

Загрязнение атмосферного воздуха взвешенными веществами как фактор риска рака легких

А.Ф.Колпакова¹, Р.Н.Шарипов^{2,3}, О.А.Волкова⁴, Ф.А.Колпаков^{1,2}

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт вычислительных технологий» Сибирского отделения Российской академии наук: 630090, Новосибирск, ул. Академика Ржанова, 6;

2 – Общество с ограниченной ответственностью «БИОСОФТ.РУ»: 630058, Новосибирск, ул. Русская, 41 / 1;

3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»: 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2;

4 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики”» Сибирского отделения Российской академии наук: 630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

Информация об авторах

Колпакова Алла Федоровна – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биоинформатики Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт вычислительных технологий» Сибирского отделения Российской академии наук; тел.: (383) 363-68-29; e-mail: kolpakova44@mail.ru

Шарипов Руслан Нильевич – руководитель проектов Общества с ограниченной ответственностью «БИОСОФТ.РУ»; старший преподаватель Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; тел.: (383) 363-68-29; e-mail: shrus79@yandex.ru

Волкова Оксана Анатольевна – к. б. н., научный сотрудник лаборатории генной инженерии Федерального государственного бюджетного научно-образовательного учреждения «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики”» Сибирского отделения Российской академии наук; тел.: (383) 363-49-63; e-mail: ov@bionet.nsc.ru

Колпаков Федор Анатольевич – к. б. н., заведующий лабораторией биоинформатики Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт вычислительных технологий» Сибирского отделения Российской академии наук; технический директор Общества с ограниченной ответственностью «БИОСОФТ.РУ»; тел.: (383) 363-68-29; e-mail: fkolpakov@gmail.com

Резюме

В статье освещены современные представления о связи загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами (ВЧ) с заболеваемостью и смертностью от рака легких (РЛ). По результатам эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований подтверждено, что загрязнение воздуха ВЧ, особенно содержащими металлы, является фактором риска РЛ. Повреждение генома эпителиальной клетки и эпигенетические изменения при действии ВЧ являются важным звеном патогенеза РЛ. Систематизированные научные данные в виде формализованных описаний способствуют понятию патогенеза РЛ и могут быть использованы в практической медицине для оценки риска возникновения, ранней диагностики, прогноза и повышения эффективности лечения больных РЛ.

Ключевые слова: загрязнение воздуха, взвешенные частицы, патогенез, рак легких.

Для цитирования: Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Волкова О.А., Колпаков Ф.А. Загрязнение атмосферного воздуха взвешенными веществами как фактор риска рака легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 477–485. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-477-485

Particle pollution as a risk factor for lung carcinoma

Alla F. Kolpakova¹, Ruslan N. Sharipov^{2,3}, Oksana A. Volkova⁴, Fedor A. Kolpakov^{1,2}

1 – Federal Research Institute of Computational Technologies, Siberian Department of Russian Academy of Science: ul. Akademika Rzhanova 6, Novosibirsk, 630090, Russia;

2 – BIOSOFT.RU LLC: ul. Russkaya 41/1, Novosibirsk, 630058, Russia;

3 – Novosibirsk National Research University: ul. Pirogova 2, Novosibirsk, 630090, Russia;

4 – "Institute of Cytology and Genetics" Federal Research Center, Siberian Department of Russian Academy of Science: ul. Akademika Lavrent'yeva 10, Novosibirsk, 630090, Russia

Author information

Alla F. Kolpakova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Bioinformatics, Federal Research Institute of Computational Technologies, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (383) 363-68-29; e-mail: kolpakova44@mail.ru

Ruslan N. Sharipov, Head of Projects, BIOSOFT.RU LLC, Senior Teacher, Novosibirsk National Research University; tel.: (383) 363-68-29; e-mail: shrus79@yandex.ru

Oksana A. Volkova, Candidate of Biology, Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, "Institute of Cytology and Genetics" Federal Research Center, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (383) 363-49-63; e-mail: ov@bionet.nsc.ru

Fedor A. Kolpakov, Candidate of Biology, Head of Laboratory of Bioinformatics, Federal Research Institute of Computational Technologies, Siberian Department of Russian Academy of Science; Engineering Director, BIOSOFT.RU LLC; tel.: (383) 363-68-29; e-mail: fkolpakov@gmail.com

Abstract

Current view on a relationship between particle pollution, morbidity and mortality of lung carcinoma were discussed in the article. Published epidemiological, clinical and laboratory studies suggest particle pollution, especially metal containing particulate matter (PM), to be a risk factor for lung carcinoma occurrence. PM-associated injury of epithelial cell genome and epigenetic lesions are an important part of pathogenesis of lung carcinoma. Systemic research findings and formalized reports could improve our knowledge on lung cancer pathogenesis and could be used in clinical practice for risk assessment, early detection and prognosis of lung cancer and improvement in treatment efficacy.

Key words: air pollution, particulate matter, pathogenesis, lung carcinoma.

For citation: Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Volkova O.A., Kolpakov F.A. Particle pollution as a risk factor for lung carcinoma. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 477–485 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-477-485

Рост смертности от злокачественных новообразований является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой последних десятилетий в мире, в т. ч. в России. Рак легких (РЛ) является одной из ведущих причин смерти от злокачественных новообразований, которые развиваются из пораженного эпителия (опухоли трахеи, бронхов, легких). В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований (2016) наибольший удельный вес – 17,4 % составил РЛ, при этом 26,5 % случаев смерти мужчин были обусловлены РЛ [1]. Среди основных причин смерти от рака в США РЛ находится на 1-м месте, а по распространенности среди взрослого населения – на 2-м [2].

Загрязнение воздуха и рак легких

По мнению специалистов Международного агентства по изучению рака (*International Agency for Research on Cancer – IARC*), существует достаточно доказательств того, что загрязнение воздуха является одной из причин возникновения РЛ. При этом взвешенные частицы в атмосферном воздухе IARC классифицируются как канцерогены I группы [3]. Загрязнение воздуха мелкими ВЧ вошло в пятерку основных факторов риска смертности населения в мире в 2015 г. [4].

Из всех загрязняющих атмосферу веществ особую роль играют взвешенные частицы (ВЧ) – твердые и жидкие вещества малого размера, содержащиеся в воздухе в виде аэрозоля. Особенно опасны для здоровья человека ВЧ размером < 2,5 мкм (ВЧ-2,5), которые могут достигать бронхиол и альвеол, и 0,1–0,001 мкм (ВЧ-0,1), которые включают в себя наночастицы (< 100 нм). Обладая малой массой, ВЧ-0,1 имеют сравнительно большую площадь поверхности, депонируются в альвеолах, могут ускользать от мукоцилиарного клиренса и макрофагов. В отличие от крупных частиц, ВЧ-0,1 проникают в кровотоки и могут попасть в любую ткань организма человека [5, 6].

