

Metal Components in Ambient Airborne Particulate  
Matter as Drivers of Cardiovascular Morbidity and  
Mortality

**Металлические частицы в атмосферном воздухе как  
причины сердечно-сосудистой заболеваемости и  
смертности**

Matthew J Campen, PhD

College of Pharmacy

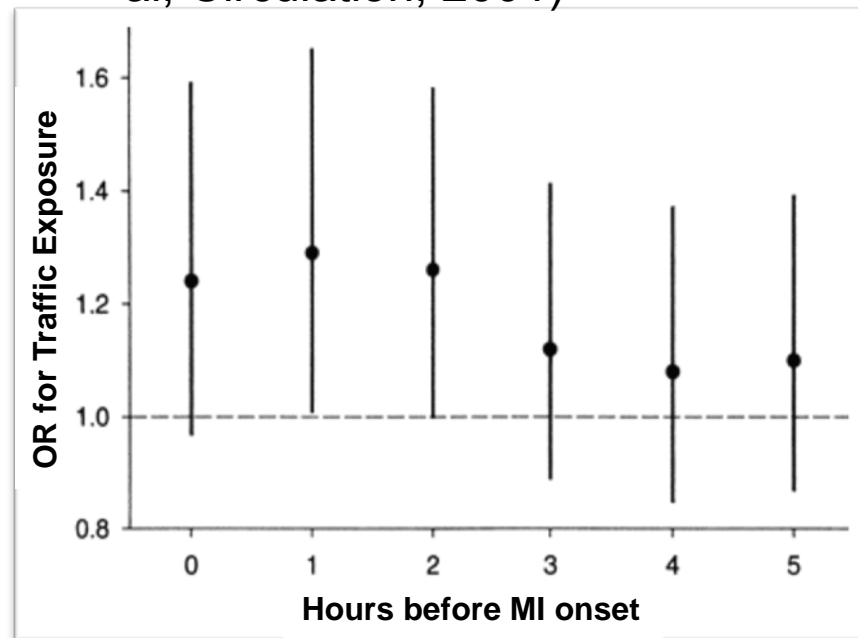
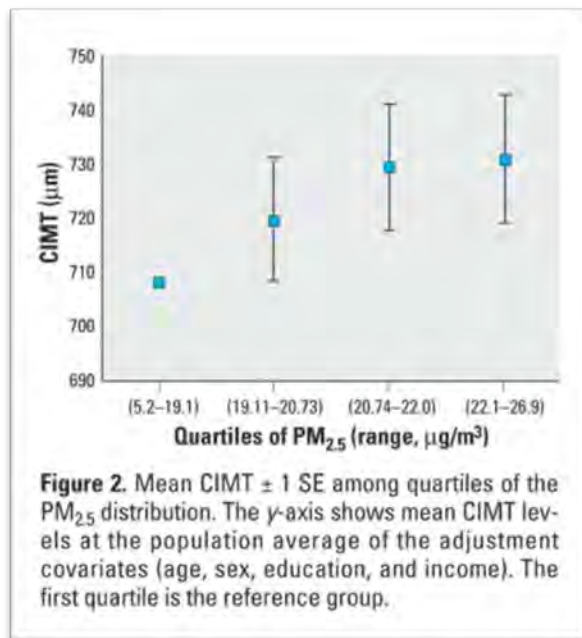
University of New Mexico

# Air Pollution and Cardiovascular Health

## Загрязнение воздуха и сердечно-сосудистые заболевания

- \* Air pollution may drive growth / development of atherosclerosis **Загрязнение воздуха может вызвать атеросклероз ...** (Kunzli, Environ Health Perspect. 2005)...

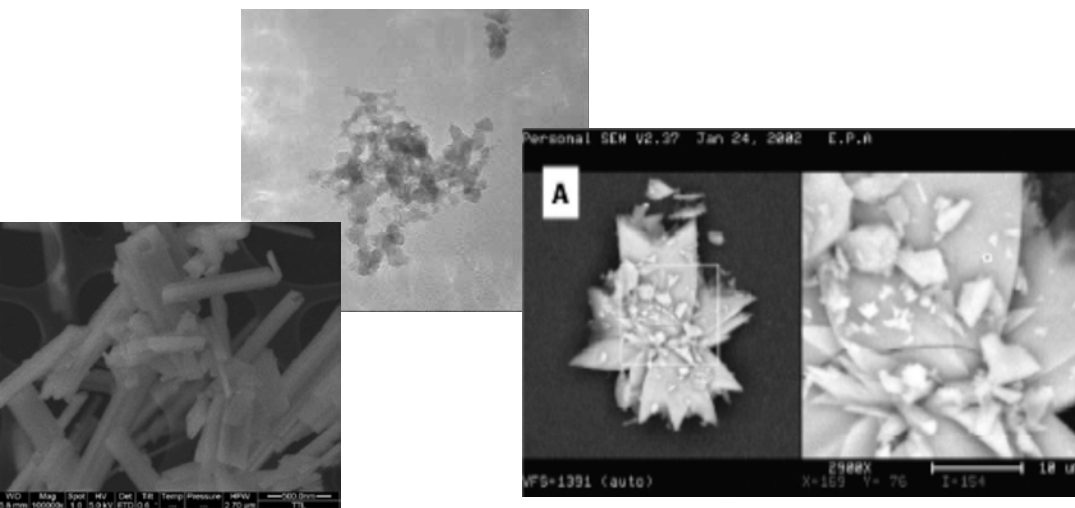
- \* ...and plaque rupture and myocardial infarction **... и разрыв артериальной бляшки и инфаркт миокарда** (Peters et al, Circulation, 2001)



