

УДК 616.2[616-092:614.715]:577.121.7

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-112-124

## РЕГУЛЯЦИЯ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНЫМИ АНТИОКСИДАНТНЫМИ СИСТЕМАМИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ИНДУЦИРОВАННОГО АТМОСФЕРНЫМИ ВЗВЕШЕННЫМИ ЧАСТИЦАМИ

Л.С.Барскова, Т.И.Виткина

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт  
медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская 73г*

**РЕЗЮМЕ.** В обзоре литературы показана роль тиоредоксиновой и глутатионовой антиоксидантных систем в защите организма от действия окислительного стресса, вызываемого воздействием микроразмерных твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха. Дана характеристика свойств компонентов и параметров твердых взвешенных частиц, обуславливающих их окислительные способности. Основное внимание уделяется внутриклеточным и молекулярным механизмам, влияющим на многие антиокислительные реакции. Рассмотрены вопросы регуляции, модуляции и поддержания клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза основными восстановительными тиолами.

*Ключевые слова: твердые взвешенные частицы, окислительный стресс, тиоредоксиновая система, глутатионовая система, экологозависимые болезни органов дыхания.*

## REGULATION BY THIOL DISULFIDE AND ANTIOXIDANT SYSTEMS OF OXIDATIVE STRESS INDUCED BY ATMOSPHERIC SUSPENDED PARTICLES

L.S.Barskova, T.I.Vitkina

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of  
Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

**SUMMARY.** The review is devoted to the role of thioredoxin and glutathione antioxidant systems in protection of the body against oxidative stress caused by exposure to micro-sized solid suspended particles of atmospheric air. The features of components and parameters of solid suspended particles determining their oxidative properties have been described. The focus is on intracellular and molecular mechanisms affecting many antioxidant reactions. The issues of regulation, modulation and maintenance of cellular redox homeostasis by key reducing thiols have been considered.

*Key words: solid suspended particles, oxidative stress, thioredoxin system, glutathione system, ecological-dependent respiratory diseases.*

Одним из наиболее опасных экологических факторов риска для здоровья населения является загрязнение атмосферного воздуха [20]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно около 7 млн человек умирают от воздействия загрязненного воздуха [50]. Примерно 25 % всех случаев преждевременной смерти во всем мире составляют заболевания органов дыхания. В опубликованных результатах эпидемиоло-

гических исследований представлены убедительные доказательства наличия связи между снижением уровня здоровья и загрязнением воздуха твердыми взвешенными частицами (ТВЧ) [5, 48, 52]. Являясь наиболее распространенными загрязнителями атмосферного воздуха, ТВЧ вызывают отрицательные последствия, в том числе, нарушают работу дыхательной системы у детей и взрослых [38]. С воздействием мик-

### Контактная информация

Людмила Сергеевна Барскова, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.  
E-mail: pretty\_people\_2016@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Lyudmila S. Barskova, Junior Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation.  
E-mail: pretty\_people\_2016@mail.ru

### Для цитирования:

Барскова Л.С., Виткина Т.И. Регуляция тиол-дисульфидными антиоксидантными системами окислительного стресса, индуцированного атмосферными взвешенными частицами // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.112–124. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-112-124

### For citation:

Barskova L.S., Vitkina T.I. Regulation by thiol disulfide and antioxidant systems of oxidative stress induced by atmospheric suspended particles. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:112–124 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-112-124

рочастиц связывают увеличение заболеваемости и смертности пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и астмой, а также ухудшение симптомов заболевания, более частые обострения и обращения за медицинской помощью и значительное снижение качества жизни [13, 22, 55]. Доказано, что воздействие ТВЧ на респираторный тракт может привести к избыточному образованию активных форм кислорода (АФК), вызывающему локальное повреждение клеток, и инициированию системного воспалительного ответа, включая производство воспалительных цитокинов [23]. Атмосферные микроастицы индуцируют выработку АФК, как за счет компонентов частиц (в том числе металлов), так и опосредовано через ответную

реакцию системы местной защиты легких (рис. 1). Таким образом, кроме непосредственного раздражающего воздействия на респираторный тракт, взвешенные микроастицы вызывают окислительный стресс [11, 21]. В работах зарубежных и отечественных авторов доказана важная роль окислительного стресса в патогенезе самых различных респираторных заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, острые респираторные инфекции, рак легких [7, 8, 19, 56]. Окислительный стресс способствует возникновению и развитию воспалительных процессов в тканях и органах как дыхательной, так и сердечно-сосудистой и других систем, приводит к эпигенетическим изменениям в клетках [9].

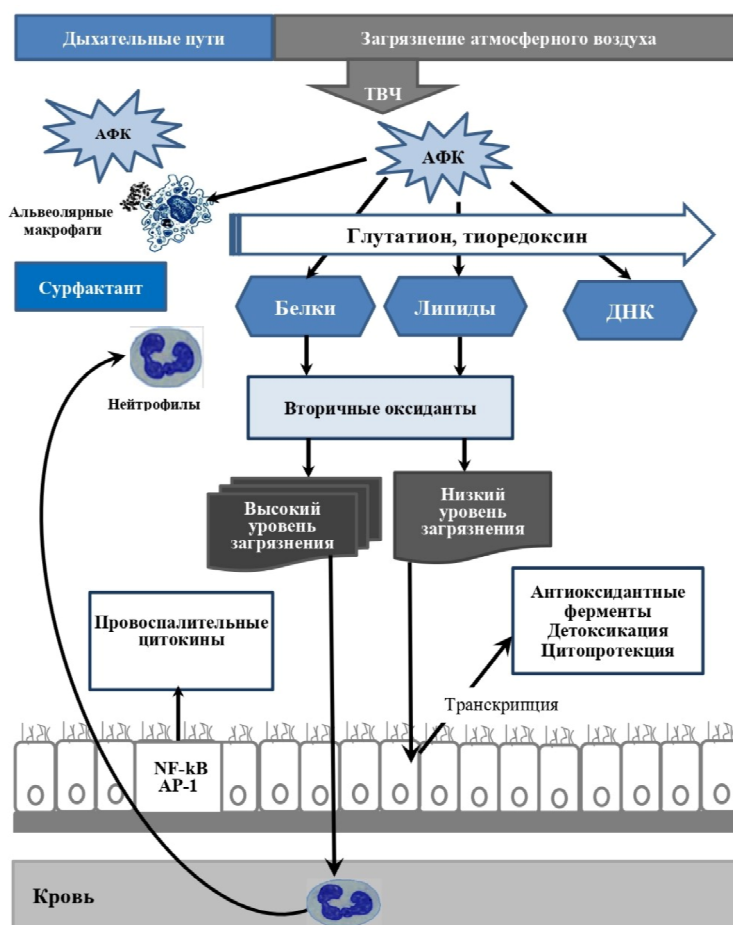


Рис. 1. Воздействие ТВЧ и окислительный стресс.

Примечание: ТВЧ – твердые взвешенные частицы; АФК – активные формы кислорода; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.

По данным S.Jean-Jacques et al. [26], J.Øvrevik et al. [57], характер развития и интенсивность проявлений окислительного стресса во многом определяется физическими и химическими характеристиками взвешенных частиц. От размера взвешенных частиц напрямую зависит время их пребывания в атмосфере и, соответственно, экологическая опасность. Крупные частицы, как правило, оседают в течение нескольких часов на поверхность земли вблизи источников образования, в то время как более мелкие частицы остаются в нижних

слоях атмосферы до двадцати суток и могут распространяться на значительные расстояния от места происхождения [41]. Размер поллютантов также определяет специфику их взаимодействия с организмом человека при вдыхании. Крупные взвешенные частицы с аэродинамическим диаметром больше 10 мкм, в основном, задерживаются мерцательным эпителием верхних дыхательных путей. При диаметре менее 10 мкм частицы способны попадать в бронхи и накапливаться в нижних дыхательных путях. Частицы этой раз-

мерной категории называют торакальными. Респирательные частицы с диаметром менее 2,5 мкм (PM<sub>2,5</sub>) могут проникать в бронхиолы, альвеолы и легочные капилляры, участвующие в газообмене [34]. Далее через системный кровоток они попадают в различные органы и оказывают прямое местное воздействие на клетки различных тканей. Ультрадисперсные частицы (наночастицы, с диаметром менее 0,1 мкм) способны проходить через клеточные мембраны, что приводит к их хроническому накоплению в органах и тканях и долгосрочному негативному влиянию на организм [10, 15, 16, 24, 28, 47].