В литературе существуют противоречивые данные о связи распространенности РЛ с загрязнением атмосферного воздуха ВЧ. Так, в когортном исследовании *S.Weichenthal et al.* (2017) [7] приняли участие 1,1 млн жителей Торонто (Канада), среди которых в период с 1996 по 2012 гг. выявлено 12 908 случаев РЛ. При применении модели пропорциональных рисков со случайными эффектами достоверной ассоциации между загрязнением воздуха ВЧ-2,5 и случаями РЛ в данной когорте не установлено. В исследовании *Adventist Health and Smog Study-2 (AHSMOG-2)* приняли участие некурящие жители США и Канады ($n = 80\ 285$), при этом использовались государственные регистры рака за 7,5 года наблюдения. РЛ, подтвержденный гистологически, установлен у 250 человек. Установлено, что при каждом увеличении концентрации ВЧ-2,5 в атмосферном воздухе повышался коэффициент относительного риска (ОР) РЛ 1,54 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,17–2,04) [8]. *F.Huang et al.* (2017)

в результате проведенного метаанализа установлено, что риск развития РЛ и смерти от указанного заболевания ассоциирован с воздействием ВЧ-2,5 (ОР – 1,11; 95%-ный ДИ – 1,05–1,18 и ОР – 1,08; 95%-ный ДИ – 1,03–1,12 соответственно) [9]. *D.Sifaki-Pistolla et al.* (2017) при изучении воздействия ВЧ-2,5–10 в период 1992–2013 гг. по данным Регистра рака выявлен высокий риск развития РЛ в урбанизированных центрах и нескольких сельских регионах острова Крит (Греция) (ОР – 3,2; 95%-ный ДИ – 1,6–4,7) [10]. В исследованиях *J.Fu et al.* (2015) подтверждено, что длительное воздействие ВЧ-2,5 является фактором риска РЛ и положительно коррелирует со смертностью как мужчин, так и женщин в 31 провинции Китая [11]. Аналогичный вывод сделан по результатам исследования [12], проведенного в Китае *P.Yin et al.* (2017).

В крупных промышленных российских городах заболеваемость и смертность от РЛ выше, чем в среднем по стране. При этом немелкоклеточный РЛ (НМРЛ) является самым частым типом РЛ при длительном воздействии ВЧ [13–15]. *A.Tomczak et al.* в исследовании [16] (2016) сделано заключение о том, что даже низкие концентрации ВЧ-2,5 могут способствовать возникновению РЛ.

Химический состав взвешенных частиц

Химический состав ВЧ зависит от географических, метеорологических условий, особенностей источников их происхождения и взаимодействий в атмосфере. Обычно в состав ВЧ включены неорганические либо биологические компоненты, элементарный и органический углерод. Установлено, что ВЧ-2,5 и ВЧ-0,1 дорожно-транспортного происхождения содержат больше металлов, чем промышленная пыль, обладают большей токсичностью и чаще вызывают РЛ [17]. Металлы, например, алюминий, железо, натрий и цинк, были наиболее частыми неорганическими компонентами дорожно-транспортной пыли, а марганец, железо, свинец, никель, хром, медь, кадмий и ванадий – промышленной пыли [18, 19]. Наиболее высоким потенциальным канцерогенным риском обладают ВЧ, содержащие хром, кадмий и кобальт [20]. В опухолях легких *E.J.Binkowski et al.* (2016) обнаружены накопления металлов, концентрации которых соответствовали следующему ряду: ртуть → кадмий → медь → кальций → цинк → железо [21].

По результатам метаанализа 3 популяционных эпидемиологических исследований ($n = 20\ 459$) подтверждено, что воздействие даже низких уровней ВЧ кадмия является фактором развития злокачественных заболеваний, в частности РЛ. Риск возникновения РЛ ассоциирован с удвоением концентрации кадмия в моче обследуемых (ОР – 1,22; 95%-ный ДИ – 1,13–1,31; $p < 0,0001$) [22].

Литературные данные о канцерогенных свойствах ванадия (V) противоречивы. Оксид ванадия считается онкогеном и отнесен по классификации IARC к группе потенциального канцерогена для человека [23]. По данным экспериментальных исследова-

дований показано, что мутагенность V_2O_5 не является ключевым событием в возможном канцерогенезе [24, 25]. Роль загрязнения воздуха ВЧ в патогенезе РЛ, в частности на молекулярно-генетическом уровне, до сих пор остается неясной.

Механизмы действия взвешенных частиц на организм человека

Доказано, что оксидативный стресс (ОС) при действии ВЧ является центральной ступенью провоспалительной реакции и канцерогенеза, а активные формы кислорода (АФК) и азота могут быть триггерами освобождения цитокинов из тканей через транскрипционные факторы — ядерный фактор каппа-би (NF- κ B), белок-активатор-1 (AP-1), ядерный фактор, подобный выделенному из эритроидных клеток-2 (Nrf2) и рецептор ароматических углеводородов (AhR) [26–28].

По результатам анализа многочисленных исследований сделано заключение о том, что митохондриальная супероксиддисмутаза-2 (mSOD2) играет важную роль в предохранении клетки от ОС. Однако при нарушении окислительно-восстановительного баланса, связанного с накоплением перекиси водорода, mSOD2 и глутатионпероксидаза-1 могут оказывать двойное действие, предупреждая или увеличивая риск канцерогенеза [27, 29]. В исследовании *Canadian Census Health and Environment Cohort* (CanCHES) в канадской когорте изучалась связь длительного воздействия ВЧ-2,5, ОС и риска смерти от РЛ в период 1991–2009 гг. Установлено, что снижение уровня глутатиона в жидкости эпителиальной выстилки более значимо ассоциируется с показателями смертности от РЛ, чем с концентрацией ВЧ-2,5 [30].

По результатам анализа литературных данных *R.Li et al.* (2018) предложено ранжировать влияние ВЧ-2,5 на развитие РЛ по следующим 5 группам:

- активация онкогенов, опосредованная микроРНК;
- мутации в генах;
- инактивация супрессоров опухолей посредством ДНК-метилирования;
- нарушение микроокружения клеток легких;
- усиление процессов аутофагии и апоптоза [26].

Активация онкогенов, опосредованная микроРНК. Известно, что микроРНК представляют собой класс коротких некодирующих одноцепочечных молекул РНК, которые участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии гена, в частности — блокировании трансляции [27]. *C.Liu et al.* (2015) изучалась экспрессия микроРНК и информативной, или матричной, РНК (мРНК) и их взаимодействие в клетках бронхиального эпителия после воздействия ВЧ-2,5. При этом гены *SLC30A1*, *SERPINB2* и *AKR1C1* с повышенной экспрессией были идентифицированы как мишени для микроРНК *miR-182* и *miR-185* соответственно. Кроме того, повышенная экспрессия генов *SLC30A1*, *SERPINB2* и *AKR1C1* обнаружена у пациентов, страдающих РЛ. Таким образом, изме-

нение экспрессии *miR-182* и *miR-185* и, соответственно, их генов-мишеней может способствовать канцерогенезу легких, связанному с воздействием ВЧ-2,5 [27].