# Particulate Matter

## Твердые частицы в воздухе

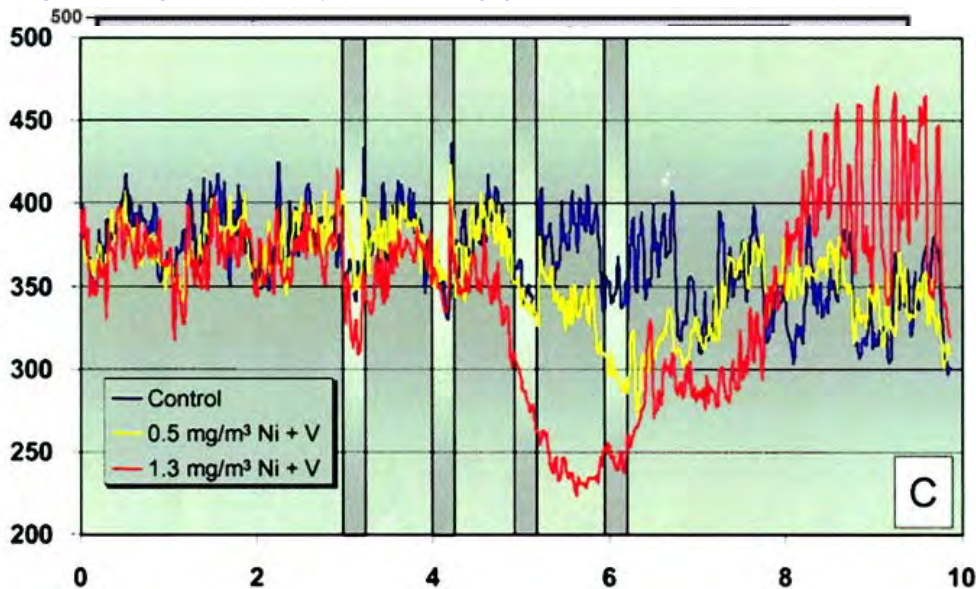
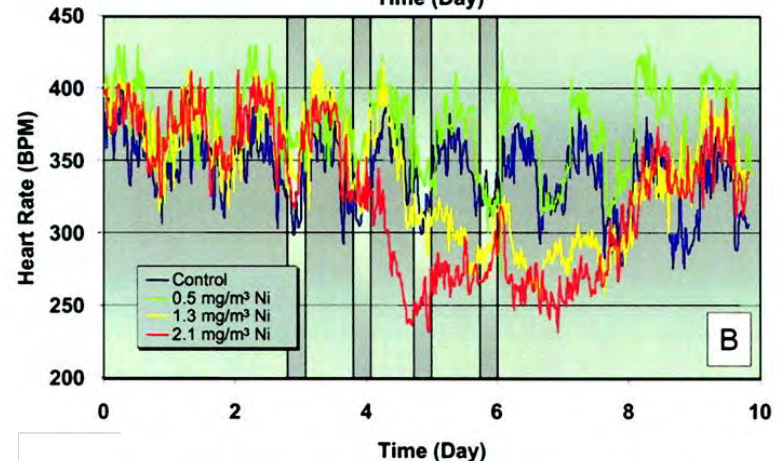
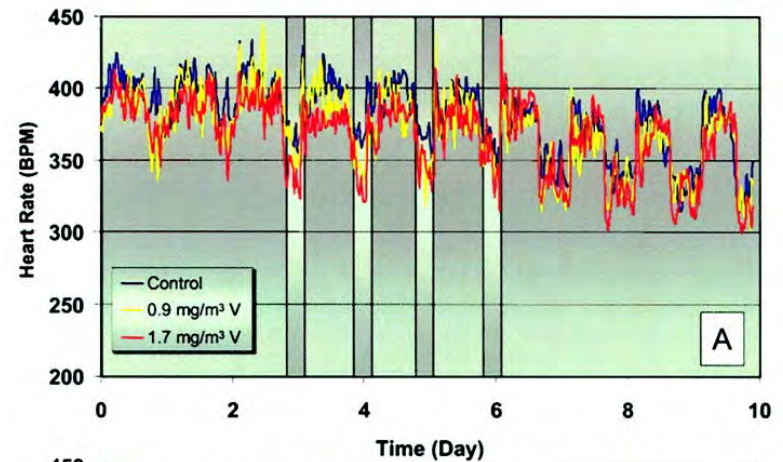
- \* “Dust” ranges in size greatly; respirable particles are generally less than 10 microns “Пыль» может значительно различаться по размеру; вдыхаемые частицы, как правило, меньше 10 микрон
- \* Size, shape, density and COMPOSITION determine the deposition and toxicity of PM Размер, форма, плотность и состав определяют отложение и токсичность твердых частиц