Большая часть массы атмосферных микрочастиц состоит из компонентов природного происхождения с низкой токсичностью. Напротив, следовые компоненты, такие как переходные металлы и некоторые органические вещества, незначительно влияют на массу, но могут быть основными факторами, влияющими на токсичность ТВЧ. Качественный состав частиц зависит от источников образования, наибольшую опасность представляют взвешенные частицы техногенного происхождения, содержащие токсичные компоненты (органические соединения, включая полициклические ароматические углеводороды, биологические материалы, такие как бактериальные эндотоксины или аллергены) и микрочастицы металлов, в том числе переменной валентности, усиливающие процессы генерации АФК [21, 46]. В недавних исследованиях показано негативное влияние на органы дыхания элементарного и органического углерода [39], образовавшегося при сжигании твердого и жидкого топлива, что выражается в возрастании риска неотложной госпитализации [27]. Активно ведутся исследования долгосрочного и кратковременного воздействия загрязнения атмосферного воздуха ТВЧ. Результаты показывают, что зависимость длительного воздействия PM<sub>2,5</sub> с уровнем смертности варьирует у различных источников выбросов [45]. Не менее важным вопросом в этих исследованиях является влияние различных уровней загрязнения на здоровье человека. Была выявлена связь увеличения числа посещений педиатрического отделения неотложной помощи по поводу астмы и инфекций верхних дыхательных путей с повышением концентрации PM<sub>2,5</sub> до 10 мкг/м<sup>3</sup> [43].

В некоторых исследованиях сообщалось, что окислительные свойства загрязняющих воздух частиц различаются как между, так и внутри регионов [25, 33, 53]. Учитывая тот факт, что повреждающие способности ТВЧ зависят от источников образования, исследователи стали использовать окислительный потенциал (ОП) в качестве критерия, определяющего биологические ответы на воздействие частиц. Для этих целей применяют анализ антиоксидантов, обычно обнаруживаемых на поверхности легких – аскорбиновой кислоты (AA) и восстановленного глутатиона (GSH), и анализ дитиотреитола (DTT) – показателя окислительного потенциала на объем воздуха. ОП, как мера спо-

собности частиц окислять молекулы-мишени, может быть более информативным, чем только масса ТВЧ, поскольку объединяет различные биологически важные свойства, включая размер, площадь поверхности, поверхностный заряд и химический состав ТВЧ [33]. Показано, что водорастворимые металлы, присутствующие в ТВЧ, при многократном воздействии в городских условиях могут являться основными факторами местной и системной воспалительной реакции [37]. Обнаружена сильная прямая корреляционная зависимость между ОП и углеродсодержащими и металлическими компонентами ТВЧ [44]. Хиноны и полициклические ароматические углеводороды, сорбированные на ТВЧ, также могут вносить вклад в ОП [31, 42]. Ряд исследователей рассматривают ОП с позиции влияния определенных уровней загрязнения атмосферного воздуха частицами конкретной размерности. Показано, что даже низкие концентрации PM<sub>2,5</sub> вызывают острые респираторные заболевания [49]. Выявлены различия в ОП нерастворимых в воде и водорастворимых компонентов частиц. Проведенный анализ ОП водорастворимых компонентов достигал пика у частиц около 1-2,5 мкм в диаметре благодаря вкладу органических составляющих и ионов переходных металлов. В то время как ОП нерастворимых в воде компонентов был высоким, как в тонкой (0,1 мкм), так и в грубодисперсной (2,5-6,0 мкм) фракциях частиц. Причем частицы осаждались в различных областях дыхательной системы, ионы переходных металлов – преимущественно в верхних областях, а органические вещества, такие как хиноны, проникали глубоко в легкие. Хотя ОП был самым высоким для ультрадисперсных частиц, предполагаемое депонирование ТВЧ в разных отделах легких может иметь различные последствия для здоровья [18].

Прооксидантное действие атмосферных микрочастиц подтверждается результатами исследований системы «перекисное окисление – антиоксидантная защита» на уровне клетки. В экспериментальных исследованиях на альвеолярных макрофагах крыс линии Вистар при воздействии различных по размерности ТВЧ атмосферного воздуха показано, что интенсификация ПО липидов, как одного из показателей окислительного стресса, наиболее выражена при действии частиц с диаметром менее 2,5 мкм [2, 4]. Однако, наиболее важным, на наш взгляд, является изменение структурно-функционального состояния белков и степени предрасположенности клеток к апоптотическим изменениям в результате окислительного повреждающего воздействия атмосферных микрочастиц. Результаты проведенных клинических исследований подтверждают усиление образования АФК и одновременно увеличение содержания продуктов перекисного окисления, что приводит к окислительной модификации белков, в том числе к необратимой реакции – карбонилированию [1, 21]. Окисление ДНК влечет за собой нарушение считывания информации и, следова-

тельно, синтез белков с измененными физико-химическими свойствами. Этот процесс влияет на метаболизм и структурно-функциональный статус клетки. Изменения ферментативной активности, процессов восстановления структуры белков могут приводить к программируемой гибели клетки, а при увеличении деструкции – к некротическому лизису. Подобный характер нарушений, обусловленный воздействием мелкодисперсных частиц атмосферного воздуха, свидетельствует о смещении окислительно-восстановительного баланса [21]. Формирование окислительного стресса влечет за собой утяжеление течения уже имеющихся заболеваний, уменьшение времени их ремиссии, для здоровых людей окислительный стресс может являться триггером развития экологозависимых заболеваний.

Многочисленные исследования патогенеза окислительного стресса в ответ на воздействие различных факторов окружающей среды, в том числе ТВЧ атмосферного воздуха, подтверждают, что вследствие окислительно-восстановительного дисбаланса происходят изменения структуры макромолекул ДНК, липидов, белков, и сбои в работе систем редокс-сигнализации, что может приводить к развитию апоптоза и/или некроза клеток. Так как избыточное накопление АФК может вызвать не только повреждение клеточных структур, но и гибель самой клетки, в организме существует антиоксидантная система (АОС), сохраняющая окислительно-восстановительный баланс на физиологическом уровне.

При повреждающем воздействии ТВЧ атмосферного воздуха значительную роль в регуляции окислительно-восстановительного баланса клетки играет тиол-дисульфидный гомеостаз. Между тиольными и дисульфидными группами поддерживается определенное соотношение, зависящее от окислительно-восстановительных реакций, проходящих в клетке, причем тиолы являются восстановленным состоянием, а дисульфиды – окисленным. Во внеклеточных белках большинство цистеиновых остатков связаны дисульфидными связями, в то время как внутри клетки большинство цистеинов восстановлены. Редокс-опосредованные посттрансляционные модификации тиолов считаются важными молекулярными механизмами, влияющими на многие антиокислительные реакции [17]. Существуют две основные тиол-дисульфид-зависимые АОС – глутатионовая и тиоредоксиновая.

Глутатионовая АОС состоит из глутатиона (GSH), НАДФ-зависимой глутатион-редуктазы (G(SS)R) и глутаредоксинов (Grx). Глутатион является трипептидом ( $\gamma$ -L-глутамил-L-цистеинилглицин) в восстановленной (GSH) или окисленной (GSSG) форме. Восстановление GSSG происходит постоянно под контролем GR [17]. Глутатион присутствует в клетке в основном в восстановленной форме, тогда как количество GSSG не превышает 1% от его общего внутрикле-

точного содержания. Примерно 85-90% GSH находится в цитозоле, но некоторая его часть после синтеза в цитозоле оказывается в митохондриях, ядре, пероксисомах, эндоплазматическом ретикулуме [3].