Мутации в генах. Мутациям в генах, обусловленным воздействием ВЧ-2,5, посвящено много исследований, из которых следует, что эти частицы могут взаимодействовать с ДНК, вызывая образование ДНК-аддуктов, и, как следствие, нарушать работу генов и усиливать мутагенез [30–34]. Как возможный вариант их возникновения обсуждаются провоспалительные иммунные процессы, активированные в ответ на экзогенные стимулы в виде ВЧ-2,5 [31]. В экспериментах на мышцах подтверждено, что при интратрахеальном введении наночастиц кобальта, помимо ОС, развивались воспаления и повреждения легочной ткани, клеточная пролиферация, а также повреждение и мутации ДНК [32].

Инактивация супрессоров опухолей посредством ДНК-метилирования. Инактивация генов-онкосупрессоров путем ДНК-метилирования достаточно часто встречается в раковых опухолях. В частности, ген белка p53 (хорошо известный «страж генома») обнаружен инактивированным в опытах на клетках НМРЛ [35]. *W.Zhou et al.* (2016) исследовались изменения метилирования генома и промотора гена *p53* в качестве результата воздействия низких концентраций ВЧ-2,5 на клетки бронхиального эпителия человека (BEAS-2B). Показано снижение уровня геномного метилирования, сопряженное со снижением экспрессии гена ДНК-метилтрансферазы-1 (DNMT1). При этом отмечен высокий уровень метилирования промотора гена *p53* на фоне повышенной экспрессии другой ДНК-метилтрансферазы — DNMT3B как результат работы связки АФК-киназа Akt-DNMT3B. Активность данного внутриклеточного сигнального пути не только объясняет возможное развитие РЛ под воздействием ВЧ из воздуха, но и может стать путеводной нитью для выявления способов предотвращения негативного воздействия [36].

Нарушение микроокружения клеток легких. Клеточное микроокружение оказывает влияние на поведение опухоли, и это утверждение верно в т. ч. для РЛ. *B.Yang et al.* (2016) исследовано влияние ВЧ-2,5 на линии клеток аденокарциномы легких A549 (альвеолярный базальный эпителий) и НМРЛ H1299 (клетки легочного эпителия, выделенные из метастазов в лимфатическом узле). При транскриптомном анализе посредством секвенирования матричной РНК клеток показано, что ВЧ-2,5 вызывают увеличение инвазивного и пролиферативного потенциала этих клеток. В результате моделирования и реконструкции сети белок-белковых взаимодействий выделены 2 гена с наиболее повышенной экспрессией — интерлейкина-1 β и матриксной металлопротеиназы (ММП)-1 как ключевые регуляторы, ответственные за опосредование эффектов ВЧ-2,5. Повышенная активность ММП обычно свидетельствует о худшем прогнозе для пациента при прочих равных условиях [37].

Установлено, что ионы железа, входящие в состав ВЧ-2,5, при определенных условиях могут способствовать развитию процесса канцерогенеза, тогда как у больных с уже имеющимися злокачественными новообразованиями ионы железа могут повысить эффективность противоопухолевой терапии [38, 39]. Воздействие ВЧ никеля приводит к активации сигнальных путей, транскрипционным изменениям, эпигенетическому ремоделированию, процессам, сопровождающимся гипоксией, которая способствует канцерогенезу без прямого повреждения ДНК. При воздействии даже низких доз никеля уменьшается активность промотора гена *MLH1* (гомолог гена *MutL1*), белок которого исправляет неправильно спаренные основания в ДНК, а длительное воздействие мышьяка ведет к подавлению активности этого гена [40].

По данным обзора литературы *H. Sas-Nowosielska et al.* (2015) отмечено, что наиболее выраженное вредное влияние тяжелых металлов связано с их взаимодействием с ядерными компонентами клетки — нуклеиновыми кислотами, белками и липидами. Некоторые металлы, будучи микроэлементами, например, двухвалентные ионы цинка и меди, в физиологических концентрациях проникают через мембрану клеток по специализированным ионным каналам [41]. Аналогичным образом действует большинство известных цитотоксичных металлов, которые входят в клетки, подражая ионам эссенциальных металлов, и вызывают генерацию АФК. Рост уровня АФК приводит к нарушениям жизненно важных процессов, таких как транскрипция, репликация и репарация ДНК, что, в свою очередь, влечет за собой необратимые изменения в клеточной программе и канцерогенез [42, 43].

H. Wei et al. (2017) обнаружено, что ВЧ-2,5 могут индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и оказывать влияние на свойства стволовых раковых клеток в культуре клеток A549. Обнаружено также, что как при кратковременном, так и при хроническом воздействии ВЧ-2,5 повышается клеточная миграция и инвазия, снижается экспрессия мРНК эпителиальных маркеров и увеличивается экспрессия мРНК мезенхимальных маркеров. Дополнительно хронизация процесса усиливает ЭМП и проявление стволового потенциала раковых клеток [44]. При ЭМП покоящиеся эпителиальные клетки теряют свои межклеточные контакты и принимают мезенхимальную форму. Они приобретают способность к миграции через базальную мембрану, а значит, могут по кровеносному или лимфатическому руслу попасть в любые, сколь угодно отдаленные от своего исходного местонахождения клетки, иногда при участии фибробластов. Стромальные клетки РЛ секретируют такие молекулы, как трансформирующий фактор роста- β_1 (TGF- β_1), который вызывает ЭМП в опухолевых клетках, облегчая их инвазию, стволовость и метастазирование. TGF- β_1 — один из наиболее важных тканевых факторов, секретируемых при развитии эпителиальных опухолей [45]. *В.Е.Шевченко и соавт.* (2017) методом протеомной

масс-спектрометрии высокого разрешения изучены молекулярные механизмы действия TGF- β_1 на клетки A549 аденокарциномы легкого человека. Повышенная экспрессия TGF- β_1 в злокачественных опухолях легких способствовала ангиогенезу, супрессии иммунной системы, а также выживанию раковых клеток, увеличивая их рост, миграцию, инвазию [46].

D. Yang et al. (2017) в работе [47] уточняется, каким образом ВЧ-2,5 могут способствовать ЭМП. По данным [47], воздействие ВЧ-2,5 способствует повышению экспрессии рецептор-регулируемого белка SMAD1 (члена семейства SMAD и подсемейства R-SMAD) и уменьшению экспрессии ингибиторов из того же семейства (SMAD6 и SMAD7) в клетках РЛ. Выключение гена SMAD1 подавляет процесс ЭМП, вызванный воздействием ВЧ-2,5. МикроРНК *miR-32* оказывает отрицательное воздействие на ЭМП, индуцированный ВЧ-2,5. Подавление *miR-32* усиливает активность сигнального пути, опосредованного SMAD1, который способствует процессу ЭМП, вызванному ВЧ-2,5. Таким образом, эти данные показывают, что ВЧ-2,5 могут индуцировать процесс ЭМП через сигнальный путь, опосредованный SMAD1, при этом микроРНК *miR-32* может действовать как ингибитор ЭМП в клетках РЛ [47].