# Residual Oil Fly Ash Effects Largely Driven by Transition Metals

## Воздействие летучей золы с нефтяными частицами большей частью осуществляется переходными металлами

- \* Rats inhaled various concentrations of individual metals 6 h per day x 4 days Крысы вдыхали различные концентрации отдельных металлов 6 ч в день x 4 дня
- \* (ROFA inhalation induced immediate and delayed bradycardia Вдыхание летучей золы вызвало немедленную и замедленную брадикардию
- \* Inhaled Nickel mimicked the delayed bradycardia; no effect of Vanadium Вдыхание никеля вызвало замедленную брадикардию; отсутствие эффекта от ванадия



↑ Частота сердечных ударов

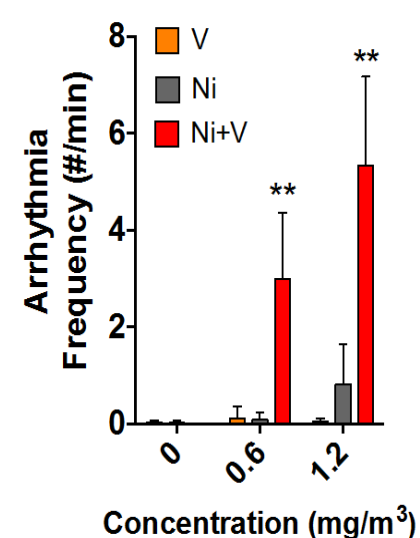
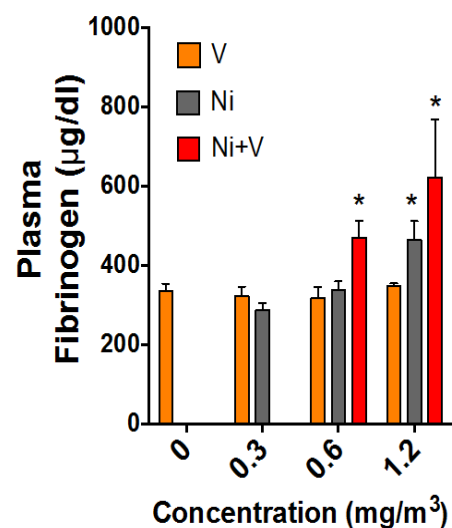
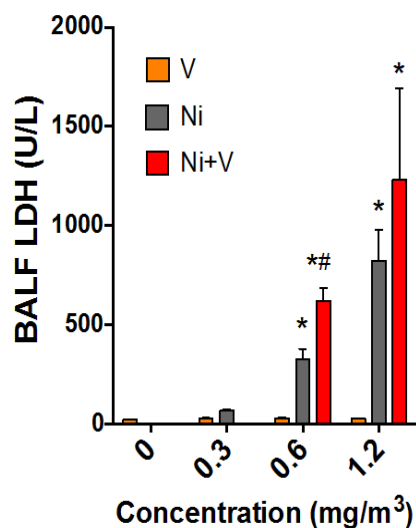
Time (Day)