В клетках глутатион содержится в довольно высокой концентрации (1-10 мМ) и, таким образом, количественно является наиболее представленным антиоксидантом. Гомеостаз GSH в клетке регулируется не только его синтезом *de novo*, но и другими факторами, такими как утилизация, рециркуляция и клеточный экспорт. Этот окислительно-восстановительный цикл известен как цикл GSH и включает в себя другие важные антиоксиданты, связанные с редокс-ферментами [17]. Глутатионредуктаза участвует в регуляции, модуляции и поддержании клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза посредством поддержания уровня восстановленного глутатиона [12]. Благодаря глутатиону, работающему как редокс-буфер, внутриклеточная среда остается в восстановленном состоянии. Изменение глутатионового баланса в сторону окисленного глутатиона влияет на многие клеточные процессы. В клетке глутатион обратимо связывается с различными структурными, сигнальными, регуляторными, рецепторными или канальными белками и транскрипционными факторами, участвующими в поддержании гомеостаза клеток и тканей на физиологическом уровне или в патологических процессах [14]. Например, глутатион активирует ряд сигнальных путей, включая связанные с протеинкиназами B, транскрипционным фактором NF- $\kappa$ B, ASK-1 и митоген-активируемыми протеинкиназами (MAPK), снижая пролиферацию клеток и увеличивая риск апоптоза [3].

В качестве антиоксиданта глутатион напрямую нейтрализует АФК, образовавшиеся при воздействии ТВЧ атмосферного воздуха, и ингибирует пероксидацию липидов. Он участвует в детоксикации пероксида водорода различными глутатион-пероксидазами, способствуя защите клеточных и митохондриальных мембран от окислительного стресса. За счет активации глутатионовой АОС прерывается цепная реакция окисления липидов, что позволяет сдерживать стресс-индуцированное лавинообразное накопление продуктов пероксидации липидов, вследствие того, что глутатион обеспечивает восстановление гидроперекисей фосфолипидов мембран глутатион-S-трансферазами и глутатионпероксидазами. При воздействии ТВЧ атмосферного воздуха глутатион и глутатионпероксидаза играют основную роль в поддержании уровня мембранного потенциала митохондрий, а значит нормального энергетического состояния клеток [21]. Глутатион восстанавливает ряд экзогенных антиоксидантов, переводя их в активную форму [17]. Показано, что глутатион и глутатион-пероксидаза могут влиять на функции большого количества белков путем их обратимого S-глутатионилирования с последующим восстановлением глутаредоксинами. Глутатионилирование является регулируемой



посттрансляционной модификацией, где GSH конъюгируется с цистеином в редокс-чувствительных белках, что приводит к их структурным и функциональным изменениям [54]. В работе K. Dominko, D. Đikić [14] описано, что глутатионилирование наблюдается как в физиологических условиях, так и при окислительном стрессе, причем степень глутатионилирования во многом зависит от соотношения GSH/GSSG в клетке. Согласно современным данным, чем выше содержание GSSG (норма GSH/GSSG в цитоплазме и митохондриях клеток составляет  $>10/1$ , а в сыворотке 6-10/1), тем сильнее связывание глутатиона [14]. Таким образом, глутатион, как редокс-буфер, регулирует активность белков двумя способами. Первый – путем косвенного изменения заряда белка и окислительно-восстановительного состояния (без связывания непосредственно с белком) и, следовательно, модулирования действия белка. Второй – путем прямого связывания с белками и образования дисульфидных связей (P-SSG), т.е. глутатионилированием [14].

Вторая тиол-дисульфидная АОС – тиоредоксиновая, играет значительную роль в репарации клеточных структур, поврежденных индуцированным ТВЧ окислительным стрессом (рис. 2). Тиоредоксиновая система состоит из тиоредоксина (Trx), никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат(НАДФ)-зависимой тиоредоксин-редуктазы (TrxR) и тиоредоксинпероксидазы/пероксиредоксина (Prx) [30]. Кроме того, в ее состав также включают тиоредоксин-взаимодействующий белок (TXNIP), ингибирующий активность тиоредок-

сина (Trx) посредством образования дисульфидной связи между их активными центрами. В результате экспрессии TXNIP клетки становятся чувствительными к окислительному стрессу, что приводит к развитию апоптоза. Семейство Trx включает цитозольный Trx (Trx1), митохондриальный Trx (Trx2) и специфичную для сперматиды изоформу Trx (Sp-Trx3) [32]. Хотя у Trx1 отсутствуют последовательности, связанные с локализацией в клеточном ядре, было отмечено его присутствие в ядрах определенных клеток [51]. Тиоредоксиновые ферменты также могут быть связаны с клеточными мембранами или секретироваться во внеклеточное окружение [6, 29]. Окисленный Trx трансформируется в активную и восстановленную форму путем приема электронов от NADPH в присутствии фермента TrxR. Активный Trx редуцирует целевые белки с дисульфидными связями путем переноса электронов из его реакционноспособных тиольных фрагментов [32]. Глутатионилирование Trx1 может предотвращать его димеризацию, вызываемую окислительным стрессом [32]. Согласно современным представлениям Prx модулирует окислительно-восстановительный статус тиоредоксина и функционирует как важный медиатор окислительно-восстановительной сигнализации. Множественные окислительные состояния Trx1 играют определенную роль в тонкой настройке окислительно-восстановительной регуляции сигнальных белков (SP), таких как ASK-1 (киназы), PTEN (фосфатазы) и Ref-1 (транскрипционный фактор) [35].

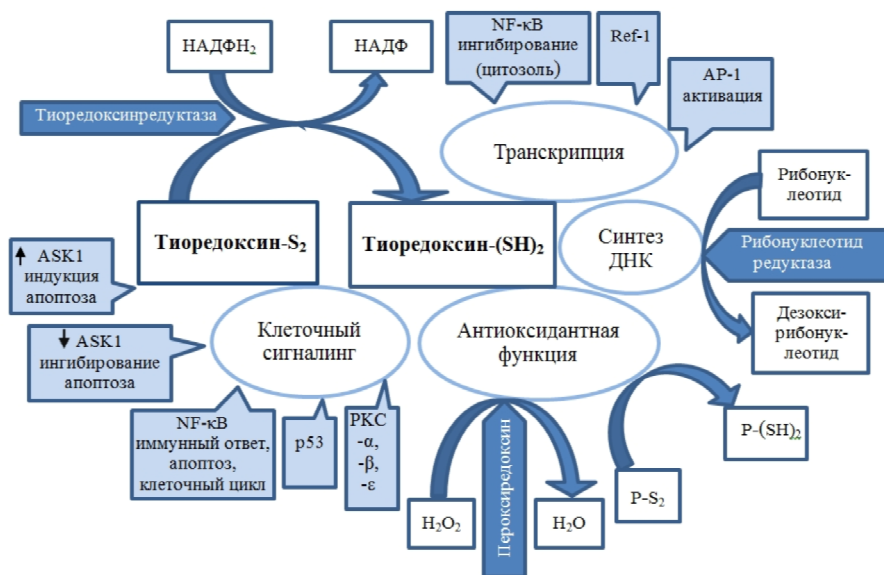


Рис. 2. Функциональная роль тиоредоксина в клетке.

**Примечание:** Тиоредоксин-S2 – окисленная форма тиоредоксина; Тиоредоксин-(SH)2 – восстановленная форма тиоредоксина; НАДФ – окисленная форма никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфата; НАДФН2 – восстановленная форма никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфата; P-S2 – окисленная форма белка; P-(SH)2 – восстановленная форма белка; ASK-1 (apoptosis-regulating kinase-1) – апоптоз-сигнальная киназа 1; p53 – (белок p53) транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл; PKC (protein kinase) – протеинкиназа C; NF-κB (nuclear factor kappaB) – ядерный транскрипционный фактор κB; Ref-1 (redox-factor 1) – транскрипционный фактор; AP-1 – (белок активатор-1) транскрипционный фактор.

