

**PM2.5 NING YURAK BO'LMACHALARI FIBRILLYATSIYASIGA TA'SIRI:
OKSIDATIV STRESS VA ANTIOKSIDANT TERAPIYANING
ARITMIYALARNI KAMAYTIRISHDAGI ROLI**

**ВЛИЯНИЕ PM2.5 НА ФИБРИЛЛЯЦИЮ ПРЕДСЕРДИЙ: РОЛЬ
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ANTIОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ В
СНИЖЕНИИ РЕЦИДИВОВ АРИТМИЙ.**

**IMPACT OF PM2.5 ON ATRIAL FIBRILLATION: THE ROLE OF
OXIDATIVE STRESS AND ANTIОXIDANT THERAPY IN REDUCING
RECURRENCE OF ARRHYTHMIAS**

I.R. Tursunmetov, B.I. Rozibayev, S. Gaibnazarov, Z.T. Mashkurova

I.R. Tursunmetov, B.I. Rozibaev, S. Gaibnazarov, Z.T. Mashkurova

И.Р. Турсунметов, Б.И. Розобаев, С. Гаибназаров, З.Т. Маишкурова

Abstract

This study investigates the impact of PM2.5 on atrial fibrillation (AF) by assessing the physiological changes and oxidative stress induced by exposure to fine particulate matter. Using an experimental model on C57BL/6 mice, the research evaluated key parameters such as heart rate (HR), blood pressure (BP), and reactive oxygen species (ROS) levels, comparing them across three groups: control, PM2.5-exposed, and PM2.5 with antioxidant therapy (tempol, 1 mM/L). Continuous monitoring of HR, BP, and ECG was performed with implanted telemetry devices, ensuring precise tracking of AF episodes. Results revealed that PM2.5 exposure increased HR (540.12 ± 7.21 bpm) and BP (125.36 ± 5.89 mmHg) compared to the control group (500.00 ± 6.45 bpm and 110.25 ± 4.78 mmHg, respectively). ROS levels also rose significantly in the PM2.5 group (4.538 ± 0.129) relative to control (2.045 ± 0.074), indicating heightened oxidative stress. The frequency of AF episodes was notably higher in the PM2.5 group (3.125 ± 0.254 episodes per week) compared to the control group (0.502 ± 0.132 episodes per week). While antioxidant therapy reduced HR, BP, ROS levels, and AF frequency, these values did not fully return to control levels, highlighting the partial efficacy of this intervention. The findings suggest that PM2.5 exposure exacerbates AF through oxidative stress and autonomic dysfunction, while antioxidant therapy shows potential in mitigating these effects. Further research is needed to explore long-term impacts and optimize intervention strategies for individuals exposed to air pollution.

Keywords: *Atrial fibrillation, PM2.5, oxidative stress, antioxidant therapy, arrhythmias, telemetry.*

Абстракт

В данном исследовании изучается влияние PM2.5 на фибрилляцию предсердий (ФП) путем оценки физиологических изменений и оксидативного стресса, вызванных воздействием мелкодисперсных частиц. Экспериментальная модель использовала мышей породы C57BL/6, которые были разделены на три группы: контрольную, группу с воздействием PM2.5 и группу с PM2.5 и антиоксидантной терапией (темпол, 1 мМ/л). Непрерывный мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и ЭКГ проводился с использованием имплантированных телеметрических устройств. Результаты показали, что воздействие PM2.5 увеличило ЧСС (540.12 ± 7.21 уд./мин) и АД (125.36 ± 5.89 мм рт. ст.) по сравнению с контрольной группой (500.00 ± 6.45 уд./мин и 110.25 ± 4.78 мм рт. ст.). Уровень реактивных форм кислорода (ROS) также значительно увеличился в группе PM2.5 (4.538 ± 0.129) по сравнению с контрольной (2.045 ± 0.074), что свидетельствует о выраженном оксидативном стрессе. Частота эпизодов ФП была значительно выше в группе PM2.5 (3.125 ± 0.254 эпизодов в неделю) по сравнению с контрольной (0.502 ± 0.132). Антиоксидантная терапия снизила ЧСС, АД, уровень ROS и частоту эпизодов ФП, однако значения не вернулись к контрольным показателям, что подчеркивает частичную эффективность данного вмешательства. Результаты указывают на то, что PM2.5 усиливает ФП через оксидативный стресс и дисфункцию вегетативной нервной системы. Дальнейшие исследования необходимы для оптимизации стратегий вмешательства и оценки долгосрочного воздействия загрязнения воздуха.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, PM2.5, оксидативный стресс, антиоксидантная терапия, аритмии, телеметрия.