Время дня →

# Interactive Extrapulmonary Effects of Inhaled Ni and V in Rodents

## Интерактивные легочные эффекты ингаляционных/вдыхаемых Ni и V в организме грызунов

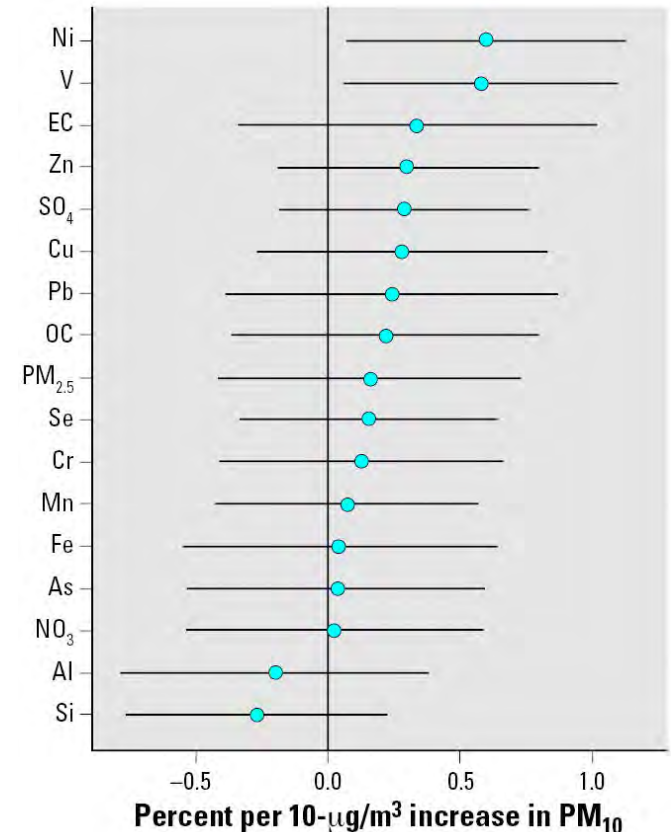
- \* Rats (n = 4 per group) inhaled various concentrations of individual metals 6 h per day x 4 days  
Крысы вдыхали различные концентрации отдельных металлов 6 ч в день x 4 дня (Campen, 2001)
- \* Nickel independently caused pulmonary and systemic effects  
Никель независимо вызвал легочные и системные воздействия
- \* Vanadium potentiated Ni toxicity, especially in terms of arrhythmogenesis  
Ванадий потенцировал/усилил действие токсичности Ni, особенно в аритмии



# PM Compositional Studies in Larger Populations

## Изучение составов твердых частиц в больших популяциях

- \* Lippman et al (EHP, 2006) examined PM components relative to mortality in 2 population studies
- \* Липпман и др (2006) исследовали твердые частицы относительно смертности в 2 популяционных/демографических исследованиях
  - \* National Mortality and Morbidity Air Pollution Study
  - \* 1) Национальное исследование смертности и заболеваемости и загрязнение воздуха
  - \* Hong Kong 2) Исследование в Гонконге
- \* Nickel and Vanadium trended significantly with cardiovascular morbidity in both cohorts
- \* Никель и ванадий существенно были связаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью в обеих группах



# PM Compositional Studies in Larger Populations

## Изучение составов твердых частиц в больших популяциях

- \* Michelle Bell (HEI Reports, #161, 2012) examined the % change in the PM total mass health effect estimates per IQR increase in the component fraction of PM<sub>2.5</sub> total mass
- \* Мишель Белл (2012) исследовала процентное изменение в общей массе твердых частиц и его сравнивала с последствиями для здоровья при увеличении компонента фракции 2,5 общей массы
- \* 20 Compositional metrics 20 Композиционных метрик
- \* 6 years of health and PM data from 187 US counties
- \* 6 лет данных о здоровье и твердых частицах в 187 районах США
- \* Related to Cardiovascular Hospitalization
- \* Связано с сердечно-сосудистыми проблемами и госпитализацией
- \* Nickel and Vanadium emerged as likely drivers
- \* Никель и ванадий считались вероятными причинами воздействия

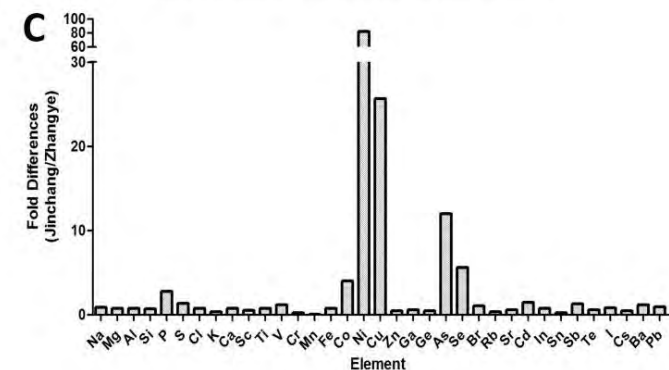
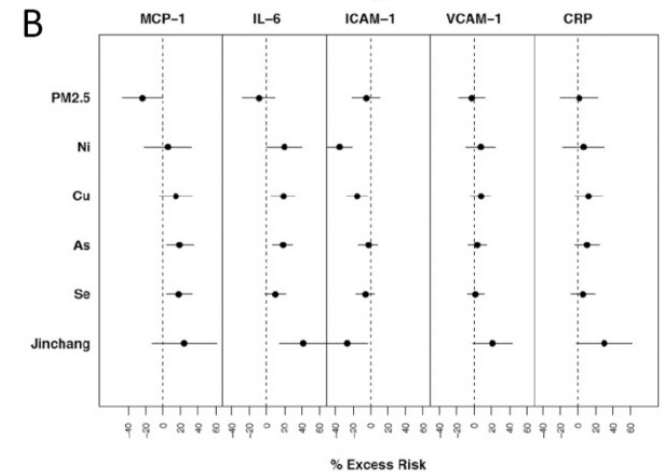
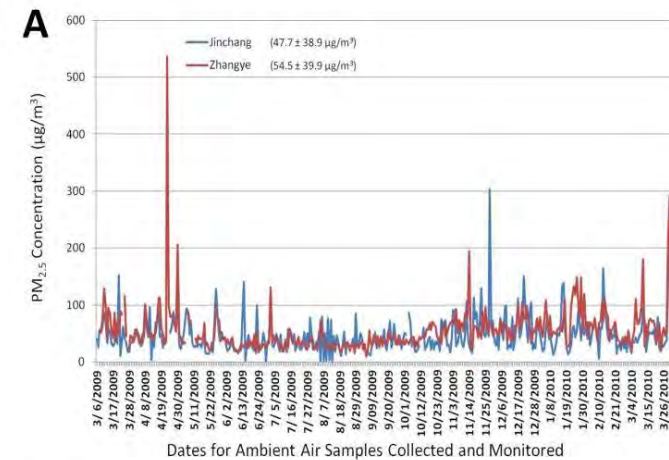
PM<sub>2.5</sub> and Cardiovascular Hospitalization  
n = 106

