О связи сахарного диабета 2-го типа с загрязнением воздуха взвешенными частицами

© А.Ф. Колпакова^{1*}, Р.Н. Шарипов^{2,3}, О.А. Волкова⁴

¹ФГБУН «Институт вычислительных технологий СО РАН», Новосибирск, Россия;

²ООО «БИОСОФТ.РУ», Новосибирск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия;

⁴ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

В обзоре освещены современные представления о связи загрязнения атмосферного воздуха мелкими взвешенными частицами (PM) с распространенностью сахарного диабета (СД). Обсуждается роль PM в патогенезе, в частности, СД 2-го типа в зависимости от размера частиц, происхождения, химического состава и концентрации в воздухе. Для этой цели были использованы материалы статей, индексированных в базах PubMed и РИНЦ. PM дорожно-транспортного происхождения, содержащие металлы с переходной валентностью, признаны самыми опасными. Долговременное воздействие высоких концентраций мелких и ультрамелких PM ассоциируется с риском заболеваемости СД 2-го типа и смертности от него. Кратковременное воздействие PM вызывает сосудистую инсулинорезистентность и воспаление, запускаемое через оксидативный стресс в легких. Оксидативный стресс, вызванный действием PM, является центральной ступенью воспалительных реакций, приводя к высвобождению провоспалительных цитокинов из клеток и системному воспалению. При воздействии PM размером $\leq 2,5$ мкм значительно увеличивается экспрессия провоспалительных генов, активируются соответствующие сигнальные пути. На моделях и в экспериментальных исследованиях подтверждена роль PM в нарушении гомеостаза глюкозы, увеличении воспаления в жировой ткани, печени и центральной нервной системе. Роль загрязнения воздуха PM в патогенезе СД 2-го типа, особенно на молекулярно-клеточном уровне, остается не совсем ясной. Формализованные описания процессов, опосредующих влияние PM на организм, позволит лучше понять роль загрязнения воздуха PM в патогенезе различных заболеваний, и в частности СД 2-го типа, что должно способствовать совершенствованию способов его лечения и профилактики.

Ключевые слова: загрязнение воздуха, взвешенные частицы, сахарный диабет 2-го типа.

Correlation between type 2 diabetes mellitus and air pollution with suspended particles

© Alla F. Kolpakova^{1*}, Ruslan N. Sharipov^{2,3}, Oxana A. Volkova⁴

¹Institute of Computational Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

²BIOSOFT.RU LLC, Novosibirsk, Russia;

³Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia;

⁴Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

The review presents the modern concept of the relationship between air pollution with fine particulate matter (PM) and the prevalence of diabetes mellitus (DM). The role of PM in the pathogenesis of DM, in particular, DM2, depending on their size, origin, chemical composition, and concentration in the air is discussed. For this purpose, we used materials from the articles indexed in the PubMed and RSCI databases. Road transport-related PM, containing intermediate valence metals are believed to be the most dangerous ones. Long-term exposure to high concentrations of fine and ultrafine PM is associated with the risk of type 2 diabetes and mortality. Short-term exposure to PM causes vascular insulin resistance and inflammation triggered by oxidative stress in the lungs. Oxidative stress caused by exposure to PM is the central stage of inflammatory reactions, leading to release of pro-inflammatory cytokines from cells and systemic inflammation. Exposure to PM sized 2.5 microns or less results in significant increase in expression of proinflammatory genes and activation of corresponding signaling pathways. Involvement of PM into impairment of glucose homeostasis and increase in inflammation in adipose tissue, liver, and central nervous system has been confirmed in models and experimental studies. The role of air pollution with PM in the pathogenesis of type 2 diabetes is still not fully understood, especially at the molecular and cellular level. The development of formalized descriptions of the processes mediating the effect of PM on the human body will provide better understanding of the role of air pollution with suspended particles in the pathogenesis of various diseases and, in particular, DM2, which can contribute to improvement of treatments and preventive measures.

Keywords: air pollution, suspended particles, type 2 diabetes mellitus.

