Уушгины хорт хавдрын шугаман эсийн өсгөвөрт агаарын нарийн ширхэгт PM2.5 тоосонцрын нөлөөг тодорхойлсон дүн

Э.Билгүүн[1,2], ***Т.Балжинням[1], Б.Батчимэг[1], Д.Золзаяа[1], Н.Лхаасүрэн[1], Б.Мөнхцэцэг[1], М.Халиун[1], Ө.Хулан[1], М.Батхишиг[1], Ө.Уранбилэг[1], Т.Одончимэг[1],*** Б.Мөнхбат[3], Ц.Билэгтсайхан[1,4], Ч.Сономдагва[5], Н.Мөнхтүвшин[1], ***П.Эрхэмбулган[1], С.Мөнхбаяр[1],*** Л.Энхсайхан[2]

[1]*Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах Ухааны Хүрээлэн, АШУҮИС*

[2]*Дархлаа судлалын тэнхим, БАС, АШУҮИС*

[3]*Эрдмийн сургууль, АШУҮИС*

[4]*Халдварт өвчин судлалын үндэсний төв*

[5]*Монгол улсын их сургууль*

Цахим шуудан: bilguun.ims@mnums.edu.mn Утас:95976206

Түлхүүр үг:

A549,
агаарын бохирдол,
хавдар,
нарийн ширхэгт тоосонцор

Товч утга

Манай орны хувьд агаарын бохирдол нь нийгэм, эдийн засаг, эрүүл мэндийн салбарын тулгамдсан асуудлуудын нэг болоод байна. Агаарын нарийн ширхэгт тоосонцрууд дундаас PM2.5 болон PM10 тоосонцрууд нь амьсгалын замын өвчин болон харшлыг үүсгэдэг. Агаарын нарийн ширхэгт PM2.5 тоосонцор нь уушгины гэмтэл, элэгний хатуурал, үрэвсэл, хавдар, зүрх судасны өвчин түүнээс гадна хорт хавдрын эрсдэлт хүчин зүйл болж хавдрын эсийн өсөлт, үсэрхийлэлд нөлөө үзүүлдэг талаар хэд хэдэн судалгаануудад дурджээ.

Иймээс агаарын бохирдлын нарийн ширхэгт PM2.5 тоосонцор нь хавдрын эсийн хуваагдал, нүүн шилжилтэнд (үсэрхийлэл) хэрхэн нөлөөлж буйг судлах шаардлагатай байна. Улаанбаатар хотын агаарын бохирдол харилцан адилгүй 2 бүсээс агаарын PM2.5 нарийн ширхэгт тоосонцрын сорьцыг 500 л/мин хурдтайгаар 24 цагийн турш 2019 оны 3-р сар болон 2019 оны 12-р сард нийт 2 удаа цуглуулсан. Цуглуулсан сорьцонд агуулагдах хүнд металлын хэмжээг Цаг уур, Орчны Шинжилгээний Газар, Байгаль Орчин Хэмжилзүйн Төв Лабораторид хийлгэсэн болно. Шугаман эсийн өсгөврийг идэвхгүйжүүлсэн 10%-ийн үхрийн хээлийн ийлдэс (FCS-fetal calf serum), антибиотикийн холимог (пенициллин, стрептомицин) агуулсан орчинд (DMEM medium) 5% CO_2-ийн чийгшилтэй 37˚C хэмд эсийн өсгөвөрийн тавганд $1*10^5$ эс байхаар өсгөвөрлөв. Баянхошуу орчмын 12-р сарын агаарын сорьц дахь хүнд металлын агууламж өндөр тодорхойлогдсон. Эсийн амьдрах чадварын шинжилгээгээр 2 бүсийн 12-р сарын сорьцны 0-50 мкг/мл тун нь эсийн ургалтыг нэмэгдүүлж байсан бол 100 мкг/мл тун нь эсэд шууд хордуулах нөлөөтэй байлаа ($p<0.03$). Эсийн нүүн шилжилт тодорхойлох шинжилгээгээр 25 мкг/мл тун нь эсийн ургалтыг нэмэгдүүлж байна.