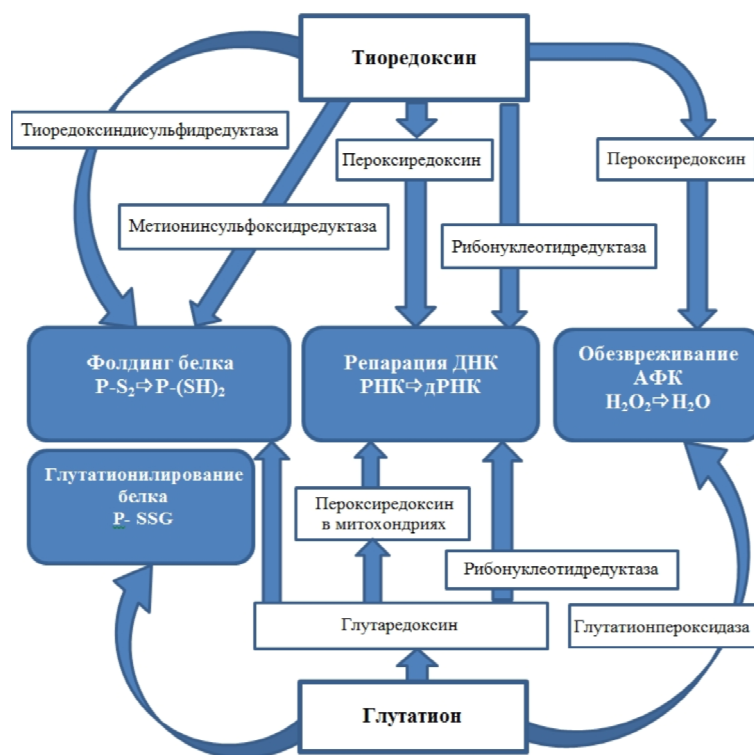


Рис. 3. Взаимодействие глутатионовой и тиоредоксиновой систем.

Примечание: P-S2 – окисленная форма белка; P-(SH)2 – восстановленная форма белка; P-SSG – глутатионилированная форма белка; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота, дРНК – ядерная ДНК-подобная рибонуклеиновая кислота; АФК – активные формы кислорода.

Основной антиоксидантной функцией тиоредоксиновой системы является дисульфид-редуктазная, обеспечивающая восстановление дисульфидных связей и формирование правильной третичной структуры белков. В результате окислительного стресса, вызванного воздействием атмосферных микрочастиц, увеличивается деструкция белковых структур компартментов клетки. Уровень окислительного повреждения белков в значительной степени зависит от активности тиоредоксиновой АОС, как за счет блокирования образования липопероксидов, конъюгирующих с аминокислотными остатками и приводящих к окислительной модификации белков, так и путем восстановления дисульфидных связей в таких белках [21]. Доказано, что ферменты Тгх распознают окисленную форму целевых белков с более высокой селективностью, чем их соответствующие восстановленные формы [36]. Тиоредоксиновая система участвует в репарации белков и не напрямую – через восстановление метионин-сульфоксид редуктаз, отвечающих за восстановление окисленного метионина. А также тиоредоксиновая АОС восстанавливает рибонуклеотидредуктазы – ферменты, имеющие ключевое значение для синтеза ДНК [30] и обеспечивает защиту структуры ДНК за счет поддержания редокс-потенциала клеток, передачи сигнала остальным участникам антиоксидантной защиты, участвуя в репарации возникших повреждений молекулы ДНК [21].

Антиоксидантная активность тиоредоксиновой системы проявляется и в том, что тиоредоксин предоставляет электроны пероксиредоксинам, которые, в свою очередь, способны с очень высокой скоростью реакции нейтрализовать АФК. Самостоятельно Тгх медленно реагирует с  $H_2O_2$ , поэтому Ргх катализирует окисление Тгх гидропероксидами и может влиять на редокс-регулирование путем модуляции окислительно-восстановительного статуса Тгх. Но может быть реализована другая модель, в которой окислительно-восстановительный путь между  $H_2O_2$  и сигнальным белком (SP) будет опосредован не только Ргх, но также Тгх. Согласно этому сигнальному пути Ргх-Тгх, окислительный эквивалент от  $H_2O_2$  переносится в Ргх, а затем в Тгх и, наконец, в сигнальный белок. Альтернативно, Ргх может окислять Тгх и тем самым избегать взаимодействия этой тиолдисульфидной оксидоредуктазы с SP. Эта модель взаимодействия Ргх-Тгх также применяется в условиях, когда клетки подвергаются воздействию высоких уровней  $H_2O_2$ , провоцируя гиперокисление Ргх [35].

Тиоредоксин, связываясь с сигнальными белками, может контролировать их активность и функционирование. Установлено, что несколько путей передачи сигнала активируются окисленным Тгх, а не его восстановленной формой. Например, только низкие уровни Trx1 и Trx2 связывают апоптоз-сигнальную киназу (Apoptosis-regulating Kinase 1 – ASK-1), тем

самым ингибируя ее активность. Окислительный стресс приводит к физической диссоциации комплекса Trx1–ASK-1 и, следовательно, к активации ASK-1, стимулируя апоптотический сигнальный каскад, приводящий к контролируемой гибели клетки [35]. Другим примером редокс-регулируемого является активация цитозольным тиоредоксином транскрипционного фактора NF-κB, регулирующего иммунный ответ, апоптоз и клеточный цикл. Для связывания NF-κB и ДНК-мишени требуется восстановление одного цистеинильного остатка Trx1 [35].

Рассмотренные выше литературные данные показали, что активность тиоредоксиновой и глутатионовой АОС направлена на поддержание физиологического уровня окислительно-восстановительного баланса и репарацию клеточных макромолекул, и, по мнению J.Lu, A.Holmgren [30], эти системы работают согласованно и способны к взаимному «подстраховыванию» (рис. 3).

Таким образом, тиол-дисульфид-зависимые анти-

окислительные системы вносят существенный вклад в защиту организма от действия окислительного стресса, вызываемого воздействием микроразмерных частиц атмосферного воздуха. Актуальность изучения влияния микрочастиц атмосферного воздуха на здоровье человека признана мировым сообществом, что подтверждается многочисленными научными исследованиями. Рассмотрение регуляторной функции тиоредоксиновой и глутатионовой систем антиоксидантной защиты является перспективным направлением исследований механизмов развития окислительного стресса, индуцированного воздействием ингалированных микроразмерных частиц. Знание механизмов развития окислительного стресса и антиоксидантной защиты в перспективе может стать основой для разработки методов ранней диагностики и стратегий лечения экологозависимых заболеваний, создания новых типов лекарств, а так же выявления терапевтических целей для профилактического лечения восприимчивых групп [32, 40, 57].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Виткина Т.И., Янькова В.И., Гвозденко Т.А., Денисенко Ю.К., Голохваст К.С. Формирование окислительных нарушений, вызванных воздействием микрочастиц атмосферных взвесей у населения г. Владивостока // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского Отделения Российской Академии медицинских наук. 2016. Т.1, №3(2). С.82–85. doi: 10.12737/article\_590823a47defa8.34126398
2. Виткина Т.И., Янькова В.И., Городный В.А. Динамика содержания гидропероксидов липидов в альвеолярных макрофагах при воздействии модельных взвесей атмосферных твердых частиц микроразмерного ряда // Биоради-калы и антиоксиданты. 2016. Т.3, №3. С.22–23.
3. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // Успехи биологической химии. 2014. Т.54. С.299–384.
4. Янькова В.И., Виткина Т.И., Зюмченко Н.Е., Барскова Л.С., Голохваст К.С. Влияние модельных взвесей микроразмерных твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха на морфофункциональную характеристику и параметры пероксидации липидов альвеолярных макрофагов крыс линии Вистар // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. №4(71). С.80–86. doi:10.5281/zenodo.835330
5. Atkinson R.W., Kang S., Anderson H.R., Mills I.C., Walton H.A. Epidemiological time series studies of PM<sub>2.5</sub> and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis // Thorax. 2014. Vol.69, №7. P.660–665. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204492
6. Bhatia M., McGrath K.L., Di Trapani G., Charoentong P., Shah F., King M.M., Clarke F.M., Tonissen K.F. The thioredoxin system in breast cancer cell invasion and migration // Redox Biol. 2016. Vol.8. P.68–78. doi:10.1016/j.redox.2015.12.004
7. Bwititi P.T., Chinkwo K. Oxidative stress markers in infectious respiratory diseases: current clinical practice // Int. J. Res. Med. Sci. 2016. Vol.4, №6. P.1802–1813. doi: http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20161727
8. Boukhenouna S., Wilson M.A., Bahmed K., Kosmider B.R. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease // Oxid. Med. Cell. Longev. 2018. Vol.2018. P. ID 5730395. doi: 10.1155/2018/5730395
9. Carmona J.J., Sofer T., Hutchinson J., Cantone L., Coull B., Maity A., Vokonas P., Lin X., Schwartz J., Baccarelli A.A. Short-term airborne particulate matter exposure alters the epigenetic landscape of human genes associated with the mitogen-activated protein kinase network: a cross-sectional study // Environ. Health. 2014. Vol.13. P.94. doi: 10.1186/1476-069X-13-94.
10. Cesaroni G., Forastiere F., Stafoggia M., Andersen Z.J., Badaloni C., Beelen R., Caracciolo B., de Faire U., Erbel R., Eriksen K.T., Fratiglioni L., Galassi C., Hampel R., Heier M., Hennig F., Hilding A., Hoffmann B., Houthuijs D., Jöckel K.H., Korek M., Lanki T., Leander K., Magnusson P.K., Migliore E., Ostenson C.G., Overvad K., Pedersen N.L., J.J.P., Penell J., Pershagen G., Pyko A., Raaschou-Nielsen O., Ranzi A., Ricceri F., Sacerdote C., Salomaa V., Swart W., Turunen A.W., Vineis P., Weinmayr G., Wolf K., de 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 // BMJ. 2014. Vol.348. P.f7412. doi: 10.1136/bmj.f7412.
11. Cheng H., Saffari A., Sioutas C., Forman H.J., Morgan T.E., Finch C.E. Nanoscale particulate matter from urban