В последние годы практически во всех странах мира отмечается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), что является опасным вызовом всему мировому сообществу, приоритетом первого порядка национальных систем здравоохранения всех стран [1]. Основные категории данной патологии включают СД 1-го типа, СД 2-го типа (СД2) и гестационный СД. Рост заболеваемости СД происходит в первую очередь за счет СД2, на долю которого приходится 80—90% всех случаев данной патологии. По

оценкам специалистов, к 2040 г. число людей с этой патологией в мире может достичь 642 млн [2]. В пятерку стран с самой большим числом взрослых лиц с СД2 входят Китай (109,6 млн), Индия (69,2 млн), США (29,3 млн), Бразилия (14,3 млн) и Российская Федерация (12,1 млн) [2]. Результаты первого эпидемиологического исследования NATION, которое проводилось в 8 федеральных округах Российской Федерации с сентября 2013 г. по февраль 2015 г., показали, что истинная распространенность СД2 в

2 раза превышает зарегистрированную и составляет 5,4%. При этом доля впервые диагностированного СД составила 54%, а распространенность предиабета — 19,3% [3, 4].

Высокая распространенность СД2 и смертность от него в Китае и Индии согласуются с концентрациями мелких РМ в атмосферном воздухе, существенно превышающими предельно допустимые значения [5]. Анализ многочисленных исследований, проведенных в различных частях земного шара с участием ВОЗ, показал, что воздействие загрязняющих воздух веществ, в том числе мелких взвешенных частиц (particulate matter — РМ), является одним из ведущих факторов риска неинфекционных заболеваний у взрослых и создает значительную угрозу здоровью нынешних и будущих поколений [6, 7]. Несмотря на некоторое улучшение качества воздуха, 92% населения Земли живут в условиях, где уровень РМ в воздухе превышает рекомендованные ВОЗ значения [8]. По данным Росстата и Росприроднадзора, общий объем выбросов загрязняющих веществ в атмосферу, например в 2015 г., составил около 31 млн т, в том числе 17,295 млн т — от стационарных источников и 15,410 млн т — от автотранспорта [9].

Загрязнение воздуха взвешенными частицами и СД2

Результаты нескольких недавних метаанализов [10—16] позволили заключить, что загрязнение воздуха является фактором риска СД. Однако в 2 эпидемиологических исследованиях [17, 18] не удалось выявить существенной ассоциации между уровнем загрязнения воздуха РМ и заболеваемостью СД. Это противоречие может быть объяснено различием изучаемых популяций, источников происхождения РМ, их размеров, химического состава и концентраций, а также методов моделирования [19].

Из всех категорий РМ наиболее опасны мелкодисперсные частицы с аэродинамическим диаметром 0,1—2,5 мкм (РМ_{2,5}), которые могут достигать бронхиол и альвеол, а также ультрамелкодисперсные с диаметром 0,1—0,001 мкм (РМ_{0,1}), которые способны проникать в кровоток и далее попадать в любую ткань организма [20, 21].

Ab. Hansen и соавт. [19] проанализировали данные когорты медсестер (Danish Nurse Cohort) из Национального регистра диабета более чем за 10 лет наблюдения. Из 24 174 зарегистрированных сахарный диабет развился у 1137 (4,7%). В моделях с двумя поллютантами была выявлена существенная положительная ассоциация между РМ_{2,5} и заболеванием СД2 (коэффициент опасности и 95% ДИ 1,11; 1,02—1,22). Результаты этого исследования согласуются с данными Н. Chen и соавт. [22], которые выявили увеличение риска СД2 на 11% (1,02—1,21) на каждые 10 мкг/м³ увеличения концентрации РМ_{2,5} при обследовании 62 012 жителей провинции

Онтарио (Канада), подвергавшихся длительному воздействию таких частиц.

Системный анализ многочисленных эпидемиологических исследований позволил установить достоверную ($p=0,022—0,009$) ассоциацию длительного воздействия РМ_{2,5} и РМ₁₀ с частотой случаев СД2 [11, 12, 16, 23, 24]. Был сделан вывод, что загрязнение воздуха является новым фактором риска СД2.