Annotatsiya

Ushbu tadqiqotda PM2.5 ning yurak bo'lmachalari fibrillyatsiyasiga (YBF) ta'siri o'rganilib, mayda zarrachalarning fiziologik o'zgarishlari va oksidativ stressi baholandi. Eksperimental model C57BL/6 turidagi sichqonlardan foydalanib, ular uch guruhga bo'lindi: nazorat guruhi, PM2.5 ta'sirida bo'lgan guruh va PM2.5 ta'siri ostida bo'lib, antioksidant terapiyasi qabul qilgan guruh (tempol, 1 mM/l). Yurak urish tezligi (YUT), qon bosimi (QB) va EKG ko'rsatkichlari doimiy ravishda implantatsiya qilingan telemetrik qurilmalar yordamida kuzatildi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, PM2.5 ta'sirida bo'lgan guruhda YUT (540.12 ± 7.21 urish/min) va QB (125.36 ± 5.89 mm sim. ust.) nazorat guruhiga nisbatan (500.00 ± 6.45 urish/min va 110.25 ± 4.78 mm sim. ust.) oshgan. Reaktiv kislorod shakllari (ROS) darajasi ham PM2.5 guruhida (4.538 ± 0.129) nazorat guruhiga nisbatan (2.045 ± 0.074) ancha yuqori bo'ldi, bu esa oksidativ stressning kuchayganini ko'rsatadi. YBF epizodlarining haftalik chastotasi

PM2.5 guruhida (3.125 ± 0.254) nazorat guruhiga nisbatan (0.502 ± 0.132) sezilarli darajada yuqori bo'ldi. Antioksidant terapiya YUT, QB, ROS darajasi va YBF epizodlarining chastotasini kamaytirdi, ammo ko'rsatkichlar nazorat darajasiga qaytmadi, bu esa ushbu aralashuvning qisman samarali ekanligini ko'rsatadi. Ushbu tadqiqot PM2.5 ning oksidativ stress va avtonom nerv tizimi disfunktsiyasi orqali YBF ni kuchaytirishini tasdiqlaydi. Havo ifloslanishi ta'sirini kamaytirish uchun optimal strategiyalarni ishlab chiqish va uzoq muddatli ta'sirni baholash maqsadida qo'shimcha tadqiqotlar zarur.

Kalit so'zlar: yurak bo'lmachalari fibrillyatsiyasi, PM2.5, oksidativ stress, antioksidant terapiya, aritmiya, telemetriya.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — это наиболее распространенная форма аритмии, связанная с высоким риском инсульта, сердечной недостаточности и общей смертности. В последние годы внимание исследователей привлекают неблагоприятные факторы окружающей среды, такие как загрязнение воздуха, которые могут играть значительную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 4, 5]. Мелкодисперсные частицы **PM2.5**, представляющие собой твердые и жидкие частицы размером менее 2,5 микрометров, способны проникать глубоко в легочную ткань и далее в системный кровоток, оказывая системное воздействие на организм [1,2]. Согласно данным **Глобального бремени болезней (GBD)**, PM2.5 стал одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемический инсульт [1]. Наряду с этим, концентрация PM2.5 в крупных городах, включая Ташкент, за последние 10–20 лет продолжала расти, что связано с увеличением автомобильного трафика и промышленной активности [3]. В зимние месяцы уровень загрязнения воздуха в Ташкенте стабильно превышает допустимые нормы, что вызывает тревогу относительно его влияния на здоровье населения.