traffic rapidly induces oxidative stress and inflammation in olfactory epithelium with concomitant effects on brain // *Environ. Health Perspect.* 2016. Vol.124, №10. P.1537–1546. doi:10.1289/ehp134

12. Couto N., Wood J., Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network // *Free Radic. Biol. Med.* 2016. Vol.95. P.27–42. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028

13. Delfino R.J., Wu J., Tjoa T., Gullesterian S.K., Nickerson B., Gillen D.L. Asthma morbidity and ambient air pollution: effect modification by residential traffic-related air pollution // *Epidemiology.* 2014. Vol.25, №1. P.48–57. doi: 10.1097/EDE.0000000000000016

14. Dominko K., Đikić D. Glutathionylation: a regulatory role of glutathione in physiological processes // *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 2018. Vol.69, №1. P.1–24. doi:10.2478/aiht-2018-69-2966

15. Doyle K. Pollution particles damage blood vessels, may lead to heart disease. Reuters: New York, 2016. URL: <https://www.reuters.com/article/us-health-cardiovascular-pm2-5-pollution/pollution-particles-damage-blood-vessels-may-lead-to-heart-disease-idUSKCN12Q2LM>

16. Du Y., Xu X., Chu M., Guo Y., Wang J. Air particulate matter and cardiovascular disease: The epidemiological, biomedical and clinical evidence // *J. Thorac. Dis.* 2016. Vol.8, №1. P.E8–E19. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.37

17. Espinosa-Diez C., Miguel V., Mennerich D., Kietzmann T., Sánchez-Pérez P., Cadenas S., Lamas S. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress // *Redox Biol.* 2015. Vol.6. P.183–197. doi:10.1016/j.redox.2015.07.00.

18. Fang T., Zeng L., Gao D., Verma V., Stefaniak A.B., Weber R.J. Ambient size distributions and lung deposition of aerosol dithiothreitol-measured oxidative potential: contrast between soluble and insoluble particles // *Environ. Sci. Technol.* 2017. Vol.51, №12. P.6802–6811. doi: 10.1021/acs.est.7b01536

19. Fatani S.H. Biomarkers of oxidative stress in acute and chronic bronchial asthma // *J. Asthma.* 2014. Vol.51, №6. P.578–584. doi: 10.3109/02770903.2014.892965

20. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet.* 2016. Vol.388, №10053. P.1659–1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8

21. Golokhvast K.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Kolosov V.P., Yankova V.I., Kondratieva E.V., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman Ju., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport residents // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. Vol.2015. P.412173. doi:10.1155/2015/412173

22. Hansel N.N., Paulin L.M., Gassett A.J., Peng R.D., Alexis N., Fan V.S., Bleecker E., Bowler R., Comellas A.P., Dransfield M., Han M.K., Kim V., Krishnan J.A., Pirozzi C., Cooper C.B., Martinez F., Woodruff P. G., Breyse P.J., Barr R.G., Kaufman J.D. Design of the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD (SPIROMICS) AIR Study // *BMJ Open Resp. Res.* 2017. Vol.4, №1. P.e000186. doi:10.1136/bmjresp-2017-000186

23. Hamad S.H., Schauer J.J., Antkiewicz D.S., Shafer M.M., Kadhim A.Kh. ROS production and gene expression in alveolar macrophages exposed to PM2.5 from Baghdad, Iraq: Seasonal trends and impact of chemical composition // *Sci. Tot. Environ.* 2016. Vol.543 (Pt A). P.739–745. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.11.065

24. Helmholtz Zentrum München-German Research Center for Environmental Health. Particulate air pollution leads to increased heart attack risk. Science Daily: Rockville, USA, 2014. URL: <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/01/140122091617.htm>

25. Janssen N.A.H., Yang A., Strak M., Steenhof M., Hellack B., Gerlofs-Nijland M.E., Kuhlbusch T., Kelly F., Harrison R., Brunekreef B., Hoek G., Cassee F. Oxidative potential of particulate matter collected at sites with different source characteristics // *Sci. Total Environ.* 2014. Vol.472. P.572–581. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.099

26. Jean-Jacques S., Simon D., Ferdinand S., Michael R. Oxidative potential of particles in different occupational environments: a pilot study // *Ann. Occup. Hyg.* 2015. Vol.59, №7. P.882–894. doi: 10.1093/annhyg/mev024

27. Krall J.R., Mulholland J.A., Russell A.G., Balachandran S., Winquist A., Tolbert P. E., Waller L.A., Sarnat S.E. Associations between source-specific fine particulate matter and emergency department visits for respiratory disease in four U.S. Cities // *Environ. Health Perspect.* 2017. Vol.125, №1. P. 97–103. doi: 10.1289/EHP271

28. Larcombe A.N., Phan J.A., Kicic A., Perks K.L., Mead-Hunter R., Mullins B.J. Route of exposure alters inflammation and lung function responses to diesel exhaust // *Inhal. Toxicol.* 2014. Vol.26, №7. P.409–418. doi: 10.3109/08958378.2014.909910

29. Léveillard T., Ait-Ali N. Cell signaling with extracellular thioredoxin and thioredoxinlike proteins: insight into their mechanisms of action // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. Vol. 2017. P. ID 8475125. doi: 10.1155/2017/8475125

30. Lu J., Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system // *Free Radic. Biol. Med.* 2014. Vol.66. P.75–87. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.036

31. Lu S.Y., Li Y.X., Zhang J.Q., Zhang T., Liu G.H., Huang M.Z., Li X., Ruan J.J., Kannan K., Qiu R.L. Associations between polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and oxidative stress in people living near e-waste recycling fa-



cilities in China // *Environ. Int.* 2016. Vol.94. P.161–169. doi: 10.1016/j.envint.2016.05.021

32. Matsuzawa A. Thioredoxin and redox signaling: Roles of the thioredoxin system in control of cell fate // *Arch. Biochem. Biophys.* 2017. Vol.617. P.101–105. doi: 10.1016/j.abb.2016.09.011