Особую опасность для здоровья представляет загрязнение воздуха РМ дорожно-транспортного происхождения. Согласно проспективному исследованию G. Weinmaut и соавт. [18], включавшему 3607 человек без СД, подвергавшихся воздействию РМ_{2,5} дорожно-транспортного происхождения, в течение 5 лет СД2 развился в 331 случае. Наиболее высокий относительный риск (ОР) формировали РМ₁₀ и РМ_{2,5}: 1,36 (95% ДИ 0,98—1,89) и 1,37 (95% ДИ 0,99—1,89) соответственно. У людей, живущих ближе 100 м от автомагистрали, риск развития СД2 был на 30% выше (1,37; 95% ДИ 1,05—1,81), чем у живущих на расстоянии более 200 м от дороги. Сходные результаты получены и среди жителей Северной Каролины (США), подвергавшихся воздействию высоких концентраций РМ_{2,5} транспортного происхождения [25].

Одним из наиболее информативных и объективных критериев здоровья населения является показатель смертности. Его величина во многом характеризует санитарно-эпидемиологическое благополучие всей популяции. Международная федерация диабета для оценки реального показателя смертности использовала принцип моделирования, позволяющий исключить роль других причин, указываемых в свидетельствах о смерти. Согласно результатам моделирования, в 2015 г. СД2 стал вероятной причиной смерти почти 5 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет [6].

E. Samoli и соавт. [26] изучили влияние РМ_{2,5}, РМ_{2,5}—10 и РМ₁₀ на смертность от различных социально значимых заболеваний, в том числе от СД, в 10 регионах европейского Средиземноморья с 2001 по 2010 г. Повышение концентрации РМ_{2,5} на каждые 10 мкг/м³ в течение 2 дней сопровождалось увеличением смертности от СД2 на 1,23 %.

Метаанализ [27] показал, что повышенный риск СД-ассоциированной смертности значимо коррелирует с повышением уровня РМ в атмосферном воздухе. R. Brook и соавт. [28] оценили ассоциацию между длительным воздействием РМ_{2,5} и примерно 5200 случаями смерти, связанными с СД2, по Canadian Mortality Database за 1991—2001 гг. Среднесуточные уровни воздействия РМ_{2,5} для данной когорты были низкими (8,7 мкг/м³). Оказалось, что длительное воздействие РМ_{2,5} даже в низких концентрациях связано с увеличением смертности, обусловленной СД2.

A. Solimini и соавт. [29] нашли существенную связь между числом госпитализаций пациентов с СД2 и изменением средней годовой концентрации РМ2,5 в провинциях Италии. Аналогичные данные получены и в других исследованиях [30].

Механизм действия РМ и развитие СД2

В патогенезе СД2 выделяют три ключевых звена: резистентность периферических тканей к инсулину, нарушение продукции инсулина, нарушение ответа печени на инсулин (отсутствие торможения глюконеогенеза) [31].

Инсулинорезистентность (ИР) — это нарушение способности инсулина стимулировать захват глюкозы клетками-мишенями и снижать уровень глюкозы в крови. Развитие ИР ведет к формированию СД2 и метаболического синдрома. Однако в последнее время появилась другая точка зрения. В.А. Ткачук и А.В. Вортников [32] считают, что ИР проявляется прежде всего в печени и лишь затем развивается в других органах, причем с разной временной задержкой. ИР может быть связана с влиянием РМ2,5 на транспорт глюкозы, баланс липолиз/липогенез и сигнальные пути инсулина, опосредованным воспалительными процессами в печени [33].

R. Brook и соавт. [34] наблюдали 25 здоровых взрослых людей, перевезенных из сельской местности в городские условия, где они подвергались воздействию РМ2,5 ($11,5 \pm 4,8$ мкг/м³) в течение 5 дней по 4—5 ч. Авторы пришли к выводу, что кратковременное воздействие РМ2,5 даже в низких концентрациях может вызывать ИР. Двухмесячное воздействие атмосферного воздуха, загрязненного РМ2,5, на жителей Калифорнии ассоциировалось с формированием ИР, повышением уровней холестерина, инсулина и глюкозы натощак. При этом ИР была особенно выраженной у лиц с ожирением. Более длительное воздействие (в течение 1 года) РМ2,5 ассоциировалось с более высокими уровнями глюкозы натощак, ЛПНП и ИР [35].

M. Yitshak Sade и соавт. [36], используя спутниковую базовую модель в когорте из 73 117 жителей Израиля, установили, что воздействие РМ10 в течение 3 мес связано с повышением уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, ЛПНП, триглицеридов и снижением уровня ЛПВП.

