6
- Kamiński S. Podstawowe zanieczyszczenia powietrza. Ekoportal.gov.pl
- Chen H, Goldberg MS, Villeneuve PJ. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases. *Rev Environ Health*, 2008; 23 (4): 243–297
- Pope AC, III, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manage Assoc*, 2006; 56: 709–742
- WHO. Health aspects of air pollution with particulate matter, ozone and nitrogen dioxide report on a WHO Working Group Bonn, Germany 13–15 January 2013
- Bell ML, Davis DI, Fletcher T. A retrospective assessment of mortality from the London smog episode of 1952: The role of influenza and pollution. *Environ Health Perspect*, 2004; 112: 6–8
- Ghio AJ. Biological effects of Utah Valley ambient air particles in humans: a review. *J. Aerosol. Med.*, 2004; 17(2): 157–64
- Pope AC. III: Does reducing air pollution evidence from. Improve Human Health? Accountability Studies. www.pittcon.org
- Choa SH, Seo SCh, Schmechelb D, et al. Aerodynamic characteristics and respiratory deposition of fungal fragments. *Atmos Environ*, 2005; 39: 5454–5465
- Alfaro-Moreno E, Nawrota TS, et al. Particulate matter in the environment: pulmonary and cardiovascular effects *Curr Opin Pulm Med*, 2007; 13 (2): 98–106
- Bombolewska K, Drózd J, Koim-Puchnowska B. Wpływ zanieczyszczeń środowiska na kondycję na zdrowotną człowieka. *Archiv Waste Management Environ Protect*, 2013; 15 (1): 63–68
- Heyder J, Gebhart J, Stahlhofen I, et al. Biological variability of particle deposition in the human respiratory tract during controlled and spontaneous mouth breathing. *Ann Occup Hyg*, 1982; 26: 137–147
- Tu KW, Knutson EO. Total deposition of ultrafine hydrophobic and hygroscopic aerosols in the human respiratory system. *Aerosol Sci Technol*, 1984; 3: 453–465
- Dockery DW, Pope CA. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Ann Rev Public Health*, 1994; 15: 107–132
- Hoek G, Krishnan RM, Beelen R. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environ Health*, 2013, 12: 43 doi: 10.1186/1476-069X-12-43
- Pope CA, Burnett RT, Krewski D, et al. Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationship. *Circulation*, 2009; 120: 941–948
- Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for respiratory disease. *Epidemiology*, 1996; 7: 20–28
- Gordon SB, Read RC. Macrophages defences against respiratory tract infection. *Brit Med Bull*, 2002; 61: 45–61
- Oberdörster G, Ferin J, Gelein R, et al. Role of the alveolar macrophage during lung injury: Studies with ultrafine particles. *Environ Health Perspect*, 1992; 97: 193–199
- Renwick LC, Donaldson K, Clouter A. Impairment of alveolar macrophage phagocytosis by ultrafine particles. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2001; 172: 119–127
- Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 115: 221–228
- Janssen NA, Hoek G, Simic-Lawson M, et al. Black carbon as an additional indicator of the adverse effects of airborne particles compared with PM10 and PM2.5. *Environ Health Perspect*, 2011; 119: 1691–1699
- Jaspers I, Ciencewicz JM, Zhang W, et al. Diesel exhaust enhances influenza virus infections in respiratory epithelial cells. *Toxicol Sci*, 2005; 85: 990–1002
- Ishii H, Hayashi S, Hogg JC, et al. Alveolar macrophage-epithelial cell interaction following exposure to atmospheric particles induces the release of mediators involved in monocyte mobilization and recruitment. *Respir Res*, 2005; 6: 87
- Renwick LC, Brown D, Clouter A, et al. Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. *Occup Environ Med*, 2004; 61: 442–447
- Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, et al. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanism. *Int J Environ Res Public Health*, 2013; 10: 3886–3907
- Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*, 2010; 48: 749–762
- Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, 2002; 82: 47–95
- Twardoch MA, Lodwich M, Mazur B. Alergia a stres oksydacyjny. *Ann Acad Med Siles*, 2016; 70: 15–23
- Li N, Sioutas C, Cho A, et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ. Health Perspect*, 2003; 111 (4): 455–460
- Jimenez LA, Thompson J, Brown DA, et al. Activation of NF-kappaB by PM(10) occurs via an iron-mediated mechanism in the absence of kappa B degradation. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000; 166: 101–110
- Moller W, Brown DM, Kreyling WG, et al. Ultrafine particles cause cytoskeletal dysfunctions in macrophages: role of intracellular calcium. *Particle Fibre Toxicol*, 2005; 2: 7 DOI: 10.1186/1743-8977-2-7
- Donaldson K, Stone V, Borm PJ, et al. Oxidative stress and calcium signaling in the adverse effects of environmental particles (PM10). *Free Radic Biol Med*, 2003; 34: 1369–1382
- Dockery DW, Pope CA, Xu X, et al. Ultrafine particulates induce mitochondrial damage. *Environ Health Perspect*, 2003; 111: 459–467
- Donaldson K, Tran CL. Inflammation caused by particles and fibres. *Inhal Toxicol*, 2002; 14: 5–27
- Rothen-Rutishauser B, Blank F, Mühlfeld CH, et al. In vitro models of the human epithelial airway barrier to study the toxic potential of particulate matter. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008; 8 (4): 1075–1089
- Matthews N, Faith A, Pfeffer P, et al. Urban particulate matter suppresses priming of Th1 cells by GM-CSF-activated human dendritic cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014; 50 (2): 281–291
- Reibman J, Hsu Y, Chi Chen L, et al. Airway epithelial cells release MIP-3α/CCL20 in response to cytokines and ambient particulate matter. *Am J Respir Cell Molec Biol*, 2003; 28: 648–654
- van Zijverden M, van der Pijl A, Bol M, et al. Diesel exhaust, carbon black, and silica particles display distinct Th1/Th2 modulating activity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000; 168 (2): 131–139
- Esposito S, Tenconi R, Lelii M, et al. Possible molecular mechanisms linking air pollution and asthma in children. *BMC Pulm Med*, 2014; 14: 31 DOI: 10.1186/1471-2466-14-31
- Becker S, Dailey L, Soukup J, et al. TLR-2 is involved in airway epithelial cell response to air pollution particles. *Toxicol App Pharmacol*, 2005; 203: 45–52
- Huixing W, Kuzmenko A, Wan S, et al. Surfactant proteins A and D inhibit the growth of Gram-negative bacteria by increasing membrane permeability. *J Clin Invest*, 2003; 111: 1589–1602
- Repine JE, Basta A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 156: 341–57
- Carozzi VA, Marmiroli P, Cavaletti G. The role of oxidative stress and anti-oxidant treatment in platinum-induced peripheral neurotoxicity. *Curr Cancer Drug Targets*, 2010; 10 (7): 670–682