Усиление процессов аутофагии и апоптоза. Негативное воздействие ВЧ-2,5 на клетки эпителия бронхов способно вызвать аутофагию и апоптоз как средство защиты от разрушительного воздействия извне. Это, в частности, показано *Y. Wang et al.* (2015) на клетках A549, где ВЧ-2,5 индуцировали аутофагию посредством активации аденозинмонофосфат-протеинкиназа-сигнального пути [48], а также на клетках BEAS-2B, в которых этот процесс был предположительно реализован с участием PI3K/Akt-сигнального пути [49]. Воздействие ВЧ-2,5 вызывает рост уровня АФК, а также одно- и двучпочечные повреждения ДНК, нарушение клеточного цикла, активацию сигнальных путей белка p53 [50] и фактора некроза опухоли- α , являющихся одними из основных регуляторов апоптоза, и, как следствие, гибель эпителиальных клеток дыхательных путей [51]. Предполагается, что ВЧ-2,5 могут проникать в клетки РЛ, вызывая значимый рост уровня АФК и аутофагию. Впоследствии эти процессы вызывают миграцию раковых клеток, инвазию и эпителиально-мезенхимальную трансформацию [52].

Для анализа факторов, вовлеченных в различные патологические процессы человека, широко используются современные компьютерные технологии, что позволяет не только облегчить анализ количественных данных, но и создать наглядное формализованное описание процессов для выделения их ключевых моментов. С использованием отечественной компьютерной системы BioUML (*Biological Universal Modeling Language*; <http://www.biouml.org>) создано формализованное описание влияния на патогенез РЛ ВЧ, в т. ч. содержащих металлы (см. рисунок).

Данные литературы свидетельствуют о том, что канцерогенез является результатом взаимодействия

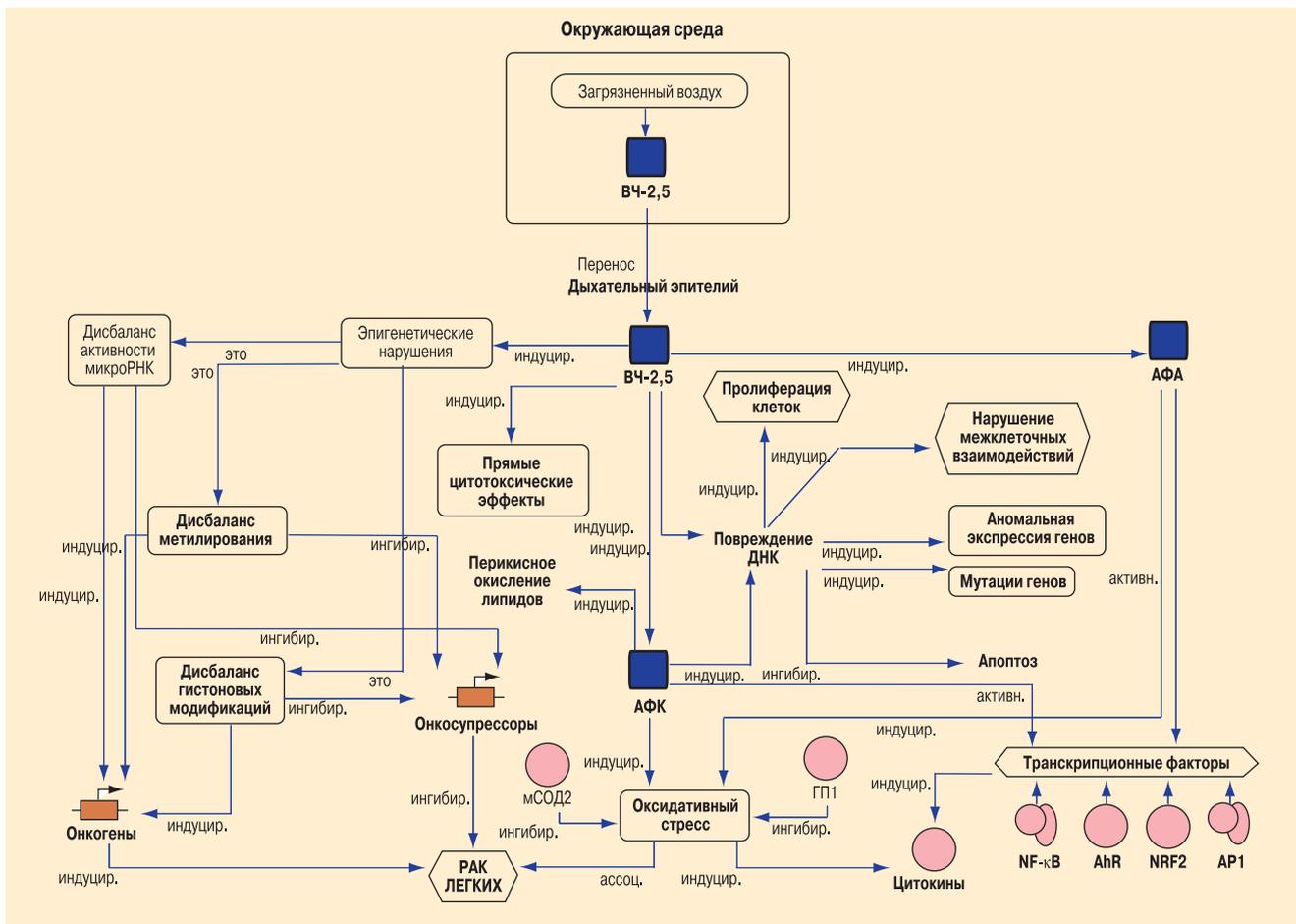


Рисунок. Формализованное описание влияния взвешенных частиц на патогенез рака легких

Примечание: АФА – активные формы азота; АФК – активные формы кислорода; ВЧ – взвешенные частицы; ГП1 – глутатион пероксидаза-1; мСОД2 – митохондриальная супероксиддисмутаза-2; актив. – активизирует; ингиб. – ингибирует; индуц. – индуцирует.

Figure. A formalized report of particulate matter impact on pathogenesis of lung cancer

генетических, эпигенетических факторов и факторов окружающей среды. Ключевым моментом патогенеза РЛ является повреждение генома эпителиальной клетки и эпигенетические нарушения. Поэтому идентификация эпигенетической сигнатуры РЛ также может быть полезна для его ранней диагностики с потенциалом общего снижения бремени болезней, связанных с воздействием окружающей среды на организм человека [53–56].

Заключение

Таким образом, по результатам эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований показано, что загрязнение воздуха ВЧ, особенно содержащими металлы, является важным фактором риска развития РЛ. Результаты генетических и эпигенетических исследований, формализованное описание механизма действия ВЧ могут быть использованы в практической медицине для оценки риска возникновения, ранней диагностики, прогноза и повышения эффективности лечения больных РЛ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Благодарности

Работа поддержана бюджетными проектами № 0316-2018-0002 «Теоретические основы, алгоритмическое обеспечение и информационные технологии для решения фундаментальных и прикладных задач исследования сложных техногенных, природных и биологических систем» государственного задания Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт вычислительных технологий» Сибирского отделения Российской академии наук и № 6324-2018-0018 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр "Институт цитологии и генетики"» Сибирского отделения Российской академии наук.