33. Moreno T., Kelly F.J., Dunster C., Oliete A., Martins V., Reche C., Minguillón M.C., Amato F., Capdevila M., Miguel E., Querol X. Oxidative potential of subway PM<sub>2.5</sub> // *Atmos. Environ.* 2017. Vol.148. P.230–238. doi: 10.1016/j.atmosenv.2016.10.045

34. National PEP Weighing Laboratory, US-EPA, Region 4. PM<sub>2.5</sub> Objectives and History. URL: <https://archive.epa.gov/pesticides/region4/sesd/pm25/web/html/p2.html>

35. Netto L.E.S., Antunes F. The roles of peroxiredoxin and thioredoxin in hydrogen peroxide sensing and in signal transduction // *Mol. Cells.* 2016. Vol.39, №1. P.65–71. doi: 10.14348/molcells.2016.2349

36. Palde P.B., Carroll K.S. A universal entropy-driven mechanism for thioredoxin-target recognition // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. Vol.112, №26. P.7960–7965. doi: 10.1073/pnas.1504376112

37. Pardo M., Porat Z., Rudich A., Schauer J.J., Rudich Y. Repeated exposures to roadside particulate matter extracts suppresses pulmonary defense mechanisms, resulting in lipid and protein oxidative damage // *Environ. Pollut.* 2015. Vol.210. P.227–237. doi: 10.1016/j.envpol.2015.12.009

38. Paulin L., Hansel N. Particulate air pollution and impaired lung function // *F1000Res.* 2016. Vol.5. P.F1000 Faculty Rev-201. doi: 10.12688/f1000research.7108.1

39. Robinson D.L. Composition and oxidative potential of PM<sub>2.5</sub> pollution and health // *J. Thorac. Dis.* 2017. Vol.9, №3. P. 444–447. doi:10.21037/jtd.2017.03.92

40. Schmidt H.H., Stocker R., Vollbracht C., Paulsen G., Riley D., Daiber A., Cuadrado A. Antioxidants in translational medicine // *Antioxid. Redox Signal.* 2015. Vol.23, №14. P.1130–1143. doi: 10.1089/ars.2015.6393

41. Schulze F., Gao X., Virzonis D., Damiani S., Schneider M.R., Kodzius R. Air quality effects on human health and approaches for its assessment through microfluidic chips // *Genes (Basel).* 2017. Vol.8, №10. P.E244. doi: 10.3390/genes8100244

42. Shang Y., Zhang L., Jiang Y., Li Y., Lu P. Airborne quinones induce cytotoxicity and DNA damage in human lung epithelial A549 cells: the role of reactive oxygen species // *Chemosphere.* 2014. Vol.100. P.42–49. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.12.079

43. Strickland M.J., Hao H., Hu X., Chang H.H., Darrow L.A., Liu Y. Pediatric emergency visits and short-term changes in PM<sub>2.5</sub> concentrations in the U.S. state of Georgia // *Environ. Health Perspect.* 2016. Vol. 124, №5. P. 690–696. doi: 10.1289/ehp.1509856

44. Styszko K., Samek L., Szramowiat K., Korzeniewska A., Kubisty K., Rakoczy-Lelek R., Kistler M., Giebl A. K. Oxidative potential of PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub> collected at high air pollution site related to chemical composition: Krakow case study // *Air Qual. Atmos. Health.* 2017. Vol.9, Iss.10. P.1–15. doi: 10.1007/s11869-017-0499-3

45. Thurston G.D., Burnett R.T., Turner M.C., Shi Y., Krewski D., Lall R., Ito K., Jerrett M., Gapstur S.M., Diver W.R., Pope C.A. Ischemic heart disease mortality and long-term exposure to source-related components of U.S. fine particle air pollution // *Environ. Health Perspect.* 2016. Vol.124, №6. P. 785–794. doi: 10.1289/ehp.1509777

46. Totlandsdal A.I., Ovreivik J., Cochran R.E., Herseth J.I., Bolling A.K., Lag M., Schwarze P., Lilleaas E., Holme J.A., Kubatova A. The occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons and their derivatives and the proinflammatory potential of fractionated extracts of diesel exhaust and wood smoke particles // *J. Environ. Sci. Health. A Tox. Hazard Subst. Environ. Eng.* 2014. Vol.49, №4. P.383–396. doi: 10.1080/10934529.2014.854586

47. Vitkina T.I., Yankova V.I., Gvozdenko T.A., Kuznetsov V.L., Krasnikov D.V., Nazarenko A.V., Chaika V.V., Smagin S.V., Tsatsakis A.M., Engin A.B., Karakitsios S.P., Sarigiannis D.A., Golokhvast K.S. The impact of multi-walled carbon nanotubes with different amount of metallic impurities on immunometabolic parameters in healthy volunteers // *Food Chem. Toxicol.* 2016. Vol.87. P.138–147. doi: 10.1016/j.fct.2015.11.023

48. Weichenthal S., Hoppin J.A., Reeves F. Obesity and the cardiovascular health effects of fine particulate air pollution // *Obesity.* 2014. Vol.22, №7. P.1580–1589. doi: 10.1002/oby.20748

49. Weichenthal S.A., Lavigne E., Evans G.J., Godri Pollitt K.J., Burnett R.T. Fine particulate matter and emergency room visits for respiratory illness. Effect modification by oxidative potential // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol.194, №5. P.577–586. doi: 10.1164/rccm.201512-2434OC

50. World Health Organization. 9 out of 10 people worldwide breathe polluted air, but more countries are taking action. 2018. URL: <http://www.who.int/news-room/detail/02-05-2018-9-out-of-10-people-worldwide-breathe-polluted-air-but-more-countries-are-taking-action>

51. Wu C., Jain M.R., Li Q., Oka S., Li W., Kong A.N., Nagarajan N., Sadoshima J., Simmons W.J., Li H. Identification of novel nuclear targets of human thioredoxin 1 // *Mol. Cell. Proteomics.* 2014. Vol.13, №12. P.3507–3518. doi: 10.1074/mcp.M114.040931

52. Wyzga R.E., Rohr A.C. Long-term particulate matter exposure: attributing health effects to individual PM components // *J. Air Waste Manag. Assoc.* 2015. Vol.65, №5. P.523–43. doi: 10.1080/10962247.2015.1020396

53. Yang A., Wang M., Eeftens M., Beelen R., Dons E., Leseman D.L., Brunekreef B., Cassee F.R., Janssen N.A., Hoek G. Spatial variations and land use regression modeling of the oxidative potential of fine particles // *Environ. Health Perspect.* 2015. Vol.123, №11. P.1187–1192. doi: 10.1289/ehp.1408916
54. Ye Z.W., Zhang J., Townsend D.M., Tew K.D. Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. Vol.1850, №8. P.1607–1621. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.11.010
55. Zheng X.Y., Ding H., Jiang L.N., Chen S.W., Zheng J.P., Qiu M., Zhou Y.X., Chen Q., Guan W.J. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2015. Vol.10, №9. P.e0138146. doi: 10.1371/journal.pone.0138146
56. Zinellu E., Zinellu A., Giuseppe F.A., Carru C., Pirina P. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review // *Resp. Res.* 2016. Vol.17, №1. P.150. doi: 10.1186/s12931-016-0471-z
57. Øvrevik J., Refsnes M., Låg M., Holme J.A., Schwarze P.E. Activation of proinflammatory responses in cells of the airway mucosa by particulate matter: oxidant- and non-oxidant-mediated triggering mechanisms // *Biomolecules.* 2015. Vol.5, №3. P. 1399–1440. doi: 10.3390/biom5031399