Судалгааны үндэслэл: Манай орны хувьд агаарын бохирдол нь нийгэм, эдийн засаг, эрүүл мэндийн салбарын тулгамдсан асуудлуудын нэг болоод байна[1]. Агаарын нарийн ширхэгт тоосонцрууд дундаас PM2.5 болон PM10 тоосонцрууд нь амьсгалын замын өвчлөл үүсгэх, харшил төрүүлэгч болохоос гадна уушгины гэмтэл, элэгний хатуурал, үрэвсэл, хавдар, зүрх судасны өвчин түүнээс гадна хорт хавдрын эрсдэлт хүчин зүйл болж хавдрын эсийн өсөлт, үсэрхийлэлд нөлөө үзүүлдэг талаар хэд хэдэн судалгаануудад дурджээ[2,3]. Иймээс агаарын бохирдлын нарийн ширхэгт PM2.5 тоосонцор нь хавдрын эсийн хуваагдал, нүүн шилжилтэнд (үсэрхийлэл) хэрхэн нөлөөлж буйг судлах шаардлагатай байна.

Зорилго: Агаарын бохирдлын зэрэглэл тогтоох нарийн ширхэгт PM2.5 тоосонцрын хавдрын эсийн хуваагдал, нүүн шилжилтэнд (үсэрхийлэл) үзүүлэх нөлөөг тодорхойлох.

Зорилт:

1. Агаарын дээжинд хүнд металлын хэмжээ тодорхойлох
2. Уушгины хавдрын эсэд (A549) PM2.5 тоосонцрын эс хордуулах нөлөөг тодорхойлох
3. Уушгины хавдрын эсийн (A549) нүүн шилжилтэнд агаарын PM2.5 нарийн ширхэгт тоосонцрын нөлөөг тодорхойлох

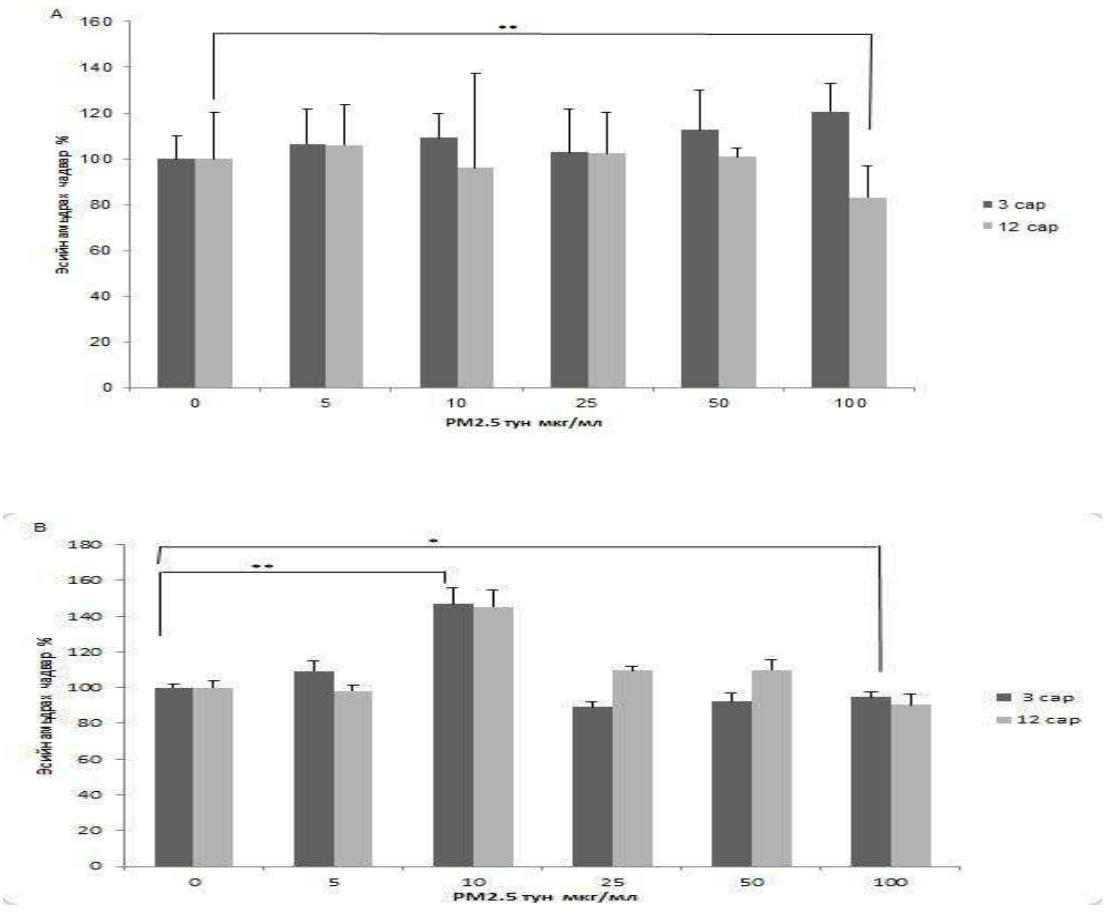
Материал, арга зүй: Япон улсын SIBATA брэндийн High volume air sampler HV-500F аппарат ашиглан Улаанбаатар хотын агаарын бохирдол харилцан адилгүй 3 бүсээс агаарын PM2.5 нарийн ширхэгт тоосонцрын сорьцыг 500 л/мин хурдтайгаар 24 цагийн турш 2019 оны 3-р сар болон 2019 оны 12-р сард нийт 2 удаа цуглуулсан. Цуглуулсан сорьцонд агуулагдах хүнд металлын хэмжээг Цаг уур, Орчны Шинжилгээний Газар, Байгаль Орчин Хэмжилзүйн Төв Лабораторид хийлгэсэн болно.