Acknowledgements

This study was supported by "Theoretic Basis, Algorithmic Supply and Informational Technologies for Solution of Basic and Applied Problems Related to Investigation of Complex Technogenic, Natural, and Biological Systems" budget projects within the framework of State Research Program at Federal Research Institute of Computational Technologies, Siberian Department of Russian Academy of Science, and "Institute of Cytology and Genetics" Federal Research Center, Siberian Department of Russian Academy of Science.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Доступно на: http://www.oncolology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf [Дата обращения: 01.03.18].

2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf> [Accessed: March 01, 2018].
3. Outdoor Air Pollution. Volume 109. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; World Health Organization; 2016. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/mono109.pdf> [Accessed at: 1 March 2018].
4. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R. et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017; 389 (10082): 1907–1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
5. Jantzen K., Møller P., Karotki D.G. et al. Exposure to ultrafine particles, intracellular production of reactive oxygen species in leukocytes and altered levels of endothelial progenitor cells. *Toxicology*. 2016; 359–360: 11–18. DOI: 10.1016/j.tox.2016.06.007.
6. Traboulsi H., Guerrina N., Iu M., Maysinger D. Inhaled pollutants: the molecular scene behind respiratory and systemic diseases associated with ultrafine particulate matter. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): 243. DOI: 10.3390/ijms18020243.
7. Weichenthal S., Bai L., Hatzopoulou M. et al. Long-term exposure to ambient ultrafine particles and respiratory disease incidence in Toronto, Canada: a cohort study. *Environ. Health*. 2017; 16 (1): 64. DOI: 10.1186/s12940-017-0276-7.
8. Gharibvand L., Shavlik D., Ghamsary M. et al. The association between ambient fine particulate air pollution and lung cancer incidence: results from the AHSMOG-2 study. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125 (3): 378–384. DOI: 10.1289/EHP124.
9. Huang F., Pan B., Wu J. et al. Relationship between exposure to PM_{2.5} and lung cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (26): 43322–43331. DOI: 10.18632/oncotarget.17313.
10. Sifaki-Pistolla D., Lionis C., Koinis F. et al. Lung cancer and annual mean exposure to outdoor air pollution in Crete, Greece. *Eur. J. Cancer Prev.* 2017; 26: S208–S214. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000407.
11. Fu J., Jiang D., Lin G. et al. An ecological analysis of PM_{2.5} concentrations and lung cancer mortality rates in China. *BMJ Open*. 2015; 5 (11): e009452. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009452.
12. Yin P., Brauer M., Cohen A. et al. Long-term fine particulate matter exposure and nonaccidental and cause-specific mortality in a large national cohort of Chinese men. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125 (11): 117002. DOI: 10.1289/EHP1673.
13. Казанцева М.В. Заболеваемость и смертность населения Краснодарского края вследствие злокачественных новообразований. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 1 (143): 96–99.
14. Березуцкая Т.В., Котова В.Е., Иванов В.П. и др. Анализ заболеваемости раком легкого в Курской области с 2007 по 2014 г. *Auditorium: электронный научный журнал Курского государственного университета*. 2015; 4 (08): 34–37. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-zabolevaemosti-rakom-legkogo-v-kurskoj-oblasti-s-2007-po-2014-g.pdf> [Дата обращения: 01.03.18].
15. Давлетнуров Н.Х., Степанов Е.Г., Жеребцов А.С., Пермина Г.Я. Заболеваемость злокачественными новообразованиями как индикатор медико-экологической безопасности территорий (на примере Республики Башкортостан). *Медицина труда и экология человека*. 2017; 2 (10): 53–64.
16. Tomczak A., Miller A.B., Weichenthal S.A. et al. Long-term exposure to fine particulate matter air pollution and the risk of lung cancer among participants of the Canadian National Breast Screening Study. *Int. J. Cancer*. 2016; 139 (9): 1958–1966. DOI: 10.1002/ijc.30255.
17. Raaschou-Nielsen O., Beelen R., Wang M. et al. Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer. *Environ. Int.* 2016; 87: 66–73. DOI: 10.1016/j.envint.2015.11.007.
18. Рахманин Ю.А., Леванчук А.В. Гигиеническая оценка атмосферного воздуха в районах с различной степенью развития дорожно-автомобильного комплекса. *Гигиена и санитария*. 2016; 95 (12): 1117–1121.
19. You S., Yao Z., Dai Y., Wang CH. A comparison of PM exposure related to emission hotspots in a hot and humid urban environment: concentrations, compositions, respiratory deposition, and potential health risks. *Sci. Total Environ.* 2017; 599–600: 464–473. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.04.217.
20. Li K., Liang T., Wang L. Risk assessment of atmospheric heavy metals exposure in Baotou, a typical industrial city in northern China. *Environ. Geochem. Health*. 2016; 38 (3): 843–853. DOI: 10.1007/s10653-015-9765-1.
21. Binkowski Ł.J., Rogoziński P., Błaszczak M. et al. Relationship between air pollution and metal levels in cancerous and non-cancerous lung tissues. *J. Environ. Sci. Health*. 2016; 51 (14): 1303–1308. DOI: 10.1080/10934529.2016.1215200.
22. Nawrot T.S., Martens D.S., Hara A. et al. Association of total cancer and lung cancer with environmental exposure to cadmium: the meta-analytical evidence. *Cancer Causes Control*. 2015; 26 (9): 1281–1288. DOI: 10.1007/s10552-015-0621-5.
23. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 86. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; World Health Organization; 2006. Available at: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol86/mono86.pdf> [Accessed: March 1, 2018].
24. Black M.B., Dodd D.E., McMullen P.D. et al. Using gene expression profiling to evaluate cellular responses in mouse lungs exposed to V₂O₅ and a group of other mouse lung tumorigens and non-tumorigens. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2015; 73 (1): 339–347. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.07.017.
25. Manjanatha M.G., Shelton S.D., Haber L. et al. Evaluation of cII mutations in lung of male Big Blue mice exposed by inhalation to vanadium pentoxide for up to 8 weeks. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2015; 789–790: 46–52. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.06.014.
26. Li R., Zhou R., Zhang J. Function of PM_{2.5} in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases (Review). *Oncology Lett.* 2018; 15 (5): 7506–7514. DOI: 10.3892/ol.2018.8355.
27. Liu C., Guo H., Cheng X. et al. Exposure to airborne PM_{2.5} suppresses microRNA expression and deregulates target oncogenes that cause neoplastic transformation in NIH3T3 cells. *Oncotarget*. 2015; 6: 29428–29439. DOI: 10.18632/oncotarget.5005.
28. Liu X., Chen Z. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 207. DOI: 10.1186/s12967-017-1306-5.