Al	-5.4 (-14.9 to 4.1)
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	-1.9 (-43 to 39)
As	-9.4 (-38 to 19)
Ca	-11 (-34 to 12)
Cl	13 (-1.1 to 26)
Cu	4.4 (-20 to 29)
EC	<b>26 (4.4 to 47)</b>
Fe	-7.2 (-27 to 12)
Pb	2.6 (-20 to 25)
Mg	-18 (-41 to 4.3)
Ni	<b>19 (9.9 to 28)</b>
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	16 (-11 to 42)
OCM	-5.6 (-38 to 27)
K	-13 (-35 to 8.0)
Si	-11 (-26 to 4.5)
Na <sup>+</sup>	8.2 (-12 to 28)
SO <sub>4</sub> <sup>=</sup>	-15 (-38 to 8.9)
Ti	-22 (-44 to 0.3)
V	<b>28 (11 to 44)</b>
Zn	7.9 (-8.0 to 24)

# Influence of Metal Components on Circulating Biomarkers

## Влияние металлических компонентов на сердечно-сосудистые биомаркеры

- \* Two cities (Jinchang & Zhangye) with comparable populations and overall PM levels  
Исследование двух китайских городов (Цзиньчан & Чжанье)— сопоставимые группы населения и общий уровень твердых частиц
- \* Jinchang had substantial elevations in metal composition  
В Цзиньчане имелись значительные повышения в структуре металлов
- \* Cohort from Jinchang had lower endothelial progenitor cells and higher circulating CRP and VEGF  
В группе из Цзиньчана были обнаружены более низкие клетки эндотелия-предшественников и высокий уровень С-реактивного белка и роста эндотелия сосудов





# Cardiovascular Mortality Outcomes Associated with Other PM Metals

## Сердечно-сосудистая смертность, и связи с другими металлами в твердых частицах

Ostro et al., Occ Environ Med, 2008

6 California Counties В 6 районах в California

**Table 3** Summary of statistically significant positive associations between cardiovascular mortality, by effect modifier and single-lag days for pollutants‡

Pollutant	Gender		Race		Education		
	All	Male	Female	White	Hispanic	High school graduate	Non-high school graduate
PM2.5	3†	–	2†, 3†	3*	1†, 3†	–	0†, 3†
Elemental carbon	2†	2*	3*	2†	–	2*	3†
Organic carbon	–	–	3†	2†	–	–	3†
Nitrates	3*	–	3*	–	1†, 3†	–	0†, 3*
Sulphates	3†	0*	–	3*	1†	–	0†, 2†
Calcium	–	–	2*	–	–	–	–
Chlorine	–	–	–	–	2†	–	–
Copper	–	–	–	–	1†, 3*	–	1†
Iron	2†	–	2†, 3*	2†	–	2*	3†
Potassium	2*	–	2†	2†	1†	–	1†, 2*
Sulphur	3*	0†	2†	0*	3*	–	0†, 2†
Silicon	–	–	–	–	–	–	3†
Titanium	2*	–	2*	2†	1†	–	1†
Zinc	3†	0†, 2†	3†	3†	–	–	3†

PM, particulate matter.

\*p<0.10 and †p<0.05 for difference from null effect.

‡Numbers in the table indicate which lags (of 0 to 3 days) were statistically significant. **Bold** indicates that the lag also produced a significantly greater effect estimate (p<0.10) in this group versus the corresponding demographic subgroup.