Бид туршилт судалгаандаа Анагаах Ухааны Хүрээлэнгийн Эрдэм шинжилгээний төв лабораторид хадгалагдаж буй хүний уушигны хавдрын (A549) шугаман эсийг ашиглав. Шугаман эсийн өсгөврийг идэвхгүйжүүлсэн 10%-ийн үхрийн хээлийн ийлдэс (FCS-fetal calf serum), антибиотикийн холимог (пенициллин, стрептомицин) агуулсан орчинд (DMEM medium) 5% CO2-ийн чийгшилтэй 37˚C хэмд эсийн өсгөвөрийн тавганд $1*10^5$ эс байхаар өсгөвөрлөв. Хавдрын шугаман эсийг агаарын бохирдлын зэрэглэл тогтоох нарийн ширхэгт PM2.5 тоосонцрын ялгаатай тунгуудаар (0 мкг/мл, 5 мкг/мл, 10 мкг/мл, 25 мкг/мл, 50 мкг/мл, 100 мкг/мл) үйлчилж эс хордуулах нөлөөг МТТ шинжилгээний аргаар үнэлэв. Мөн хавдрын эсийн нүүн шилжилтийг wound healing шинжилгээний аргаар тодорхойлов.

Судалгааны ажлын үр дүн:

Хүнд металлын шинжилгээ: Баянхошуу орчмоос 12-р сард цуглуулсан сорьцонд Уран (U-43.49 нг/м³), Молибден (M-36.68 нг/м³) -ийн агууламж хамгийн өндөр байсан бол Зайсан орчмоос цуглуулсан сорьцонд төмөр (Fe-69.86 нг/м³), Баянхошуу, Зайсан орчмоос 3-р сард цуглуулсан агаарын сорьцонд цери (Ce), лантан (La), стронци (Sr), ниодим (Nd), вольфрам (W), иттри (Y), цайр (Zn), молибден (Mo), кальци (Ca)-ийн агууламж хүлцэх хэмжээнээс өндөр тодорхойлогдов.

Эсийн амьдрах чадварын шинжилгээ: Уушигны хавдрын шугаман эсийн өсгөвөрт (A549) нарийн ширхэгт PM2.5 тоосонцрын сорьцоор 24 цаг үйлчилсний дараа эсийн амьдрах чадвар тодорхойлох шинжилгээг хийв. Хоёр бүсийн (Баянхошуу, Зайсан) 12-р сард цуглуулсан сорьцны 100 мкг/мл тун нь статистик ач холбогдол ($p<0.03$) бүхий ялгаатайгаар эсийн ургалтыг бууруулж байлаа. Харин Баянхошуу болон Зайсан орчмын 3-р сард цуглуулсан сорьцууд нь эс хордуулах нөлөө үзүүлээгүй.