Загрязнение воздуха давно связано с заболеваниями дыхательной системы, такими как хроническая обструктивная болезнь легких и астма, однако исследования показывают, что **сердечно-сосудистая система может быть не менее уязвима** перед воздействием PM2.5 [1, 2, 4, 5]. Механизмы такого воздействия включают в себя **оксидативный стресс**, воспалительные реакции и эндотелиальную дисфункцию, которые способствуют повышению артериального давления, ремоделированию сосудов и нарушению работы миокарда. Эти факторы создают основу для возникновения аритмий, таких как фибрилляция предсердий, особенно у людей с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям.

PM2.5 не только провоцирует воспаление и оксидативный стресс, но и влияет на **вегетативную нервную систему**, активируя симпатическую нервную активность и нарушая баланс ионных каналов в клетках сердца [6]. Это может привести к электрической нестабильности миокарда и возникновению эпизодов аритмий [1]. Исследования также показывают, что уязвимые популяции, включая людей с хронической гипертензией или ишемией, особенно подвержены ухудшению состояния при воздействии загрязненного воздуха [2].

Таким образом, PM2.5 рассматривается как важный фактор, способствующий развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимость в изучении этих процессов становится очевидной на фоне ухудшения экологической обстановки в городах. Понимание механизмов воздействия PM2.5 на сердечно-сосудистую систему может стать ключом к разработке эффективных профилактических и лечебных стратегий, направленных на снижение заболеваемости и смертности, связанных с аритмиями и другими сердечными патологиями.

Материалы и методы

В исследовании использовалась модель индуцированной фибрилляции предсердий (ФП) для оценки влияния PM2.5 на частоту рецидивов аритмии и прогрессирование оксидативного стресса. Мыши были случайным образом распределены на три группы: контрольная группа, в которой животные с индуцированной ФП не подвергались воздействию PM2.5; экспериментальная группа, где мыши с ФП подвергались воздействию PM2.5 (10 мг/м³, 5 дней в неделю на протяжении 12 недель); и группа с антиоксидантной терапией, где мыши с ФП подвергались воздействию PM2.5 при параллельном введении антиоксиданта (темпол, 1 мМ/л, добавленный в питьевую воду).

Для эксперимента использовались мыши породы C57BL/6, возрастом 8 недель. Все животные содержались при температуре 22–24°C и влажности 50–60% в условиях светового режима 12/12 часов (день/ночь). Мыши получали стандартный корм и имели свободный доступ к воде. До начала эксперимента они прошли 7-дневный период адаптации для снижения стресса.

Фибрилляция предсердий индуцировалась фармакологическим методом с использованием изопреналина в дозе 2 мг/кг и ацетилхолина в дозе 50 мкг/кг, вводимых внутривенно. Для повышения вероятности возникновения ФП у части мышей использовалась электрическая стимуляция предсердий с частотой 10 Гц в течение 10 секунд. Эпизоды ФП подтверждались с помощью непрерывного мониторинга ЭКГ.

Всем мышам имплантировались телеметрические датчики для непрерывного измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления и ЭКГ. Устройства устанавливались под общей анестезией и

откалиброваны перед началом эксперимента. Данные передавались на беспроводные устройства для регистрации и анализа в реальном времени. Телеметрические данные позволили отслеживать ритм сердца и выявлять эпизоды ФП на протяжении всего исследования.

Мыши из экспериментальной и антиоксидантной групп подвергались воздействию PM2.5 в концентрации 10 мг/м³, которое проводилось в специально оборудованной камере 5 дней в неделю на протяжении 12 недель. Концентрация частиц в камере контролировалась с помощью датчиков для поддержания стабильного уровня PM2.5.

После завершения эксперимента у животных были собраны образцы сыворотки и тканей миокарда для биохимического анализа. Уровень реактивных форм кислорода (ROS) определялся с использованием флуоресцентного красителя DCFH-DA. Уровни воспалительных маркеров IL-6 и CRP измерялись методом иммуноферментного анализа (ИФА). Активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза, оценивалась с помощью биохимических тестов.