## REFERENCES

1. Vitkina T.I., Yankova V.I., Gvozdenko T.A., Denisenko Y.K., Golokhvast K.S. The formation of oxidative disorders in the population of Vladivostok under the influence of atmospheric microparticles. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk* 2016; 1(3-2):82–85 (in Russian). doi: 10.12737/article\_590823a47defa8.34126398
2. Vitkina T.I., Yankova V.I., Gorodnyy V.A. Dynamics of the level of lipid hydroperoxides in alveolar macrophages under exposure to model suspensions of a micro-sized atmospheric solid particles. *Bioradikaly i antioksidanty* 2016; 3(3):22–23 (in Russian).
3. Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. The role of glutathione, glutathione transferase and glutaredoxin in the regulation of redox-dependent processes. *Uspekhi biologicheskoy khimii* 2014; 54:299–384 (in Russian).
4. Yankova V.I., Vitkina T.I., Zyumchenko N.E., Barskova L.S., Golokhvast K.S. The impact of model suspensions of micro-sized suspended particulate matter of atmospheric air on morphological and functional characteristics and parameters of lipid peroxidation of alveolar macrophages of Vistar's line rats. *Zdorov'ye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka* 2017; (4):80–86 (in Russian). doi:10.5281/zenodo.835330
5. Atkinson R.W., Kang S., Anderson H.R., Mills I.C., Walton H.A. Epidemiological time series studies of PM<sub>2.5</sub> and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2014; 69(7):660–665. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204492
6. Bhatia M., McGrath K. L., Di Trapani G., Charoentong P., Shah F., King M. M., Clarke F.M., Tonissen K. F. The thioredoxin system in breast cancer cell invasion and migration. *Redox Biol.* 2016; 8:68–78. doi:10.1016/j.redox.2015.12.004
7. Bwititi P.T., Chinkwo K. Oxidative stress markers in infectious respiratory diseases: current clinical practice. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2016; 4(6):1802–1813. doi: http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20161727
8. Carmona J.J., Sofer T., Hutchinson J., Cantone L., Coull B., Maity A., Vokonas P., Lin X., Schwartz J., Baccarelli A.A. Short-term airborne particulate matter exposure alters the epigenetic landscape of human genes associated with the mitogen-activated protein kinase network: a cross-sectional study. *Environ. Health* 2014; 13:94. doi: 10.1186/1476-069X-13-94
9. Cesaroni G., Forastiere F., Stafoggia M., Andersen Z.J., Badaloni C., Beelen R., Caracciolo B., de Faire U., Erbel R., Eriksen K.T., Fratiglioni L., Galassi C., Hampel R., Heier M., Hennig F., Hilding A., Hoffmann B., Houthuijs D., Jöckel K.H., Korek M., Lanki T., Leander K., Magnusson P.K., Migliore E., Ostenson C.G., Overvad K., Pedersen N.L., J.J.P., Penell J., Pershagen G., Pyko A., Raaschou-Nielsen O., Ranzi A., Ricceri F., Sacerdote C., Salomaa V., Swart W., Turunen A.W., Vineis P., Weinmayr G., Wolf K., de 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. *BMJ* 2014; 348:f7412. doi: 10.1136/bmj.f7412
10. Cheng H., Saffari A., Sioutas C., Forman H.J., Morgan T.E., Finch C.E. Nanoscale particulate matter from urban traffic rapidly induces oxidative stress and inflammation in olfactory epithelium with concomitant effects on brain. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124(10):1537–1546. doi:10.1289/ehp134
11. Couto N., Wood J., Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic. Biol. Med.* 2016; 95:27–42. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028
12. Delfino R.J., Wu J., Tjoa T., Gullesterian S.K., Nickerson B., Gillen D.L. Asthma morbidity and ambient air pollution: effect modification by residential traffic-related air pollution. *Epidemiology* 2014; 25(1):48–57. doi: 10.1097/EDE.0000000000000016
13. Dominko K., Đikić D. Glutathionylation: a regulatory role of glutathione in physiological processes. *Arh. Hig.*

*Rada Toksikol.* 2018; 69(1):1–24. doi: 10.2478/aiht-2018-69-2966

14. Doyle K. Pollution particles damage blood vessels, may lead to heart disease. Reuters: New York, 2016. Available at: <https://www.reuters.com/article/us-health-cardiovascular-pm2-5-pollution/pollution-particles-damage-blood-vessels-may-lead-to-heart-disease-idUSKCN12Q2LM>

15. Du Y., Xu X., Chu M., Guo Y., Wang J. Air particulate matter and cardiovascular disease: The epidemiological, biomedical and clinical evidence. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8(1):E8–E19. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.37

16. Espinosa-Diez C., Miguel V., Mennerich D., Kietzmann T., Sánchez-Pérez P., Cadenas S., Lamas S Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015; 6:183–197. doi:10.1016/j.redox.2015.07.008

17. Fang T., Zeng L., Gao D., Verma V., Stefaniak A.B., Weber R.J. Ambient size distributions and lung deposition of aerosol dithiothreitol-measured oxidative potential: contrast between soluble and insoluble particles. *Environ. Sci. Technol.* 2017; 51(12):6802–6811. doi: 10.1021/acs.est.7b01536

18. Fatani S.H. Biomarkers of oxidative stress in acute and chronic bronchial asthma. *J. Asthma* 2014; 51(6):578–584. doi: 10.3109/02770903.2014.892965

19. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388(10053):1659–1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8

20. Golokhvast K.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Kolosov V.P., Yankova V.I., Kondratieva E.V., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman Ju., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport residents. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015:412173. doi:10.1155/2015/412173

21. Hansel N.N., Paulin L.M., Gassett A.J., Peng R.D., Alexis N., Fan V.S., Bleecker E., Bowler R., Comellas A.P., Dransfield M., Han M.K., Kim V., Krishnan J.A., Pirozzi C., Cooper C.B., Martinez F., Woodruff P. G., Breyse P.J., Barr R.G., Kaufman J.D. Design of the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD (SPIROMICS) AIR Study. *BMJ Open Resp. Res.* 2017; 4(1):e000186. doi:10.1136/bmjresp-2017-000186

22. Hamad S.H., Schauer J.J., Antkiewicz D.S., Shafer M.M., Kadhim A.Kh. ROS production and gene expression in alveolar macrophages exposed to PM2.5 from Baghdad, Iraq: Seasonal trends and impact of chemical composition. *Sci. Tot. Environ.* 2016; 543(Pt A):739–745. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.11.065

23. Helmholtz Zentrum München-German Research Center for Environmental Health. Particulate air pollution leads to increased heart attack risk. Science Daily: Rockville, USA; 2014. Available at: <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/01/140122091617.htm>.

24. Janssen N.A.H., Yang A., Strak M., Steenhof M., Hellack B., Gerlofs-Nijland M.E., Kuhlbusch T., Kelly F., Harrison R., Brunekreef B., Hoek G., Cassee F. Oxidative potential of particulate matter collected at sites with different source characteristics. *Sci. Total Environ.* 2014; 472:572–581. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.099

25. Jean-Jacques S., Simon D., Ferdinand S., Michael R. Oxidative potential of particles in different occupational environments: a pilot study. *Ann. Occup. Hyg.* 2015; 59(7):882–894. doi: 10.1093/annhyg/mev024

26. Krall J.R., Mulholland J.A., Russell A.G., Balachandran S., Winquist A., Tolbert P. E., Waller L.A., Sarnat S.E. Associations between source-specific fine particulate matter and emergency department visits for respiratory disease in four U.S. Cities. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125(1):97–103. doi: 10.1289/EHP271

27. Larcombe A.N., Phan J.A., Kicic A., Perks K.L., Mead-Hunter R., Mullins B.J. Route of exposure alters inflammation and lung function responses to diesel exhaust. *Inhal. Toxicol.* 2014; 26(7):409–418. doi: 10.3109/08958378.2014.909910

28. Léveillard T., Ait-Ali N. Cell signaling with extracellular thioredoxin and thioredoxinlike proteins: insight into their mechanisms of action. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: ID 8475125. doi: 10.1155/2017/8475125

29. Lu J., Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 66:75–87. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.036

30. Lu S.Y., Li Y.X., Zhang J.Q., Zhang T., Liu G.H., Huang M.Z., Li X., Ruan J.J., Kannan K., Qiu R.L. Associations between polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and oxidative stress in people living near e-waste recycling facilities in China. *Environ. Int.* 2016; 94:161–169. doi: 10.1016/j.envint.2016.05.021