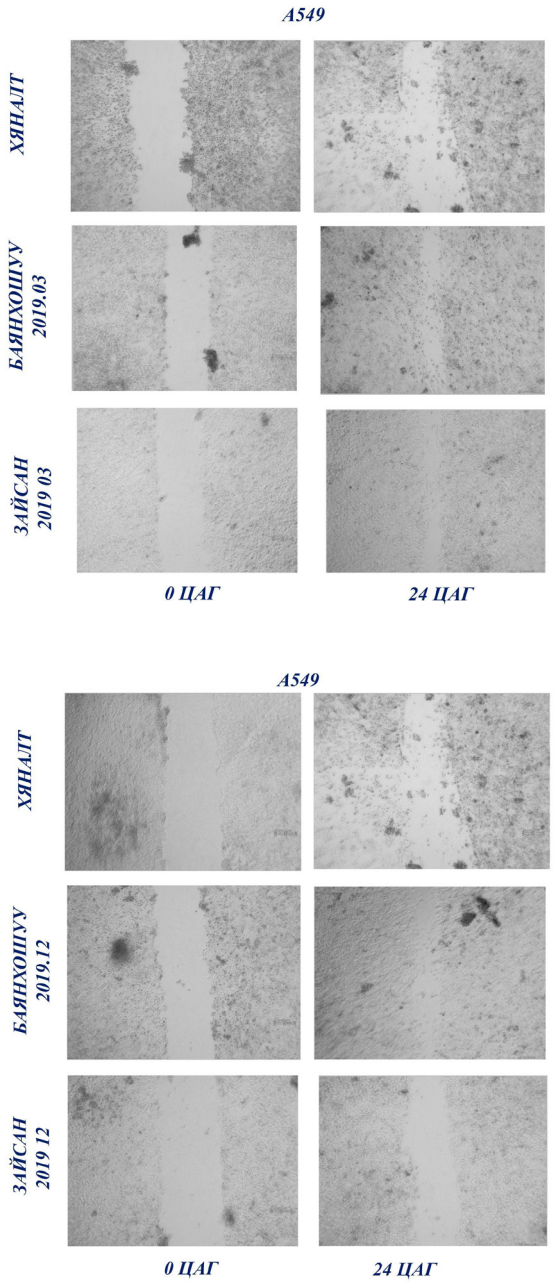


Зураг 1. А. Баянхошуу, В.Зайсан, А549 шугаман эсэд PM2.5 тоосонцрын эс хордуулах нөлөөг тодорхойлсон дүн

Тайлбар: Босоо тэнхлэгийн дагуу МТТ-ийн идэвхжлийг, хэвтээ тэнхлэгийн дагуу PM2.5 сорьц цуглуулсан сар болон сорьцын тунг тус тус харуулав. 2019 оны 3-р сард цуглуулсан сорьцыг хараар, 2019 оны 12-р сард цуглуулсан сорьцыг цагаанаар дүрслэв. (*p≤0.05; **p≤0.01)

Эсийн нүүн шилжилт тодорхойлох шинжилгээ: МТТ шинжилгээний үр дүнд үндэслэн 2 бүсийн 25 мкг/мл тунг сонгон авч эсэд үйлчилэн 24 цагийн дараа эсийн нүүн шилжилтийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулан тодорхойлов.

2019 оны 12 сард цуглуулсан сорьцыг А549 эсэд 25 мкг/мл тунгаар үйлчилснээс 24 цагийн дараа хяналтын бүлгийн эсүүд зурвасын 27.1%-ийг бүрхэн ургасан бол Баянхошуу орчмын сорьц зурвасын 57,69%-ийг, Зайсан орчмын сорьц зурвасын 38,41%-ийг бүрхэн ургав. 2019 оны 3 сард цуглуулсан сорьцыг А549 эсэд үйлчилснээс 24 цагийн дараа хяналтын бүлгийн эсүүд зурвасын 27,1%-ийг бүрхэн ургасан бол Баянхошуу орчмын сорьц зурвасын 65,46%-ийг, Зайсан орчмын сорьц зурвасын 76,86%-ийг бүрхэн ургасан байна.