The regression model includes time (4 df/year), 1-day lags of temperature and humidity, day of week and pollutant.

Vedal, Campen et al., Health Effects Institute Reports, 2013  
MESA Cohort

	CIMT	CAC
Ni	+	+
V	o	o
Cu	++	+
NOx	o	o/+
SO2	+ / ++	o
NO2	o	o

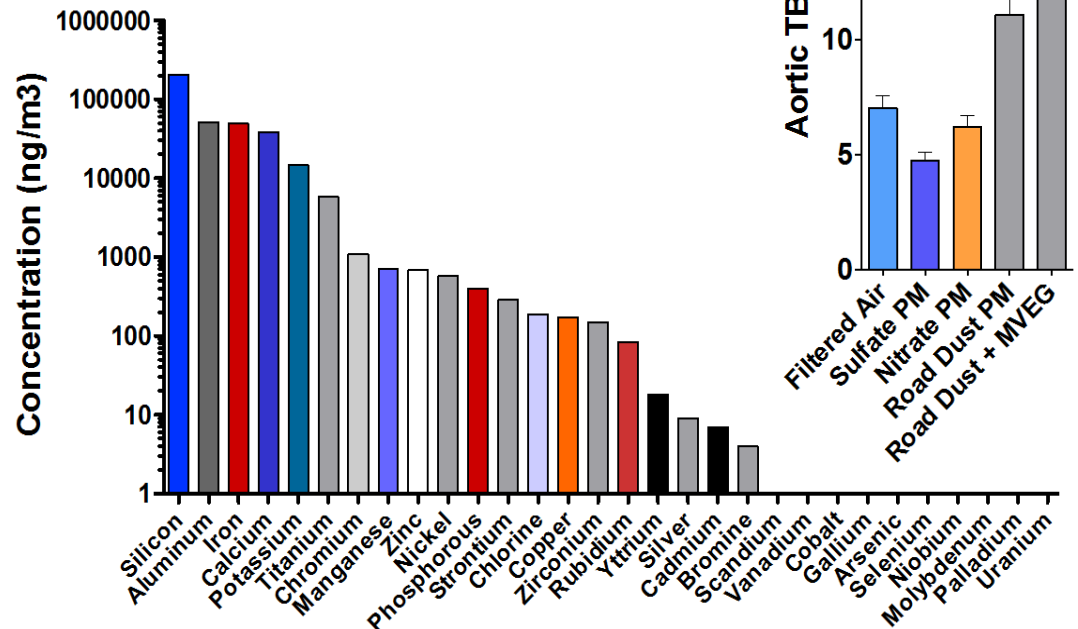
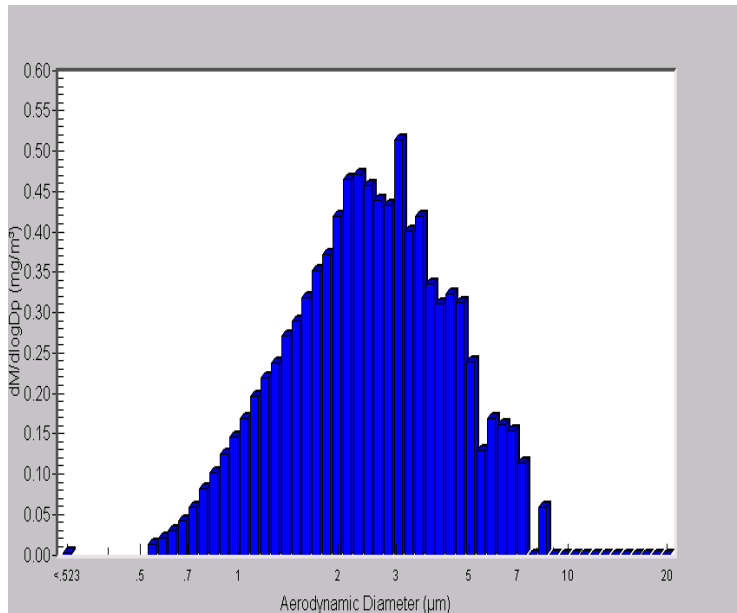
Толщина стенки сонной артерии

Кальций в коронарной артерии

# Chronic Road Dust Studies Related to Near-Roadway Pollution

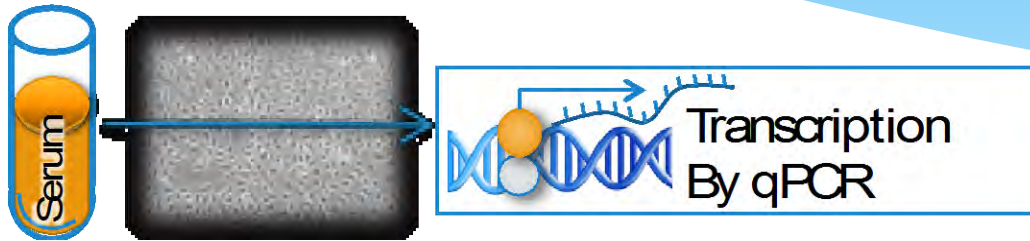
## Исследования хронической дорожной пыли, связанной с загрязнением рядом с дорогами