Существуют убедительные доказательства роли воспаления в патогенезе СД2 [37, 38]: хроническая активация воспалительных механизмов способствует развитию хронической ИР и СД2. Анализ литературных данных привел S. Meo и соавт. [14] к заключению, что длительное воздействие РМ вызывает воспалительные реакции в легких и висцеральной жировой ткани, ИР и СД2. С. Liu и соавт. [37] обнаружили, что высокие концентрации РМ2,5 влияют на потребление кислорода, продукцию углекислого газа, дыхательный газообмен у эксперименталь-

ных животных. При этом понижается уровень адипонектина в плазме и снижается концентрация лептина. Эти изменения сопровождаются нарушением гомеостаза глюкозы, усилением воспаления в инсулинчувствительных органах и бурой жировой ткани, на что указывают лейкоцитоз и повышение уровня ФНО- α , ИЛ-6 и фибриногена. Под влиянием РМ2,5 значительно увеличивается экспрессия воспалительных генов, снижается экспрессия термогенина в бурой жировой ткани и активируются сигнальные пути фактора p38 и классических митогенактивируемых протеинкиназ.

При 1558 измерениях уровня высокочувствительного С-реактивного белка и 17428 — фибриногена у участников многоцентровых проектов ESCAPE и TRANSPHORM выявлена положительная ассоциация между долговременным воздействием элементарных компонентов РМ и маркерами воспаления [39]. Так, увеличение концентрации меди в РМ2,5 на 5 мкг/м³ и железа в РМ10 на 500 мкг/м³ ассоциировалось с увеличением С-реактивного белка на 6,3 и 3,6% соответственно. Увеличение содержания цинка на 10 мкг/м³ в РМ2,5 ассоциировалось с повышением уровня фибриногена в крови на 1,2%.

В эксперименте на мышах P. Haberzettl и соавт. [40] показали, что кратковременное воздействие РМ2,5 может вызывать сосудистую ИР и воспаление, запускаемое через оксидативный стресс в легких. ИР сосудов ускоряет развитие системной ИР, особенно при ожирении. Предложенная P. Haberzettl модель способствует новому объяснению действия РМ2,5: накапливаясь в легких, они стимулируют генерацию активных форм кислорода, а сосудистая ИР является вторичной по отношению к оксидативному стрессу в легких и может приводить к тромбозам, дисфункции центральной нервной системы, атерогенезу и осложнениям СД.

Активация иммунных реакций в легких с высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов [33] может быть следствием: 1) непосредственного или (что более вероятно) опосредованного действия РМ2,5 (через генерацию реактивных веществ); 2) поглощения частиц или вторичных антигенов с активацией адаптивного иммунитета; 3) воздействия генерируемых в легких вторичных компонентов активных форм кислорода и/или металлов с переходной валентностью и окисленных фосфолипидов, хинонов, альдегидов, которые при попадании в кровоток ведут к воспалительным реакциям; 4) активации медиаторов центральной нервной системы, индуцирующих системное воспаление [33, 40].

На рисунке приведено формализованное описание влияния РМ2,5 на процессы, лежащие в основе патогенеза СД2, включающие активацию провоспалительного иммунного ответа, развитие ИР и системного воспаления в организме.

Формализованное описание влияния PM_{2.5} на развитие инсулинорезистентности и системного воспаления (процессов, лежащих в основе патогенеза СД2).

Примечание. Актив. — активация, ассоц. — ассоциация, неакт. — неактивный, участв. — участвует, экспр. — экспрессия, ИЛ- β — интерлейкин- β , ИЛ-1Р — рецептор интерлейкина-1, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ГПР2 — толл-подобный рецептор-2, ТПР4 — толл-подобный рецептор-4, ФНО- α — фактор некроза опухолей альфа, NO — оксид азота (II).

Пунктирные стрелки — опосредованное воздействие, сплошные стрелки — прямое воздействие. Квадрат — белок-мономер, три соединенных круга — белок-мультимер (три и более субединицы).