Зураг 2. A549 шугаман эсэд PM2.5 тоосонцрын эсийн нүүн шилжилтэнд үзүүлэх нөлөөг тодорхойлсон дүн

Тайлбар: Босоо тэнхлэгийн дагуу эсийн нүүн шилжилтийн талбайн тоон үзүүлэлт, хэвтээ тэнхлэгийн дагуу A549 эсэд сорьцоор үйлчилсэн хугацаа болон сорьц цуглуулсан бүсийг харуулав.

Хэлцэмж

Агаарын бохирдол нь дэлхий нийтийн тулгамдсан асуудлуудын нэг бөгөөд олон нийтийн эрүүл мэнд, эдийн засгийн хөгжилд томоохон хохирол учруулаад байна[4]. 2016 онд ДЭМБ-аас гаргасан тоо баримтаар жил бүр агаарын бохирдлын улмаас 4.2 сая хүн нас бардаг ба үүний голлох шалтгаан нь PM2.5 нарийн ширхэгт тоосонцортой холбоотой байж болзошгүй гэж үзжээ[5]. Манай орны хувьд агаарын найрлага дахь PM2.5 нарийн ширхэгт тоосонцрын хэмжээ MNS4585:2007 стандарт дахь хүлцэх хэм хэмжээтэй харьцуулахад сүүлийн жилүүдэд хүйтний улирлын дундаж агууламж нь 2-14 дахин их байна[6].Нарийн ширхэгт PM2.5 тоосонцрын шинж чанар, найрлагын хувьд харилцан адилгүй байгаа нь ихэнх судалгаанд аж үйлдвэрийн бохирдол, гэр хорооллын яндангийн утаа зэргээс шалтгаалан өвчлөл, аливаа эмгэг өөрчлөлтөнд хөтөлж байна[7].

Бид судалгаандаа Улаанбаатар хотын агаарын бохирдлын хэмжээ болон агаар бохирдуулагч эх үүсвэрүүд харилцан ялгаатай 2 бүсийг сонгон авч уушгины хорт хавдрын эсийн эмгэг жамд үзүүлэх нөлөөг харьцуулан судлалаа. Ингэхэд нарийн ширхэгт PM2.5 тоосонцрын 10-50 мкг/мл тунгууд нь хавдрын эсийн өсөлт, нүүн шилжилтийг тун хамааралтайгаар нэмэгдүүлж байлаа.

Эрүүл мэндийн хөгжлийн төвийн эрүүл мэндийн статистик мэдээллийн тайланд дурдсанаар Монгол улсад жилд 3500-4000 хүн хавдрын шалтгаанаар нас бардаг бөгөөд тухайн жилд хавдраар оношлогдсон нийт хүмүүсээс 1 жил хүрэлгүй нас барсан хүмүүсийн эзлэх хувь 2008 онд 44.2%, 2012 онд 70.4%, 2016 онд 85.4% болж өссөн нь ихээхэн анхаарал татаж байна. Агаарын бохирдол өндөртэй БНХАУ-ын томоохон хотуудад хийгдсэн сүүлийн үеийн судалгаагаар агаарын найрлага дахь PM2.5 нарийн ширхэгт тоосонцор нь хавдар тэр дундаа хавдрын эсийн хуваагдал, нүүн шилжилт, үсэрхийллийг дэмжиж байгаа нь бидний судалгааны ажлын үр дүнтэй дүйж байна. Мөн Бяо Ян нар уушгины хорт хавдрын эсийг (A549, H1299) PM 2.5 нарийн ширхэгт тоосонцроор үйлчлэн эсийн ялгаран хөгжил болон амьдрах чадвар, нүүн шилжилтийг in vitro орчинд туршин үзжээ. Судалгааны үр дүнгээс харахад нарийн ширхэгт PM2.5 тоосонцроор үйлчилсэн бүлэг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад ялгаран хөгжил, амьдрах чадвар илүү өндөр байсан бөгөөд 48 цагийн дараа мэдэгдэхүйц ургалт нь нэмэгдсэн байна[8]. Хавдрын үсэрхийлэл, хүндрэлийн шалтгаант нас баралт нэмэгдсэн нь агаарын бохирдолтой хамааралтай байж болох юм гэсэн хэд хэдэн судалгааны үр дүнгүүд[9] нь бидний судалгааны эхний үр дүнгүүдтэй дүйж байна.