31. Matsuzawa A. Thioredoxin and redox signaling: Roles of the thioredoxin system in control of cell fate. *Arch. Biochem. Biophys.* 2017; 617:101–105. doi: 10.1016/j.abb.2016.09.011

32. Moreno T., Kelly F.J., Dunster C., Oliete A., Martins V., Reche C., Minguillón M.C., Amato F., Capdevila M., Miguel E., Querol X. Oxidative potential of subway PM2.5. *Atmos. Environ.* 2017; 148:230–238. doi: 10.1016/j.atmosenv.2016.10.045

33. National PEP Weighing Laboratory, US-EPA, Region 4. PM2.5. Objectives and History. Available at: <https://archive.epa.gov/pesticides/region4/sesd/pm25/web/html/p2.html>

34. Netto L.E.S., Antunes F. The roles of peroxiredoxin and thioredoxin in hydrogen peroxide sensing and in signal transduction. *Mol. Cells* 2016; 39(1):65–71. doi: 10.14348/molcells.2016.2349



35. Palde P.B., Carroll K.S. A universal entropy-driven mechanism for thioredoxin-target recognition. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2015; 112(26):7960–7965. doi: 10.1073/pnas.1504376112
36. Pardo M., Porat Z., Rudich A., Schauer J.J., Rudich Y. Repeated exposures to roadside particulate matter extracts suppresses pulmonary defense mechanisms, resulting in lipid and protein oxidative damage. *Environ. Pollut.* 2015; 210:227–237. doi: 10.1016/j.envpol.2015.12.009
37. Paulin L., Hansel N. Particulate air pollution and impaired lung function. *F1000Res.* 2016; 5: F1000 Faculty Rev-201. doi: 10.12688/f1000research.7108.1
38. Robinson D.L. Composition and oxidative potential of PM2.5 pollution and health. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9(3):444–447. doi:10.21037/jtd.2017.03.92
39. Schmidt H.H., Stocker R., Vollbracht C., Paulsen G., Riley D., Daiber A., Cuadrado A. Antioxidants in translational medicine. *Antioxid. Redox Signal.* 2015; 23(14):1130–1143. doi: 10.1089/ars.2015.6393
40. Boukhenouna S., Wilson M.A, Bahmed K., Kosmider B. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018: ID 5730395. doi: 10.1155/2018/5730395
41. Schulze F., Gao X., Virzonis D., Damiani S., Schneider M.R., Kodzius R. Air quality effects on human health and approaches for its assessment through microfluidic chips. *Genes (Basel)* 2017; 8(10):E244. doi: 10.3390/genes8100244
42. Shang Y., Zhang L., Jiang Y., Li Y., Lu P. Airborne quinones induce cytotoxicity and DNA damage in human lung epithelial A549 cells: the role of reactive oxygen species. *Chemosphere* 2014; 100:42–49. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.12.079
43. Strickland M.J., Hao H., Hu X., Chang H.H., Darrow L.A., Liu Y. Pediatric emergency visits and short-term changes in PM2.5 concentrations in the U.S. state of Georgia. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124(5):690–696. doi: 10.1289/ehp.1509856
44. Styszko K., Samek L., Szramowiat K., Korzeniewska A., Kubisty K., Rakoczy-Lelek R., Kistler M., Giebl A. K. Oxidative potential of PM10 and PM2.5 collected at high air pollution site related to chemical composition: Krakow case study. *Air Qual. Atmos. Health* 2017; 9(10):1–15. doi: 10.1007/s11869-017-0499-3
45. Thurston G.D., Burnett R.T., Turner M.C., Shi Y., Krewski D., Lall R., Ito K., Jerrett M., Gapstur S.M., Diver W.R., Pope C.A. Ischemic heart disease mortality and long-term exposure to source-related components of U.S. fine particle air pollution. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124(6):785–794. doi: 10.1289/ehp.1509777
46. Totlandsdal A.I., Ovreik J., Cochran R.E., Herseth J.I., Bolling A.K., Lag M., Schwarze P., Lilleaas E., Holme J.A., Kubatova A. The occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons and their derivatives and the proinflammatory potential of fractionated extracts of diesel exhaust and wood smoke particles. *J. Environ. Sci. Health. A Tox. Hazard Subst. Environ. Eng.* 2014; 49(4):383–396. doi: 10.1080/10934529.2014.854586
47. Vitkina T.I., Yankova V.I., Gvozdenko T.A., Kuznetsov V.L., Krasnikov D.V., Nazarenko A.V., Chaika V.V., Smagin S.V., Tsatsakis A.M., Engin A.B., Karakitsios S.P., Sarigiannis D.A., Golokhvast K.S. The impact of multi-walled carbon nanotubes with different amount of metallic impurities on immunometabolic parameters in healthy volunteers. *Food Chem. Toxicol.* 2016; 87:138–147. doi:10.1016/j.fct.2015.11.023
48. Weichenthal S., Hoppin J.A., Reeves F. Obesity and the cardiovascular health effects of fine particulate air pollution. *Obesity* 2014; 22(7):1580–1589. doi: 10.1002/oby.20748
49. Weichenthal S.A., Lavigne E., Evans G.J., Godri Pollitt K.J., Burnett R.T. Fine particulate matter and emergency room visits for respiratory illness. Effect modification by oxidative potential. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194(5):577–86. doi: 10.1164/rccm.201512-2434OC
50. World Health Organization. 9 out of 10 people worldwide breathe polluted air, but more countries are taking action. 2018. Available at: <http://www.who.int/news-room/detail/02-05-2018-9-out-of-10-people-worldwide-breathe-polluted-air-but-more-countries-are-taking-action>
51. Wu C., Jain M.R., Li Q., Oka S., Li W., Kong A.N., Nagarajan N., Sadoshima J., Simmons W.J., Li H. Identification of Novel Nuclear Targets of Human Thioredoxin 1. *Mol. Cell. Proteomics* 2014; 13(12):3507–3518. doi: 10.1074/mcp.M114.04093152
52. Wyzga R.E., Rohr A.C. Long-term particulate matter exposure: attributing health effects to individual PM components. *J. Air Waste Manag. Assoc.* 2015; 65(5):523–43. doi: 10.1080/10962247.2015.1020396
53. Yang A., Wang M., Eeftens M., Beelen R., Dons E., Leseman D.L., Brunekreef B., Cassee F.R., Janssen N.A., Hoek G. Spatial variations and land use regression modeling of the oxidative potential of fine particles. *Environ. Health Perspect.* 2015; 123(11):1187–1192. doi: 10.1289/ehp.1408916
54. Ye Z.W., Zhang J., Townsend D.M., Tew K.D. Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation. *Biochim. Biophys. Acta* 2015; 1850(8):1607–1621. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.11.010
55. Zheng X.Y., Ding H., Jiang L.N., Chen S.W., Zheng J.P., Qiu M., Zhou Y.X., Chen Q., Guan W.J. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(9):e0138146. doi: 10.1371/journal.pone.0138146
56. Zinellu E., Zinellu A., Giuseppe F.A., Carru C., Pirina P. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic ob-



structive pulmonary disease: a systematic review. *Resp. Res.* 2016; 17(1):150. doi: 10.1186/s12931-016-0471-z

57. Øvrevik J., Refsnes M., Låg M., Holme J.A., Schwarze P.E. Activation of proinflammatory responses in cells of the airway mucosa by particulate matter: oxidant- and non-oxidant-mediated triggering mechanisms. *Biomolecules* 2015; 5(3):1399–1440. doi: 10.3390/biom5031399

---

**Информация об авторах:**

**Людмила Сергеевна Барскова**, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: pretty\_people\_2016@mail.ru

**Татьяна Исааковна Виткина**, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: tash30@mail.ru

---

**Author information:**

**Lyudmila S. Barskova**, Junior Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: pretty\_people\_2016@mail.ru

**Tatyana I. Vitkina**, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: tash30@mail.ru

---

Поступила 03.04.2019

Принята к печати 08.07.2019

---

Received April 03, 2019

Accepted July 08, 2019

---