

Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэрополлютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты

С.К.Соодаева¹, Л.Ю.Никитина², И.А.Климанов¹

1 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – БУВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»: 628007, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

Резюме

По результатам эпидемиологических исследований последних десятилетий установлен значительный негативный эффект аэрополлютантов на рост респираторной заболеваемости и смертности. Эффекты воздействия взвешенных частиц связаны с воспалением дыхательных путей, развивающимся в ответ на инициацию оксидативного стресса. В исследованиях цитотоксического влияния взвешенных частиц на респираторный эпителий продемонстрированы индукция апоптоза в условиях оксидативного стресса, снижение трансмембранного потенциала митохондрий, активация каспаз, фрагментация ДНК. Пролонгированная экспозиция взвешенных частиц ассоциирована с инициацией канцерогенеза, развитием бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Определяющим условием поддержания жизнеспособности респираторной системы в условиях экспозиции аэрополлютантов является достаточный объем антиоксидантных резервов. В настоящее время востребован потенциал N-ацетилцистеина (НАС) – препарата, обладающего как прямой, так и непрямой антиоксидантной активностью. Показан блокирующий эффект препарата на апоптоз в культуре клеток, выявлена способность предотвращать воспаление дыхательных путей при инстилляцией в трахеобронхиальное дерево до экспозиции концентрированного аэрозоля взвешенных частиц и повышение реактивности дыхательных путей в ответ на ингаляцию продуктов сгорания дизельного топлива. В случае предсезонной терапии НАС снижается проявление оксидативного стресса у пациентов с поллинозом и БА. Применение НАС при ХОБЛ у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции способствует модулированию нитрозивного стресса. Таким образом, применение НАС с целью коррекции неблагоприятного воздействия аэрополлютантов окружающей среды на респираторную систему является перспективным направлением.

Ключевые слова: аэрополлютанты, оксидативный стресс, антиоксидантная терапия, N-ацетилцистеин.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-736-742

Mechanisms of antioxidative stress caused by environmental air pollution: possibility of antioxidant defense

S.K.Soodaeva¹, L.Yu.Nikitina², I.A.Klimanov¹

1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;

2 – Khanty Mansiysk – Yugra State Medical Academy: 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, Tyumen region, Khanty-Mansiysk autonomous district, 628011, Russia

Summary

A review of recent epidemiological surveys of effect of air pollution on respiratory morbidity and mortality is shown in the article. Weighted particles initiate oxidative stress in the respiratory tract followed by chronic inflammation. Cytotoxic effects of weighted particles include apoptosis, reducing transmembrane mitochondrial potential, caspase activation and fragmentation of DNA. These mechanisms underlie carcinogenesis, development of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. In this situation, sufficient antioxidant capacity is crucial to support respiratory system functioning. N-acetylcysteine (NAC) has both direct and indirect antioxidant activity. This drug could inhibit apoptosis in cell culture, prevent inflammation in the airway caused by weighted particles aerosol exposure and inhibit bronchial hyperreactivity caused by inhalation of diesel fuel combustion products. Own results has also demonstrated. Pre-seasonal therapy with oral NAC 200 mg daily for 30 days significantly decreased total NO metabolite concentration in exhaled air condensate in patients with hay fever with or without asthma compared to healthy volunteers. Therefore, therapy with NAC could be considered as a promising approach to diminish an adverse effect of air pollutants on the respiratory system and to inhibit oxidative stress in allergic patient.

Key words: air pollutants, oxidative stress, antioxidant therapy, N-acetylcysteine.

Результаты эпидемиологических исследований последних десятилетий свидетельствуют о значительном негативном эффекте аэрополлютантов на рост респираторной заболеваемости и смертности [1, 2]. При этом большая часть токсических веществ, содержащихся в воздухе, имеет антропогенные источники: транспорт, промышленная и сельскохозяйственная активность. Значимый сезонный вклад в загрязнение воздуха и рост заболеваемости также вносят чрезвычайные ситуации, связанные с крупномасштабными лесными и степными пожарами.

Из почти 200 известных аэрополлютантов, относящихся в основном к взвешенным частицам и газам, определяющим является содержание соединений в атмосфере (см. таблицу).

Основными аэрополлютантами городской атмосферы являются взвешенные частицы, представляющие собой вариабельную композицию органических и неорганических соединений с углеродным ядром. Наибольшим вредоносным потенциалом обладают мелкодисперсные частицы – PM₁₀, PM_{2.5}. Попадая в легкие с вдыхаемым воздухом, они способны depo-

Таблица
Предельно допустимые концентрации загрязняющих
веществ в Российской Федерации
Table
Threshold limit values of air pollutants
in Russian Federation

Вещество	Класс опасности	ПДК _{мр} , мг / м ³	ПДК _{сс} , мг / м ³
Оксид углерода	IV	5	3
Диоксид азота	II	0,2	0,04
NO	III	0,4	0,06
Метан	–	50	–
Диоксид серы	III	0,5	0,05
Аммиак	IV	0,2	0,04
Сероводород	II	0,008	–
Озон	I	0,16	0,03
Формальдегид	II	0,05	0,01
Фенол	II	0,01	0,006
Бензол	II	0,3	0,1
Толуол	III	0,6	–
Параксиллол	III	0,3	–
Стирол	II	0,04	0,002
Этилбензол	III	0,02	–
Нафталин	IV	0,007	–
PM ₁₀	–	0,3	0,06
PM _{2,5}	–	0,16	0,035