29. Ekoue D.N., He C., Diamond A.M., Bonini M.G. Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 contribute to the rise and fall of mitochondrial reactive oxygen species which drive oncogenesis. *Biochim. Biophys. Acta. Bioenerg.* 2017; 1858 (8): 628–632. DOI: 10.1016/j.bbabi.2017.01.006.
30. Weichenthal S., Crouse D.L., Pinault L. et al. Oxidative burden of fine particulate air pollution and risk of cause-specific mortality in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *Environ. Res.* 2016; 146: 92–99. DOI: 10.1016/j.envres.2015.12.013.
31. Sancini G., Farina F., Battaglia C. et al. Health risk assessment for air pollutants: alterations in lung and cardiac gene expression in mice exposed to Milano winter fine particulate matter (PM2.5). *PLoS One.* 2014; 9 (10): e109685. DOI: 10.1371/journal.pone.0109685.
32. Zhou Z., Liu Y., Duan F. et al. Transcriptomic analyses of the biological effects of airborne PM2.5 exposure on human bronchial epithelial cells. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0138267. DOI: 10.1371/journal.pone.0138267.
33. Wan R., Mo Y., Zhang Z. et al. Cobalt nanoparticles induce lung injury, DNA damage and mutations in mice. *Part. Fibre Toxicol.* 2017; 14 (1): 38. DOI: 10.1186/s12989-017-0219-z.
34. Ding X., Wang M., Chu H. et al. Global gene expression profiling of human bronchial epithelial cells exposed to airborne fine particulate matter collected from Wuhan, China. *Toxicol. Lett.* 2014; 228 (1): 25–33. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.04.010.
35. Toyooka S., Mitsudomi T., Soh J. et al. Molecular oncology of lung cancer. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. 59 (8): 527–537. DOI: 10.1007/s11748-010-0743-3.
36. Zhou W., Tian D., He J. et al. Repeated PM2.5 exposure inhibits BEAS-2B cell P53 expression through ROS-Akt-DNMT3B pathway-mediated promoter hypermethylation. *Oncotarget.* 2016; 7 (15): 20691–20703. DOI: 10.18632/oncotarget.7842.
37. Yang B., Chen D., Zhao H. et al. The effects for PM2.5 exposure on non-small-cell lung cancer induced motility and proliferation. *Springerplus.* 2016; 5 (1): 2059. DOI: 10.1186/s40064-016-3734-8.
38. Иванов С.Д. Железо как канцерогенный экотоксикант. *Токсикологический вестник.* 2011; 107 (2): 34–41.
39. Вартанян А.А. Метаболизм железа, ферроптоз, рак. *Российский биотерапевтический журнал.* 2017; 16 (3): 14–20. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20.
40. Scanlon S.E., Scanlon C.D., Hegan D.C. et al. Nickel induces transcriptional down-regulation of DNA repair pathways in tumorigenic and non-tumorigenic lung cells. *Carcinogenesis.* 2017; 38 (6): 627–637. DOI: 10.1093/carcin/bgx038.
41. Sas-Nowosielska H., Pawlas N. Heavy metals in the cell nucleus — role in pathogenesis. *Acta Biochim. Pol.* 2015; 62 (1): 7–13. DOI: 10.18388/abp.2014_834.
42. Pandeh M., Fathi S., Zare Sakhvidi M.J. et al. Oxidative stress and early DNA damage in workers exposed to iron-rich metal fumes. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2017; 24 (10): 9645–9650. DOI: 10.1007/s11356-017-8657-6.
43. Shi Y.X., Wang Y., Li X. et al. Genome-wide DNA methylation profiling reveals novel epigenetic signatures in squamous cell lung cancer. *BMC Genomics.* 2017; 18 (1): 901. DOI: 10.1186/s12864-017-4223-3.
44. Wei H., Liang F., Cheng W. et al. The mechanisms for lung cancer risk of PM2.5: Induction of epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell properties in human non-small cell lung cancer cells. *Environ. Toxicol.* 2017; 32 (11): 2341–2351. DOI: 10.1002/tox.22437.
45. Miyazono K., Ehata S., Koinuma D. Tumor-promoting functions of transforming growth factor- β in progression of cancer. *Ups. J. Med. Sci.* 2012; 117 (2): 143–152. DOI: 10.3109/03009734.2011.638729.
46. Шевченко В.Е., Брюховецкий И.С., Никифорова З.Н. и др. Трансформирующий фактор роста бета-1 в онкогенезе аденокарциномы легкого человека. *Успехи молекулярной онкологии.* 2017; 4 (3): 67–74.
47. Yang D., Ma M., Zhou W. et al. Inhibition of miR-32 activity promoted EMT induced by PM2.5 exposure through the modulation of the Smad1-mediated signaling pathways in lung cancer cells. *Chemosphere.* 2017; 184: 289–298. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.05.152.
48. Wang Y., Lin Z., Huang H. et al. AMPK is required for PM2.5-induced autophagy in human lung epithelial A549 cells. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (1): 58–72.
49. Liu T., Wu B., Wang Y. et al. Particulate matter 2.5 induces autophagy via inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin kinase signaling pathway in human bronchial epithelial cells. *Mol. Med. Report.* 2015; 12 (2): 1914–1922. DOI: 10.3892/mmr.2015.3577.
50. Longhin E., Holme J.A., Gutzkow K.B. et al. Cell cycle alterations induced by urban PM2.5 in bronchial epithelial cells: characterization of the process and possible mechanisms involved. *Part. Fibre Toxicol.* 2013; 10: 63. DOI: 10.1186/1743-8977-10-63.
51. Deng X., Zhang F., Wang L., et al. Airborne fine particulate matter induces multiple cell death pathways in human lung epithelial cells. *Apoptosis.* 2014; 19 (7): 1099–1112. DOI: 10.1007/s10495-014-0980-5.
52. Deng X., Feng N., Zheng M. et al. PM2.5 exposure-induced autophagy is mediated by lncRNA loc146880 which also promotes the migration and invasion of lung cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2017; 1861 (2): 112–125. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.11.009.
53. Li J., Li W.X., Bai C., Song Y. Particulate matter-induced epigenetic changes and lung cancer. *Clin. Respir. J.* 2017; 11 (5): 539–546. DOI: 10.1111/crj.12389.
54. Севергина Л.О., Бырса О.С., Кондратюк М.Р. Молекулярно-генетические основы развития и особенности диагностики мелкоклеточного рака легкого. *Пространство и время.* 2016; 3–4 (25–26): 284–290. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/molekulyarno-geneticheskie-osnovy-razvitiya-i-osobennosti-diagnostiki-melkokletochnogo-raka-lyogkogo> [Дата обращения: 01.03.18].
55. Mari-Alexandre J., Diaz-Lagares A., Villalba M. et al. Translating cancer epigenomics into the clinic: focus on lung cancer. *Transl. Res.* 2017; 189: 76–92. DOI: 10.1016/j.trsl.2017.05.008.
56. Bhargava A., Bunkar N., Aglawe A. et al. Epigenetic biomarkers for risk assessment of particulate matter associated lung cancer. *Curr. Drug Targets.* 2018; 19 (10): 1127–1147. DOI: 10.2174/1389450118666170911114342.