- \* Metal-containing road dust inhalation (6 h/d x 50d) drove vascular oxidative stress in ApoE<sup>-/-</sup> mice Вдыхание дорожной пыли, содержащей металлов (6 ч/д, 50д) вызвало сосудисто-окислительный стресс у мышей
- \* Secondary PM (sulfate and nitrate) did not have effects Вторичные твердые частицы (сульфаты и нитраты) не имели последствий



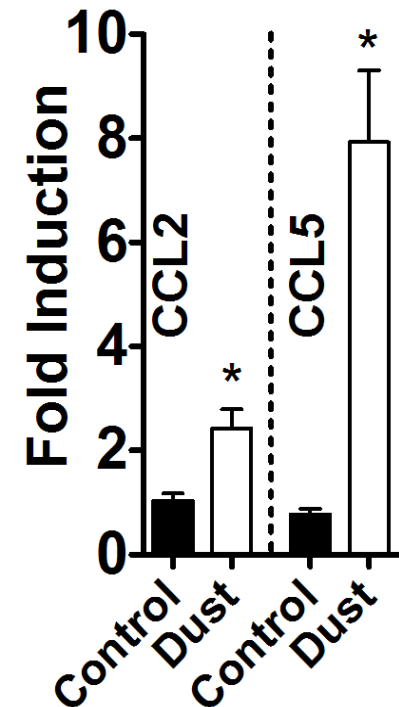
# Generation of Serum Bioactivity By Inhalation Exposures