Многие исследователи [41, 42] считают, что в эпидемиологических исследованиях при изучении роли PM_{2,5} в патогенезе заболеваний могут помочь современные технологии. Согласно С. Peng и соавт. [42], повышенный уровень PM_{2,5} ассоциируется с увеличением концентрации глюкозы крови натощак и метилированием генов провоспалительных факторов. Действительно, при кратковременном (1 и 7 дней) и более длительном (28 дней) воздействии PM_{2,5} имела место отрицательная корреляция их уровня с метилированием гена *ICAM-1* ($p=0,01$), но не других генов (IFN- γ , IL-6, и TLR-2). Таким образом, воздействие PM_{2,5} ассоциировано с повышением уровня глюкозы натощак у лиц без СД, что отчасти объясняется изменениями в метилировании промотора гена *ICAM-1*.

L. Dai и соавт. [43] обнаружили, что длительное воздействие PM_{2,5}, особенно продуктов горения, ассоциировано с нарушением метилирования ДНК генов, ответственных за иммунные реакции. K. Bekki и соавт. [44] в экспериментах на мышах показали, что воздействие PM_{2,5} существенно увеличивает экспрессию генов IL-1 β , циклооксигеназы-2 и гемоксигеназы-1 в макрофагах, участвующих в развитии воспаления и оксидативного стресса. Авторы считают, что повышенный уровень PM_{2,5} в атмосферном воздухе вызывает воспаление и оксидативный стресс через разные сигнальные пути.

R. Ding и соавт. [45] в экспериментах на животных показали, что среднее по продолжительности воздействие (14 и 28 дней) PM_{2,5} и PM₁₀ транспортного происхождения ассоциировано с уменьшением метилирования ДНК-транспозона LINE-1 и гена индуцируемой NO-синтазы (iNOS) и увеличением ме-

тилирования генов белков p16 и APC (ген аденоматозного полипоза толстой кишки). Снижение экспрессии генов, участвующих в метаболизме и обмене энергии, и повышение экспрессии генов провоспалительных факторов в жировой ткани, сопровождающее СД₂, подчеркивает важность эпигенетических изменений в патогенезе данного заболевания [46].

Заключение

Результаты эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что загрязнение воздуха мелкими взвешенными частицами является новым фактором риска СД₂. Центральную роль играет обусловленный действием PM оксидативный стресс, содействующий развитию системного воспаления как фактора патогенеза СД₂. Клеточно-молекулярные механизмы влияния PM не совсем ясны. Формализованные описания процессов, опосредующих влияние PM на организм, способствуют лучшему пониманию роли загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе различных заболеваний, и в частности СД₂.

Дополнительная информация

Источник финансирования. ФГБУН «Институт вычислительных технологий СО РАН» (тема №0316-2018-0002); ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН» (тема №6324-2018-0018).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №1. — С. 30—43. [Dedov II, Omelyanovskiy VV, Shestakova MV, et al. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):30-43. (In Russ.)]. doi:<https://doi.org/10.14341/dm77842>
2. International Diabetes Federation. *IDF Atlas*. 7th Ed. Brussels: Idf; 2015.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование Nation). // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104—112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (Nation Study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/dm2004116-17>
4. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: аргументы и факты. // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — №10. — С. 4—8. [Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus in Russian Federation: arguments and Facts. *Ter Arkh*. 2016;88(10):4-8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201688104-8>
5. Apte JS, Marshall JD, Cohen AJ, Brauer M. Addressing global mortality from ambient Pm_{2.5}. *Environ Sci Technol*. 2015;49(13):8057-8066. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b01236>
6. World Health Organization. *Global Status Report On Noncommunicable Diseases*. WHO (Geneva). 2014.
7. Héroux ME, Braubach M, Korol N, и др. Основные выводы о медицинских аспектах загрязнения воздуха: Проекты Revihaar и Hrapie ВОЗ/ЕК // *Гигиена и санитария*. — 2013. — Т. 92. — №6. — С. 9—14. [Héroux Me, Braubach M, Korol N, et al. The Main conclusions about the medical aspects of air pollution: the projects revihaar and hrapie WHO/EC. *Gig Sanit*. 2013;92(6):9-14. (In Russ.)].
8. WHO.Int [Internet]. Ambient (Outdoor) Air Quality And Health [Cited 2018 Sep 16]. Available From: doi:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>
9. О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2015 г. Государственный доклад. / Под ред. Рыбаль-