Поступила 19.11.18

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. [Malignancies in Russia, 2016 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A.Gertsena – filial FGBU «NMTs radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf [Accessed: March 1, 2018] (in Russian).
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017. Available at:

- <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf> [Accessed: March 01, 2018].
- Outdoor Air Pollution. Volume 109. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; World Health Organization; 2016. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/mono109.pdf> [Accessed: March 1, 2018].
 - Cohen A.J., Brauer M., Burnett R. et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017; 389 (10082): 1907–1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
 - Jantzen K., Møller P., Karottki D.G. et al. Exposure to ultrafine particles, intracellular production of reactive oxygen species in leukocytes and altered levels of endothelial progenitor cells. *Toxicology*. 2016; 359–360: 11–18. DOI: 10.1016/j.tox.2016.06.007.
 - Traboulsi H., Guerrina N., Iu M., Maysinger D. Inhaled pollutants: the molecular scene behind respiratory and systemic diseases associated with ultrafine particulate matter. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): 243. DOI: 10.3390/ijms18020243.
 - Weichenthal S., Bai L., Hatzopoulou M. et al. Long-term exposure to ambient ultrafine particles and respiratory disease incidence in Toronto, Canada: a cohort study. *Environ. Health*. 2017; 16 (1): 64. DOI: 10.1186/s12940-017-0276-7.
 - Gharibvand L., Shavlik D., Ghamsary M. et al. The association between ambient fine particulate air pollution and lung cancer incidence: results from the AHSMOG-2 study. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125 (3): 378–384. DOI: 10.1289/EHP124.
 - Huang F., Pan B., Wu J. et al. Relationship between exposure to PM_{2.5} and lung cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (26): 43322–43331. DOI: 10.18632/oncotarget.17313.
 - Sifaki-Pistolla D., Lionis C., Koinis F. et al. Lung cancer and annual mean exposure to outdoor air pollution in Crete, Greece. *Eur. J. Cancer Prev.* 2017; 26: S208–S214. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000407.
 - Fu J., Jiang D., Lin G. et al. An ecological analysis of PM_{2.5} concentrations and lung cancer mortality rates in China. *BMJ Open*. 2015; 5 (11): e009452. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009452.
 - Yin P., Brauer M., Cohen A. et al. Long-term fine particulate matter exposure and nonaccidental and cause-specific mortality in a large national cohort of Chinese men. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125 (11): 117002. DOI: 10.1289/EHP1673.
 - Kazantseva M.V. [Morbidity and mortality of malignancies in population of Krasnodar krai]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2014; 1 (143): 96–99 (in Russian).
 - Berezutskaya T.V., Kotova V.E., Ivanov V.P. et al. [An analysis of morbidity of lung carcinoma at Kursk region, 2007 – 2014]. *Auditorium*. 2015; 4 (08): 34–37. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-zabolevaemostirakom-legkogo-v-kurskoy-oblasti-s-2007-po-2014-g.pdf> [Accessed: March 1, 2018] (in Russian).
 - Davleturov N.Kh., Stepanov E.G., Zherebtsov A.S., Permina G.Ya. [Morbidity of malignant diseases as an indicator of medical and ecological safety of territories (evidence from Bashkortostan Republic)]. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2017; 2 (10): 53–64 (in Russian).
 - Tomczak A., Miller A.B., Weichenthal S.A. et al. Long-term exposure to fine particulate matter air pollution and the risk of lung cancer among participants of the Canadian National Breast Screening Study. *Int. J. Cancer*. 2016; 139 (9): 1958–1966. DOI: 10.1002/ijc.30255.
 - Raaschou-Nielsen O., Beelen R., Wang M. et al. Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer. *Environ. Int.* 2016; 87: 66–73. DOI: 10.1016/j.envint.2015.11.007.
 - Rakhmanin Yu.A., Levanchuk A.V. [Hygienic evaluation of atmospheric air in regions with different road traffic]. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95 (12): 1117–1121 (in Russian)
 - You S., Yao Z., Dai Y., Wang CH. A comparison of PM exposure related to emission hotspots in a hot and humid urban environment: concentrations, compositions, respiratory deposition, and potential health risks. *Sci. Total Environ.* 2017; 599–600: 464–473. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.04.217.
 - Li K., Liang T., Wang L. Risk assessment of atmospheric heavy metals exposure in Baotou, a typical industrial city in northern China. *Environ. Geochem. Health*. 2016; 38 (3): 843–853. DOI: 10.1007/s10653-015-9765-1.
 - Binkowski Ł.J., Rogoziński P., Błaszczak M. et al. Relationship between air pollution and metal levels in cancerous and non-cancerous lung tissues. *J. Environ. Sci. Health*. 2016; 51 (14): 1303–1308. DOI: 10.1080/10934529.2016.1215200.
 - Nawrot T.S., Martens D.S., Hara A. et al. Association of total cancer and lung cancer with environmental exposure to cadmium: the meta-analytical evidence. *Cancer Causes Control*. 2015; 26 (9): 1281–1288. DOI: 10.1007/s10552-015-0621-5.
 - IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 86. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; World Health Organization; 2006. Available at: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol86/mono86.pdf> [Accessed: March 1, 2018].
 - Black M.B., Dodd D.E., McMullen P.D. et al. Using gene expression profiling to evaluate cellular responses in mouse lungs exposed to V₂O₅ and a group of other mouse lung tumorigens and non-tumorigens. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2015; 73 (1): 339–347. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.07.017.
 - Manjanatha M.G., Shelton S.D., Haber L. et al. Evaluation of cII mutations in lung of male Big Blue mice exposed by inhalation to vanadium pentoxide for up to 8 weeks. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2015; 789–790: 46–52. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.06.014.
 - Li R., Zhou R., Zhang J. Function of PM_{2.5} in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases (Review). *Oncology Lett.* 2018; 15 (5): 7506–7514. DOI: 10.3892/ol.2018.8355.
 - Liu C., Guo H., Cheng X. et al. Exposure to airborne PM_{2.5} suppresses microRNA expression and deregulates target oncogenes that cause neoplastic transformation in NIH3T3 cells. *Oncotarget*. 2015; 6: 29428–29439. DOI: 10.18632/oncotarget.5005.
 - Liu X., Chen Z. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 207. DOI: 10.1186/s12967-017-1306-5.
 - Ekoue D.N., He C., Diamond A.M., Bonini M.G. Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 contribute to the rise and fall of mitochondrial reactive oxygen species which drive oncogenesis. *Biochim. Biophys. Acta. Bioenerg.* 2017; 1858 (8): 628–632. DOI: 10.1016/j.bbabi.2017.01.006.
 - Weichenthal S., Crouse D.L., Pinault L. et al. Oxidative burden of fine particulate air pollution and risk of cause-specific