Для анализа полученных данных использовались t-тест и ANOVA для многократных измерений. Для оценки корреляции между уровнями ROS, воздействием PM2.5 и частотой рецидивов ФП применялся коэффициент корреляции Пирсона. Все артефакты и сбои в работе телеметрии были исключены из финального анализа.

Исследование проводилось в соответствии с международными стандартами для экспериментов на животных. Анестезия использовалась для минимизации боли и стресса при имплантации телеметрических датчиков и индукции ФП, а послеоперационный уход обеспечивал комфорт и восстановление животных.

Статистический анализ

Все данные представлены в виде **среднего значения ± стандартное отклонение (M ± SD)**. Для сравнения показателей между контрольной, PM2.5 и PM2.5 + антиоксидант группами применялся **односторонний дисперсионный анализ (ANOVA)**. При выявлении значимых различий проводился **пост-хок тест Тьюки** для определения различий между конкретными группами.

Эпизоды фибрилляции предсердий регистрировались с помощью телеметрических устройств, обеспечивающих непрерывный мониторинг частоты сердечных сокращений, артериального давления и ЭКГ. Для анализа изменений внутри групп использовался **парный t-тест**.

Для оценки взаимосвязи между уровнем ROS, частотой эпизодов ФП и воздействием PM2.5 применялся **коэффициент корреляции Пирсона**. Все

измерения ROS, IL-6, CRP, а также активность супероксиддисмутазы (SOD) и каталазы были включены в биохимический анализ.

Уровень значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$ с расчетом **95% доверительных интервалов**. Данные с артефактами и техническими сбоями исключались из анализа. Статистическая обработка проводилась с использованием **GraphPad Prism** и **SPSS**.

Результаты

Частота сердечных сокращений (ЧСС) в группе PM2.5 составила 540.12 ± 7.21 уд./мин по сравнению с 500.00 ± 6.45 уд./мин в контрольной группе. В группе PM2.5 + антиоксидант ЧСС снизилась до 510.34 ± 6.87 уд./мин.

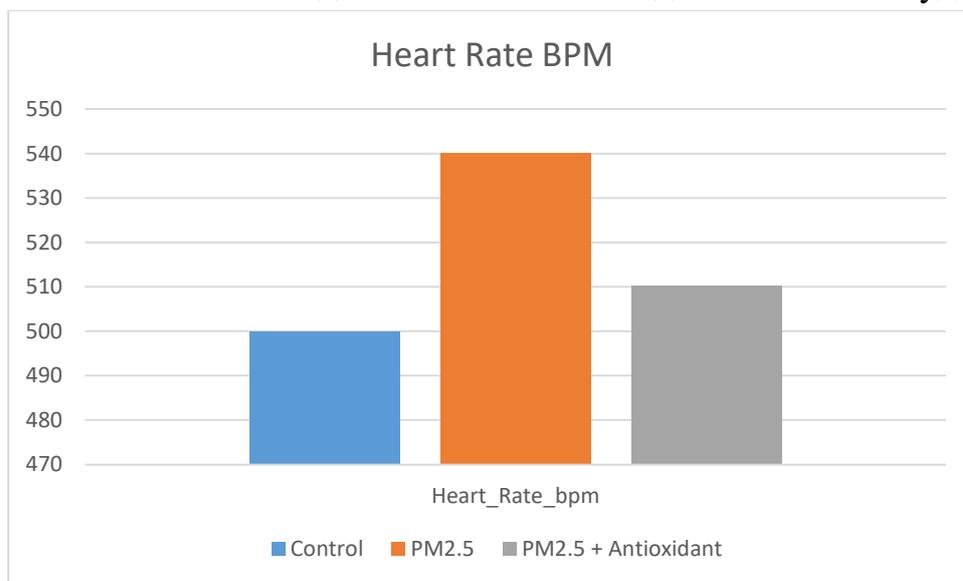


Диаграмма 1 – Частота сердечных сокращений (bpm):

Отображает изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в различных группах: контрольная группа, группа с воздействием PM2.5 и группа с PM2.5 + антиоксидант. Визуализирует, как PM2.5 увеличивает ЧСС, а антиоксидантная терапия частично снижает этот показатель.