- ского Н.Г. М.: НИА-Природа; 2016. [Rybalskiy NG, Editor. O sostoyanii i ob okhrane okruzhayushchey sredy Rossiyskoy Federatsii v 2015. State Report. Moscow: NIA-Priroda; 2016. (In Russ.)].
10. Balti EV, Echouffo-Tcheugui JB, Yako YY, Kengne AP. Air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106(2):161-172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.08.010>
11. Wang B, Xu D, Jing Z, et al. Effect of long-term exposure to air pollution on type 2 diabetes mellitus risk: a systemic review and metaanalysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(5):R173-R182. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-14-0365>
12. Eze IC, Hemkens LG, Bucher HC, et al. Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: systematic review and metaanalysis. *Environ Health Perspect.* 2015;123(5):381-389. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1307823>
13. Thiering E, Heinrich J. Epidemiology of air pollution and diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(7):384-394. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.05.002>
14. Meo SA, Memon AN, Sheikh SA, et al. Effect of environmental air pollution on type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharm Sci.* 2015;19:123-128.
15. Esposito K, Petrizzo M, Maiorino MI, et al. Particulate matter pollutants and risk of type 2 diabetes: a time for concern? *Endocrine.* 2016;51(1):32-37. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0638-2>
16. He D, Wu S, Zhao H, et al. Association between particulate matter 2.5 and diabetes mellitus: a metaanalysis of cohort studies. *J Diabetes Investig.* 2017;8(5):687-696. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12631>
17. Park SK, Adar SD, O'neill MS, et al. Long-term exposure to air pollution and type 2 diabetes mellitus in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol.* 2015;181(5):327-336. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwu280>
18. Weinmayr G, Hennig F, Fuks K, et al. Long-term exposure to fine particulate matter and incidence of type 2 diabetes mellitus in a cohort study: effects of total and traffic-specific air pollution. *Environ Health.* 2015;14:53. doi: <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0031-x>
19. Hansen Ab, Ravnskaer L, Loft S, et al. Long-term exposure to fine particulate matter and incidence of diabetes in the Danish nurse cohort. *Environ Int.* 2016;91:243-250. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.02.036>
20. Franck U, Odeh S, Wiedensohler A, et al. The effect of particle size on cardiovascular disorders — the smaller the worse. *Sci Total Environ.* 2011;409(20):4217-4221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.05.049>
21. Kim Kh, Kabir E, Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environ Int.* 2015;74:136-143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.10.005>
22. Chen H, Burnett RT, Kwong JC, et al. Risk of incident diabetes in relation to long-term exposure to fine particulate matter in Ontario, Canada. *Environ Health Perspect.* 2013;121(7):804-810. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1205958>
23. Park SK, Wang W. Ambient air pollution and type 2 diabetes: a systematic review of epidemiologic research. *Curr Environ Health Rep.* 2014;1(3):275-286. doi: <https://doi.org/10.1007/s40572-014-0017-9>
24. Qiu H, Schooling CM, Sun S, et al. Long-term exposure to fine particulate matter air pollution and type 2 diabetes mellitus in elderly: a cohort study in Hong Kong. *Environ Int.* 2018;113:350-356. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.01.008>
25. Ward-Caviness CK, Kraus WE, Blach C, et al. Association of roadway proximity with fasting plasma glucose and metabolic risk factors for cardiovascular disease in a cross-sectional study of cardiac catheterization patients. *Environ Health Perspect.* 2015; 123(10):1007-1014. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1306980>
26. Samoli E, Stafoggia M, Rodopoulou S, et al. Which specific causes of death are associated with short term exposure to fine and coarse particles in Southern Europe? Results from the med-particles project. *Environ Int.* 2014;67:54-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.02.013>
27. Li C, Fang D, Xu D, et al. Main air pollutants and diabetes-associated mortality: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(5):R183-190. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-14-0287>
28. Brook RD, Cakmak S, Turner MC, et al. Long-term fine particulate matter exposure and mortality from diabetes in Canada. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3313-3320. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2189>
29. Solimini AG, D'addario M, Villari P. Ecological correlation between diabetes hospitalizations and fine particulate matter in Italian provinces. *BMC Public Health.* 2015;15:708. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2018-5>
30. De Berardis G, D'ettore A, Graziano G, et al. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: a population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(7):605-612. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.10.016>
31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — №3. — С. 5—22. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. The state register of diabetes mellitus in Russian Federation: status in 2014 and the prospect for development. *Diabetes Mellitus.* 2015;18(3):5-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/dm201535-22>
32. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. // Сахарный диабет. — 2014. — Т. 17. — №2. — С. 29—40. [Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular mechanisms of insulin resistance development. *Diabetes Mellitus.* 2014;17(2):29-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/dm2014229-40>
33. Rao X, Patel P, Puett R, Rajagopalan S. Air pollution as a risk factor for type 2 diabetes. *Toxicol Sci.* 2015;143(2):231-241. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu250>
34. Brook RD, Xu X, Bard RL, et al. Reduced metabolic insulin sensitivity following sub-acute exposures to low levels of ambient fine particulate matter air pollution. *Sci Total Environ.* 2013;448:66-71. doi: <https://doi.org/10.1016/J.Scitotenv.2012.07.034>
35. Chen Z, Salam MT, Toledo-Corral C, et al. Ambient air pollutants have adverse effects on insulin and glucose homeostasis in Mexican Americans. *Diabetes Care.* 2016;39(4):547-554. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1795>
36. Yitshak Sade M, Kloog I, Liberty IF, et al. The association between air pollution exposure and glucose and lipids levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2460-2467. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1378>
37. Liu C, Xu X, Bai Y, et al. Air pollution-mediated susceptibility to inflammation and insulin resistance: influence of CCR2 pathways in mice. *Environ Health Perspect.* 2014;122(1):17-26. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1306841>
38. Potera C. Toxicity beyond the lung: connecting Pm2.5, inflammation, and diabetes. *Environ Health Perspect.* 2014;122(1):A29. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.122-a29>
39. Hampel R, Peters A, Beelen R, et al. Long-term effects of elemental composition of particulate matter on inflammatory blood markers in European cohorts. *Environ Int.* 2015;82:76-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.05.008>
40. Haberzettl P, O'toole TE, Bhatnagar A, Conklin DJ. Exposure to fine particulate air pollution causes vascular insulin resistance by inducing pulmonary oxidative stress. *Environ Health Perspect.* 2016;124(12):1830-1839. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp212>