Pope CA нарын судалгаагаар агаарын найрлага дахь PM2.5 нарийн ширхэгт тоосонцрын хэмжээ 10 мкг/м^3-ээр нэмэгдэхэд нас баралтын түвшин 4%-аар, зүрх судасны эмгэг 6%-аар, уушигны хавдар 8%-аар нэмэгдэж байсан ба агаарын найрлага дахь хүхэр агуулсан нэгдлүүд ихээхэн хамааралтай болохыг дурджээ[8].

Бидний судалгаагаар 2019 оны 12 сард Баянхошуу орчмоос цуглуулсан дээж 100 мкг/мл тун нь эсийн амьдрах чадварыг бууруулж байсан ба тухайн сорьцонд агуулагдах хүнд металлын агууламж хэвийн хэмжээнээс хэд дахин өндөр тодорхойлогдсонтой холбоотой байж болох юм. Мөн хүнд металлын агууламж харьцангуй бага сорьцуудад эсэд шууд хордуулах нөлөө бага байгаа нь эсийн амьдрах чадвар тодорхойлох МТТ шинжилгээний үр дүнгээр батлагдаж байсан. 2019 оны 3 болон 12 сард цуглуулсан сорьцонд хүнд металлын шинжилгээ хийж харьцуулахад улирлын чанартай буюу хүйтний улиралд ашиглаж буй зарим түлштэй холбоотойгоор (12 сар) хүнд металлын агууламж ихэссэн нь ажиглагдсан.

Laing S нарын судалгаагаар агаарын бохирдлын зэрэглэл тогтоох 2.5 мкм-ээс (PM2.5) жижиг голчтой нарийн ширхэгт тоосонцор нь амьсгалын замд нөлөөлөхөөс гадна агаар цусны хоригийг давж цусанд нэвтэрч эд эрхтэнд таран байрласнаар олон эмгэг үүсгэх цаашлаад хавдар үүсэх шалтгаан болж байна[10]. Тиймээс PM2.5 тоосонцрыг хавдрын эстэй холбон судлах нь хавдрын өсөлт, үсэрхийлэл, нүүн шилжилт, нэвчилт, судасжилтын талаарх онолын мэдлэгийг баяжуулах, хавдрын эмчилгээний шинэ арга боловсруулахад онолын үндэслэл бий болгох, хавдрын эмчилгээний үед болон эмчилгээний дараах үсэрхийллээс сэргийлэх эмчилгээ, оношилгооны арга хайх зэрэг боломж бүрдэж байгаа нь уг судалгааны ажлын давуу тал боллоо.

Дүгнэлт:

1. Баянхошуу, Зайсан орчмын бүсээс 2019 оны 12-р сард цуглуулсан агаарын дээжид хүнд металлын хэмжээ өндөр тодорхойлогдов.
2. PM2.5 тоосонцрын 12 сарын сорьцны 5-50 мкг/мл тун нь эс хордуулах нөлөөгүй байсан бол 100 мкг/мл тун эс хордуулах нөлөөтэй байлаа.
3. Нарийн ширхэгт PM2.5 тоосонцор нь уушигны хавдрын шугаман эсийн (A549) нүүн шилжилтийг нэмэгдүүлж байна.