Артериальное давление в группе PM2.5 увеличилось до 125.36 ± 5.89 мм рт. ст. против 110.25 ± 4.78 мм рт. ст. в контрольной группе. В группе PM2.5 + антиоксидант давление снизилось до 115.42 ± 5.25 мм рт. ст.

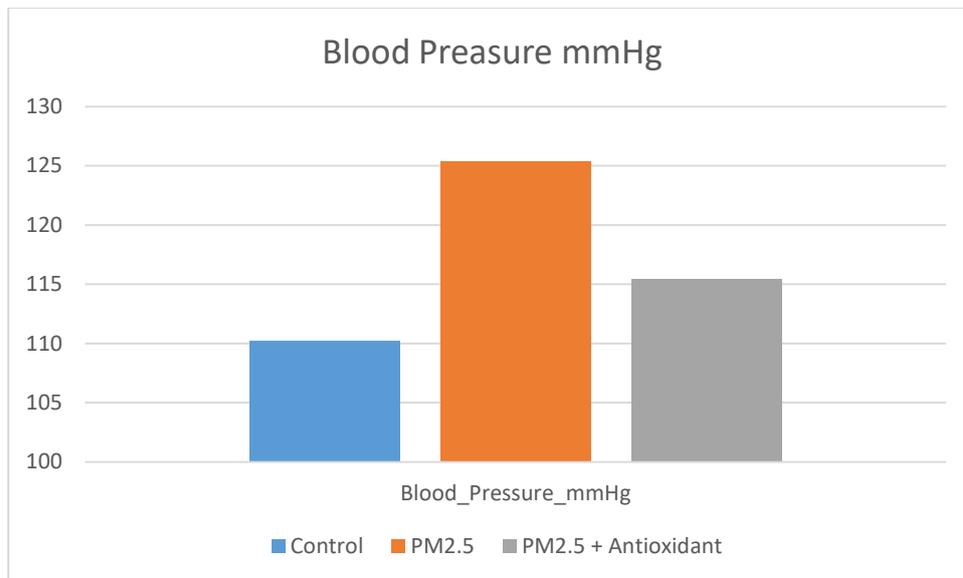


Диаграмма 2 – Артериальное давление (мм рт. ст.):

Показывает различия в артериальном давлении между тремя группами. Воздействие PM2.5 привело к повышению артериального давления, в то время как антиоксидантная терапия привела к его снижению, но не до уровня контрольной группы.

Уровень реактивных форм кислорода (ROS) в группе PM2.5 составил 4.538 ± 0.129 , тогда как в контрольной группе он был 2.045 ± 0.074 . В группе с антиоксидантом ROS снизились до 3.234 ± 0.098 .

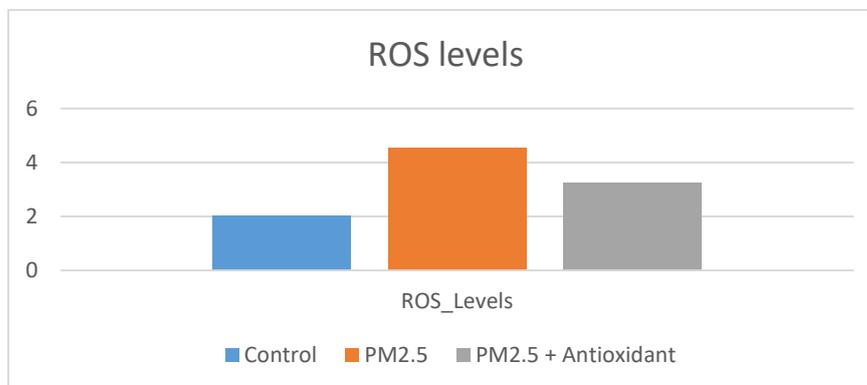


Диаграмма 3 – Уровни ROS:

Представляет уровни реактивных форм кислорода (ROS) в каждой группе. Значительное увеличение ROS в группе PM2.5 и его снижение при применении антиоксидантной терапии иллюстрирует влияние PM2.5 на оксидативный стресс.