41. Liu C, Bai Y, Xu X, et al. Exaggerated effects of particulate matter air pollution in genetic type II diabetes mellitus. *Part Fibre Toxicol*. 2014;11:27. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-8977-11-27>
42. Peng C, Bind MC, Colicino E, et al. Particulate air pollution and fasting blood glucose in nondiabetic individuals: associations and epigenetic mediation in the normative aging study, 2000–2011. *Environ Health Perspect*. 2016;124(11):1715–1721. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp183>
43. Dai L, Mehta A, Mordukhovich I, et al. Differential DNA methylation and PM2.5 species in a 450K epigenome-wide association study. *Epigenetics*. 2017;12(2):139–148. doi: <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.12718533>
44. Bekki K, Ito T, Yoshida Y, et al. PM2.5 collected in China causes inflammatory and oxidative stress responses in macrophages through the multiple pathways. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016; 45:362–369. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.06.022>
45. Ding R, Jin Y, Liu X, et al. Characteristics of DNA methylation changes induced by traffic-related air pollution. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2016;796:46–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2015.12.002>
46. Nilsson E, Jansson PA, Perfilyev A, et al. Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(9):2962–2976. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1459>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Колпакова Алла Федоровна**, д.м.н., профессор [Alla F. Kolpakova, MD, PhD, professor]; адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Акад. Ржанова, д. 6 [address: 6, Acad. Rzhanov str., Novosibirsk, Russia, 630090]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5544-2744>; eLibrary SPIN: 6318-0028; e-mail: kolpakova44@mail.ru

Шарипов Руслан Нильевич [Ruslan N. Sharipov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2182-5493>; eLibrary SPIN: 1214-2918; e-mail: shrus79@gmail.com

Волкова Оксана Анатольевна, к.б.н. [Oxana A. Volkova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3357-3297>; eLibrary SPIN: 8803-1300; e-mail: ov@bionet.nsc.ru;

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 28.05.2018. Одобрена к публикации: 17.08.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Волкова О.А. О связи сахарного диабета 2-го типа с загрязнением воздуха взвешенными частицами // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №5. — С.329–335. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9626>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kolpakova AF, Sharipov RN, Volkova OA. Correlation between type 2 diabetes mellitus and air pollution with suspended particles. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(5):329–335. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9626>