Ном зүй

1. Монгол Улс Агаарын бохирдлыг бууруулах газар (АББГ) МуУхАбхчбт-рүш, 2017 он 6 сар.
2. Zheng Z, Zhang X, Wang J, et al. Exposure to fine airborne particulate matters induces hepatic fibrosis in murine models. Journal of hepatology. Dec 2015;63(6):1397-1404.
3. Huang F, Pan B, Wu J, Chen E, Chen L. Relationship between exposure to PM2.5 and lung cancer incidence and mortality: A meta-analysis. Oncotarget. Jun 27 2017;8(26):43322-43331.
4. Yang L, Li C, Tang X. The Impact of PM(2.5) on the Host Defense of Respiratory System. Frontiers in cell and developmental biology. 2020;8:91.
5. Xing YF, Xu YH, Shi MH, Lian YX. The impact of PM2.5 on the human respiratory system. Journal of thoracic disease. Jan 2016;8(1):E69-74.
6. Стандарчилал Хэмжилзүйн Газар АчТешМ, 2016 он, 3х.
7. Wan G, Rajagopalan S, Sun Q, Zhang K. Real-world exposure of airborne particulate matter triggers oxidative stress in an animal model. International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology. Mar 15 2010;2(1):64-68.
8. Yang B, Chen D, Zhao H, Xiao C. The effects for PM2.5 exposure on non-small-cell lung cancer induced motility and proliferation. SpringerPlus. 2016;5(1):2059.
9. Ma M, Li S, Jin H, et al. Characteristics and oxidative stress on rats and traffic policemen of ambient fine particulate matter from Shenyang. The Science of the total environment. Sep 1 2015;526:110-115.
10. Laing S, Wang G, Briazova T, et al. Airborne particulate matter selectively activates endoplasmic reticulum stress response in the lung and liver tissues. American journal of physiology. Cell physiology. Oct 2010;299(4):C736-749.

The effects of Particulate matter (PM2.5) pollutants on lung cancer cells in in vitro model

Bilguun E.[1,2], Baljinnyam T.[1], Batchimeg B.[1], Zolzaya D.[1], Lkhaasuren N.[1], Munkhtsetseg B.[1], Khaliun M.[1], Khulan U.[1], Batkhishig M.[1], Uranbileg U.[1], Munkhbat B.[3], Bilegtsaikhan Ts.[1,4], Sonomdavga Ch.[5], Munkhtuvshin N.[1], Erkhembulgan P.[1], Munkhbayar S.[1], Enkhsaikhan L.[2]

[1]Institute of Medical Sciences named after Shagdarsuren T, MNUMS
[2]Department of Immunology, School of Biomedicine, MNUMS
[3]Graduate school, MNUMS
[4]National Center of Communicable Diseases
[5]National University of Mongolia
E-mail: bilguun.ims@mnums.edu.mn Tel 95976206

Keywords:

A549,
Air pollution,
Cancer,
Particulate matter

Air pollution has become one of the major problems in socio-economic and health issues in Mongolia. Among the various hazards of PM (particulate matter) pollutants, PM2.5 and PM10 are thought to be responsible for various allergies and for the spread of respiratory diseases. Recent studies have shown that PM2.5 particles can cause lung damage, cirrhosis, inflammation, cancer, cardiovascular disease, as well as cancer cell proliferation and migration. Therefore, the study of the effects of PM2.5 particles on cancer cell proliferation and migration (metastasis) can provide a significant role in cancer treatment, diagnosis, and prevention. PM2.5 samples were collected from three different locations in Ulaanbaatar using High volume air sampler HV-500F apparatus, Sibata from Japan at flow rate of 500 L/min for 24h. The samples were collected in March and December in 2019. The heavy metals from the collected samples were determined by the Central Laboratory of Environmental Metrology of National Agency Meteorology and the Environmental Monitoring. The lung cancer cell line (A549) was obtained from the Central Scientific Research Laboratory at the Institute of Medical Sciences. The A549 cells were seeded in a concentration of 1*105 cells/mL at a culture flask and cultured in RPMI-1640 medium supplemented with 10% FBS, 1% antibiotic mix (penicillin, streptomycin) in a humidified atmosphere of 5% CO2 at 37 °C.

Concentrations of 10, 25, and 50 μg/ml of samples collected from the Bayankhoshuu and Zaisan in December increased A549 cell growth but the concentration of 100 μg/ml ($p<0.03$) statistic significantly reduced cell growth. However, no cytotoxic effect was observed in the sample collected from Zaisan in March. whereas the PM2.5 sample enhanced A549 cell growth in dose dependent manner in December.($p <0.05$)

The concentration of 25 μg/ml increased A 549 cell migration compared to the control group in both samples collected from the Bayankhoshuu and Zaisan region.