- fic mortality in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *Environ. Res.* 2016; 146: 92–99. DOI: 10.1016/j.envres.2015.12.013.
31. Sancini G., Farina F., Battaglia C. et al. Health risk assessment for air pollutants: alterations in lung and cardiac gene expression in mice exposed to Milano winter fine particulate matter (PM_{2.5}). *PLoS One.* 2014; 9 (10): e109685. DOI: 10.1371/journal.pone.0109685.
 32. Zhou Z., Liu Y., Duan F. et al. Transcriptomic analyses of the biological effects of airborne PM_{2.5} exposure on human bronchial epithelial cells. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0138267. DOI: 10.1371/journal.pone.0138267.
 33. Wan R., Mo Y., Zhang Z. et al. Cobalt nanoparticles induce lung injury, DNA damage and mutations in mice. *Part. Fibre Toxicol.* 2017; 14 (1): 38. DOI: 10.1186/s12989-017-0219-z.
 34. Ding X., Wang M., Chu H. et al. Global gene expression profiling of human bronchial epithelial cells exposed to airborne fine particulate matter collected from Wuhan, China. *Toxicol. Lett.* 2014; 228 (1): 25–33. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.04.010.
 35. Toyooka S., Mitsudomi T., Soh J. et al. Molecular oncology of lung cancer. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. 59 (8): 527–537. DOI: 10.1007/s11748-010-0743-3.
 36. Zhou W., Tian D., He J. et al. Repeated PM_{2.5} exposure inhibits BEAS-2B cell P53 expression through ROS-Akt-DNMT3B pathway-mediated promoter hypermethylation. *Oncotarget.* 2016; 7 (15): 20691–20703. DOI: 10.18632/oncotarget.7842.
 37. Yang B., Chen D., Zhao H. et al. The effects for PM_{2.5} exposure on non-small-cell lung cancer induced motility and proliferation. *Springerplus.* 2016; 5 (1): 2059. DOI: 10.1186/s40064-016-3734-8.
 38. Ivanov S.D. [Iron as a carcinogenic ecotoxicant]. *Toksikologicheskij vestnik.* 2011; 107 (2): 34–41 (in Russian).
 39. Vartanyan A.A. [Iron metabolism, ferroptosis and cancer]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal.* 2017; 16 (3): 14–20. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20 (in Russian).
 40. Scanlon S.E., Scanlon C.D., Hegan D.C. et al. Nickel induces transcriptional down-regulation of DNA repair pathways in tumorigenic and non-tumorigenic lung cells. *Carcinogenesis.* 2017; 38 (6): 627–637. DOI: 10.1093/carcin/bgx038.
 41. Sas-Nowosielska H., Pawlas N. Heavy metals in the cell nucleus — role in pathogenesis. *Acta Biochim. Pol.* 2015; 62 (1): 7–13. DOI: 10.18388/abp.2014_834.
 42. Pandeh M., Fathi S., Zare Sakhvidi M.J. et al. Oxidative stress and early DNA damage in workers exposed to iron-rich metal fumes. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2017; 24 (10): 9645–9650. DOI: 10.1007/s11356-017-8657-6.
 43. Shi Y.X., Wang Y., Li X. et al. Genome-wide DNA methylation profiling reveals novel epigenetic signatures in squamous cell lung cancer. *BMC Genomics.* 2017; 18 (1): 901. DOI: 10.1186/s12864-017-4223-3.
 44. Wei H., Liang F., Cheng W. et al. The mechanisms for lung cancer risk of PM_{2.5}: Induction of epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell properties in human non-small cell lung cancer cells. *Environ. Toxicol.* 2017; 32 (11): 2341–2351. DOI: 10.1002/tox.22437.
 45. Miyazono K., Ehata S., Koinuma D. Tumor-promoting functions of transforming growth factor- β in progression of cancer. *Ups. J. Med. Sci.* 2012; 117 (2): 143–152. DOI: 10.3109/03009734.2011.638729.
 46. Shevchenko V.E., Bryukhovetskiy I.S., Nikiforova Z.N. et al. [A role of transforming growth factor beta-1 for oncogenesis of human lung adenocarcinoma]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii.* 2017; 4 (3): 67–74 (in Russian).
 47. Yang D., Ma M., Zhou W. et al. Inhibition of miR-32 activity promoted EMT induced by PM_{2.5} exposure through the modulation of the Smad1-mediated signaling pathways in lung cancer cells. *Chemosphere.* 2017; 184: 289–298. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.05.152.
 48. Wang Y., Lin Z., Huang H. et al. AMPK is required for PM_{2.5}-induced autophagy in human lung epithelial A549 cells. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (1): 58–72.
 49. Liu T., Wu B., Wang Y. et al. Particulate matter 2.5 induces autophagy via inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin kinase signaling pathway in human bronchial epithelial cells. *Mol. Med. Report.* 2015; 12 (2): 1914–1922. DOI: 10.3892/mmr.2015.3577.
 50. Longhin E., Holme J.A., Gutzkow K.B. et al. Cell cycle alterations induced by urban PM_{2.5} in bronchial epithelial cells: characterization of the process and possible mechanisms involved. *Part. Fibre Toxicol.* 2013; 10: 63. DOI: 10.1186/1743-8977-10-63.
 51. Deng X., Zhang F., Wang L., et al. Airborne fine particulate matter induces multiple cell death pathways in human lung epithelial cells. *Apoptosis.* 2014; 19 (7): 1099–1112. DOI: 10.1007/s10495-014-0980-5.
 52. Deng X., Feng N., Zheng M. et al. PM_{2.5} exposure-induced autophagy is mediated by lncRNA loc146880 which also promotes the migration and invasion of lung cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2017; 1861 (2): 112–125. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.11.009.
 53. Li J., Li W.X., Bai C., Song Y. Particulate matter-induced epigenetic changes and lung cancer. *Clin. Respir. J.* 2017; 11 (5): 539–546. DOI: 10.1111/crj.12389.
 54. Severgina L.O., Byrsa O.S., Kondratyuk M.R. [Molecular basis and diagnostic features of small-cell lung cancer]. *Prostranstvo i vremya.* 2016; 3–4 (25–26): 284–290. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/molekulyarnogeneticheskie-osnovy-razvitiya-i-osobennosti-diagnostiki-melkokletochnogo-raka-lyogkogo> [Accessed: March 1, 2018] (in Russian).
 55. Mari-Alexandre J., Diaz-Lagares A., Villalba M. et al. Translating cancer epigenomics into the clinic: focus on lung cancer. *Transl. Res.* 2017; 189: 76–92. DOI: 10.1016/j.trsl.2017.05.008.
 56. Bhargava A., Bunkar N., Aglawe A. et al. Epigenetic biomarkers for risk assessment of particulate matter associated lung cancer. *Curr. Drug Targets.* 2018; 19 (10): 1127–1147. DOI: 10.2174/1389450118666170911114342.

Received November 19, 2018