Частота эпизодов фибрилляции предсердий (ФП) в группе PM2.5 составила 3.125 ± 0.254 эпизодов в неделю, в то время как в контрольной группе — 0.502 ± 0.132 . В группе PM2.5 + антиоксидант частота эпизодов уменьшилась до 1.248 ± 0.136 эпизодов в неделю.

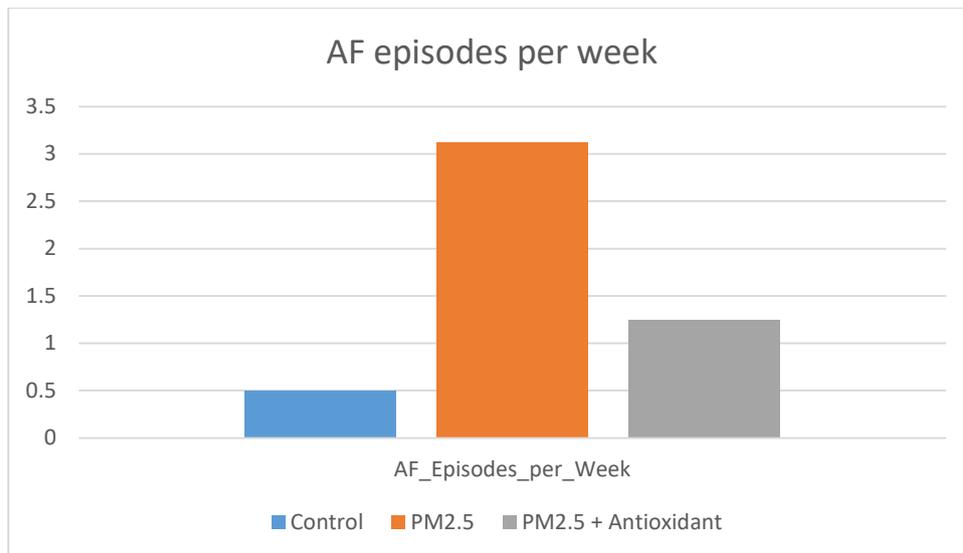


Диаграмма 4 – Частота эпизодов ФП (в неделю):

Визуализирует частоту эпизодов фибрилляции предсердий (ФП) в каждой группе. Показывает, что PM2.5 увеличивает количество эпизодов ФП, а антиоксидантная терапия снижает их частоту, но не до уровня контрольной группы.

Выводы

Полученные результаты указывают на значительное влияние PM2.5 на сердечно-сосудистые параметры и частоту эпизодов фибрилляции предсердий (ФП). Увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления в сочетании с повышенным уровнем реактивных форм кислорода (ROS) демонстрирует ключевую роль оксидативного стресса и воспаления в развитии ФП под воздействием загрязняющих веществ.

Рост частоты эпизодов ФП при воздействии PM2.5 и его частичное снижение при применении антиоксидантной терапии указывает на вовлеченность ROS-зависимых механизмов в патогенез аритмий. Это подтверждает, что антиоксидантная терапия способна снизить степень повреждений, вызванных загрязнением воздуха, хотя полного восстановления нормальных показателей достичь не удалось.

Результаты данного исследования согласуются с имеющимися данными о связи оксидативного стресса с нарушениями сердечного ритма и подчеркивают необходимость дальнейшего изучения механизмов взаимодействия PM2.5 с клеточными системами предсердий. Важным направлением будущих исследований является определение оптимальных доз и комбинаций антиоксидантов для предотвращения прогрессирования ФП в условиях воздействия загрязненного воздуха.