## Повышение биологической активности в сыворотке крови, вызванное вдыханием



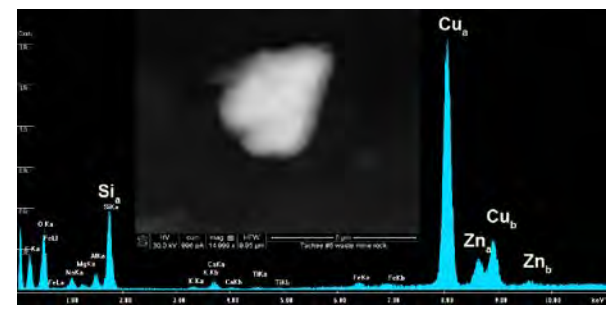
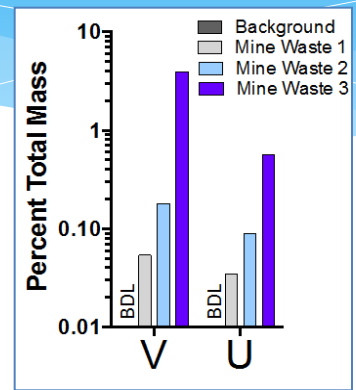
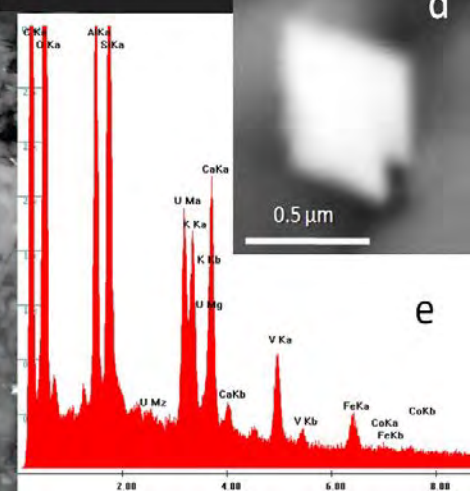
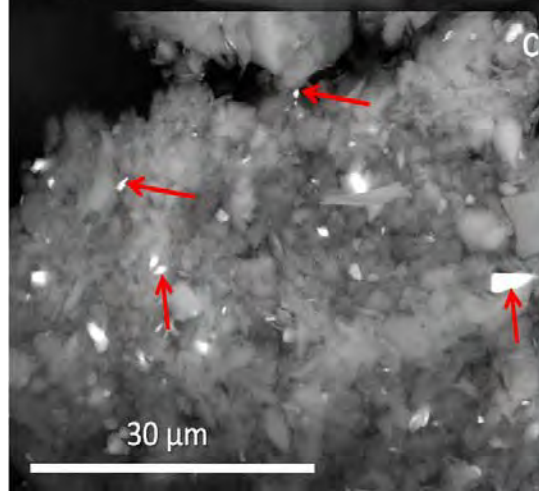
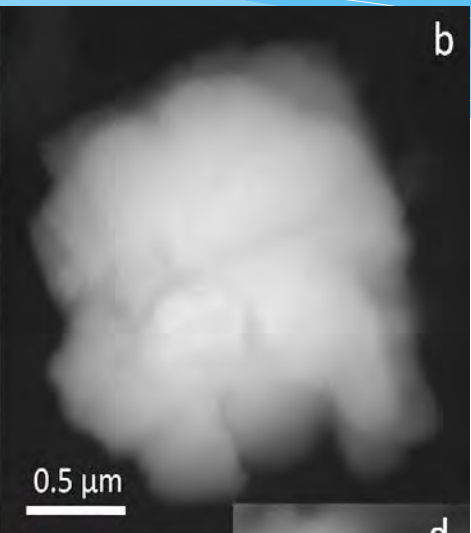
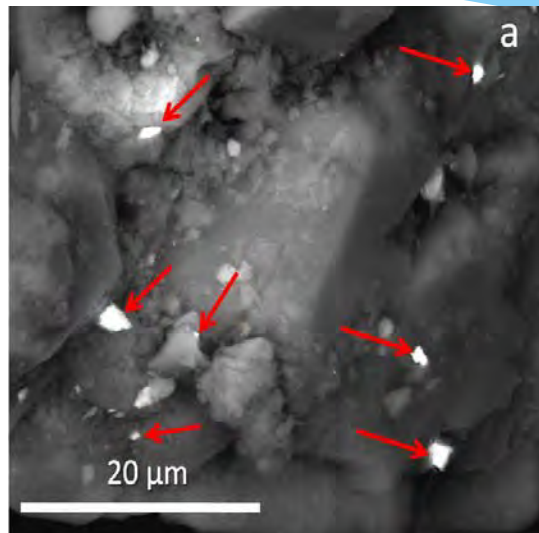
- \* Serum from ApoE<sup>-/-</sup> mice exposed to Filtered Air or Road Dust for 6 h/d x 50 days
- \* Сыворотка от мышей, подвергнутых воздействию фильтрованного воздуха или дорожной пыли в течение 6 ч/д, 50 дней
- \* Cultured primary mouse cerebrovascular endothelial cells were incubated with 5% mixture of serum in media for 4h
- \* Церебро-васкулярные эндотелиальные клетки главной мыши инкубировали с 5% -ным раствором сыворотки в течение 4 часов
- \* Chemokine mRNA responses (CCL2/MCP1; CCL5/RANTES) in treated endothelial cells indicate presence of pro-inflammatory factor(s) Хемокин РНК ответы (CCL2 / MCP1; CCL5 / RANTES) в обработанных клетках эндотелия указывают на наличие воспалительных факторов

### Endothelial Cell Response to Serum



# Concerns Related to Regional Abandoned Uranium Mines

## Проблемы, связанные с заброшенными урановыми рудниками



# Key Information Gaps Related to the Health Impacts of PM Metals

## Основные информационные пробелы, относящиеся к здоровью и к воздействиям металлов в твердых частицах

- \* Most research has been on soluble metals – principally related to burning of residual oil in the power and shipping industries    Большинство исследований было по растворимым металлам - в основном, связанных с сжиганием мазута при электроснабжении и груз-транспорта
  - \* Paucity of information of more stable, insoluble metals delivered via inhalation
  - \* Недостаточность информации о более стабильных, нерастворимых металлах, проникших в организм в процессе дыхания
- \* Most research has focused on acute outcomes
- \* Большинство исследований было сосредоточено на острых последствиях
  - \* Most important public health impacts will be related to chronic vascular and metabolic diseases
  - \* Наиболее важные последствия здравоохранения будут связаны с хроническими сосудистыми и метаболическими болезнями
- \* How does toxic effect transfer systemically?  
Как токсическое воздействие происходит системно?
- \* Mixtures!    Соединения металлов!

# Acknowledgements

## Благодарность

### UNM

- \* Molly Harmon
- \* Adrian Brearley
- \* Johnnye Lewis
- \* Jose Cerrato
- \* Abdulmehdi Ali
- \* Selita Lucas
- \* Luis Roldan



### SRIC

- ❖ Chris Shuey
- ❖ Paul Robinson

### US EPA

- \* Penn Watkinson, PhD
- \* Dan Costa, DSc
- \* Michael Madden, PhD
- \* Bob Devlin, PhD



### Lovelace

- \* Jake McDonald, PhD

### NIOSH

- \* Aaron Erdely, PhD

### U North Texas

- \* Amie Lund, PhD

### Funding:

- \* EPA R83399001
- \* NIH ES014369
- \* NIH OH010495