Поскольку воздействие PM2.5 приводит к системным изменениям, включающим нарушение сосудистой регуляции и повышение артериального давления, необходимы исследования, направленные на более глубокое

понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе этих эффектов. Особое внимание должно быть уделено изучению ремоделирования сосудов и изменению ионных каналов в клетках миокарда под влиянием оксидативного стресса.

Результаты нашего исследования подчеркивают важность мониторинга загрязнения воздуха и разработки превентивных мер, направленных на снижение воздействия PM_{2.5}, особенно среди групп риска. Эти данные также указывают на необходимость пересмотра экологических стандартов и усиления контроля за качеством воздуха, что позволит минимизировать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему и снизить риск развития аритмий, таких как ФП.

Таким образом, дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение влияния хронического воздействия PM_{2.5} на сердечно-сосудистые заболевания и оценку эффективности антиоксидантных стратегий. Это поможет лучше понять долгосрочные последствия загрязнения воздуха и разработать эффективные меры профилактики, направленные на улучшение здоровья населения и снижение риска возникновения аритмий.

Литература

1. Causal associations of particulate matter 2.5 and cardiovascular disease: A two-sample mendelian randomization study. Cao Y, Feng Y, Xia N, Zhang J (2024) Causal associations of particulate matter 2.5 and cardiovascular disease: A two-sample mendelian randomization study. PLOS ONE 19(4): e0301823. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301823>
2. Wei Y, Feng Y, Danesh Yazdi M, Yin K, Castro E, Shtein A et al. Exposure-response associations between chronic exposure to fine particulate matter and risks of hospital admission for major cardiovascular diseases: population based cohort study BMJ 2024; 384 :e076939 doi:10.1136/bmj-2023-076939
3. Statistical meta-analysis data from Uzbekistan Environmental Monitor <https://monitoring.meteo.uz/ru/map>
4. Chen Z, Liu P, Xia X, Wang L, Li X. The underlying mechanism of PM_{2.5}-induced ischemic stroke. Environ Pollut. 2022 Oct 1;310:119827. doi: 10.1016/j.envpol.2022.119827. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35917837.
5. Hu C, Tao Y, Deng Y, Cai Q, Ren H, Yu C, Zheng S, Yang J, Zeng C. Paternal long-term PM_{2.5} exposure causes hypertension via increased renal AT1R expression and function in male offspring. Clin Sci (Lond). 2021 Nov 26;135(22):2575-2588. doi: 10.1042/CS20210802. PMID: 34779863; PMCID: PMC8628185.
6. Wang C, Tu Y, Yu Z, Lu R. PM_{2.5} and Cardiovascular Diseases in the Elderly: An Overview. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2015; 12(7):8187-8197. <https://doi.org/10.3390/ijerph120708187>

7. Абдуллаева Г.Ж., Раджабова Г.М., Шербадалова Н.Х., Пулатова М.Т., Машкурова З.Т., Бекметова С.И., Хатамова М.Н., Абидова Д.Э., Машарипов Ш.М., & Иброхимов Н.Н. (2023). ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. *Journal of cardiorespiratory research*, 1 (1), 34-42. doi: 10.5281/zenodo.7919925
8. Radjabova, Guliruh¹; Abdullaeva, Guzal¹; Zakirova, Dasha²; Pulatova, Muazzam¹; Sherbadalova, Nigora¹; Mashkurova, Zarina¹; Abdullayev, Alisher². ASSOCIATION OF RS6817105 POLYMORPHISM OF THE PITX2 GENE WITH ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN THE UZBEK POPULATION. *Journal of Hypertension* 42(Suppl 1):p e174-e175, May 2024. | DOI: 10.1097/01.hjh.0001021148.11889.67
9. Абдуллаева Г.Д., Раджабова Г.М., Шербадалова Н.Х., Пулатова М.Т., Машкурова З.Т., Алиева Р.Б., Хатамова М.Н., Ибрагимов Н.Н. Сравнительный анализ эффективности антигипертензивной терапии с включением спиронолактона и эплеренона у пациентов с эссенциальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2024;64(9):70-79. <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.9.n2712>