Примечание: ПДК – предельно допустимая концентрация загрязняющего вещества в атмосферном воздухе, не оказывающая в течение всей жизни прямого или косвенного неблагоприятного действия на настоящее или будущее поколение, не снижающая работоспособности человека, не ухудшающая его самочувствия и санитарно-бытовых условий жизни; ПДК_{мр} – предельно допустимая максимальная разовая концентрация химического вещества в воздухе населенных мест, мг / м³; ПДК_{сс} – предельно допустимая среднесуточная концентрация химического вещества в воздухе населенных мест, мг / м³.

Notes. TLV is a threshold limit concentration of a pollutant in the atmospheric air; this concentration is believed not to affect, neither directly nor indirectly, current or future population, human performance and health, hygienic and social conditions. MSC (mg / m³) is a maximal single airborne concentration of chemical in a settlement. TADC (mg / m³) is a threshold average daily airborne concentration of chemical in a settlement.

нироваться в бронхах малого диаметра и альвеолярных пространствах. Краткосрочные эффекты воздействия взвешенных частиц связаны с воспалением дыхательных путей, развивающимся в ответ на инициацию оксидативного стресса и перекисного окисления липидов. Провоспалительные и токсические свойства взвешенных частиц были успешно воспроизведены на модели лабораторных животных и культурах клеток [3]. По результатам экспериментов *in vitro* предполагается несколько возможных механизмов воздействия, включая прямое воздействие на внутриклеточные источники активных форм кислорода (АФК): эффекты, опосредованные высвобождением провоспалительных медиаторов стимулированными макрофагами (рис. 1), нейрональная стимуляция в ответ на депонирование частиц в легких [4].

Индукцированный аэрополлютантами оксидативный стресс и повреждение респираторного тракта происходит с участием металлов переменной валент-

ности, следовые количества которых входят в состав взвешенных частиц [5, 6]. По результатам исследования на лабораторных животных продемонстрировано, что воспаление в ответ на инстилляцию в дыхательные пути взвешенных частиц пропорционально содержанию растворенных ионизированных металлов [7].

Пролонгированная экспозиция взвешенных частиц ассоциирована с инициацией канцерогенеза. Персистирующее воздействие аэрополлютантов на поверхность дыхательных путей приводит к утолщению бронхиальной стенки, ее структурной перестройке с гипертрофией бокаловидных клеток, гладких миоцитов и субэпителиальному фиброзу, что было показано на модели БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [8]. При фокальной десквамации с нарушением целостности эпителиального слоя бронхов вследствие прямого действия взвешенных частиц активируются процессы репарации эпителия. Однако неконтролируемая усиленная пролиферация и дифференцировка клеток-предшественников в последующем становится основной причиной легочного онкогенеза [9].

Модуляция апоптоза клеток под действием аэрополлютантов является важным этапом в иницировании и прогрессии опухолевого процесса. Активация программируемой гибели эпителиальных клеток происходит посредством как прямого, так и непрямого воздействия на митохондрии (рис. 2). В исследованиях цитотоксического влияния взвешенных частиц на респираторный эпителий продемонстрированы индукция апоптоза в условиях оксидативного стресса [10], снижение трансмембранного потенциала митохондрий, активация каспаз [11], фрагментация ДНК [12, 13]. Митохондриально-опосредованный апоптоз нормальной культуры клеток респираторного эпителия под действием взвешенных частиц характеризовался значимым снижением активности митохондриальной дегидрогеназы и цитопротективным эффектом митохондриального ингибитора ротенона [14]. Высвобождение цитохрома С, активация каспазы-9 и -3 также наблюдались после

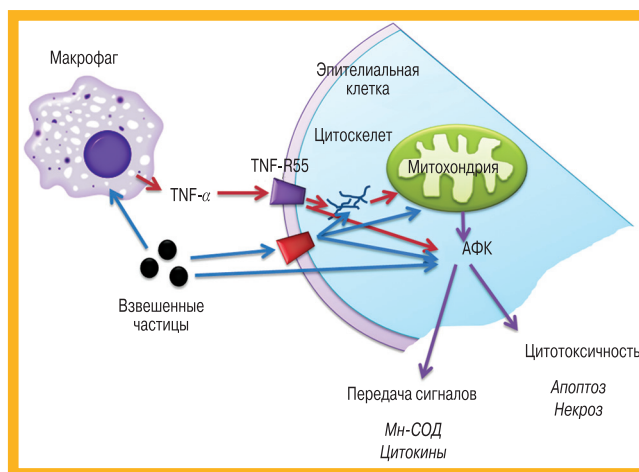


Рис. 1. Направления прооксидантного потенциала аэрополлютантов
Примечание: TNF-α – фактор некроза опухоли-α; Mn-SOD – митохондриальная супероксиддисмутаза (2-й тип).

Figure 1. Prooxidant potential of air pollutants

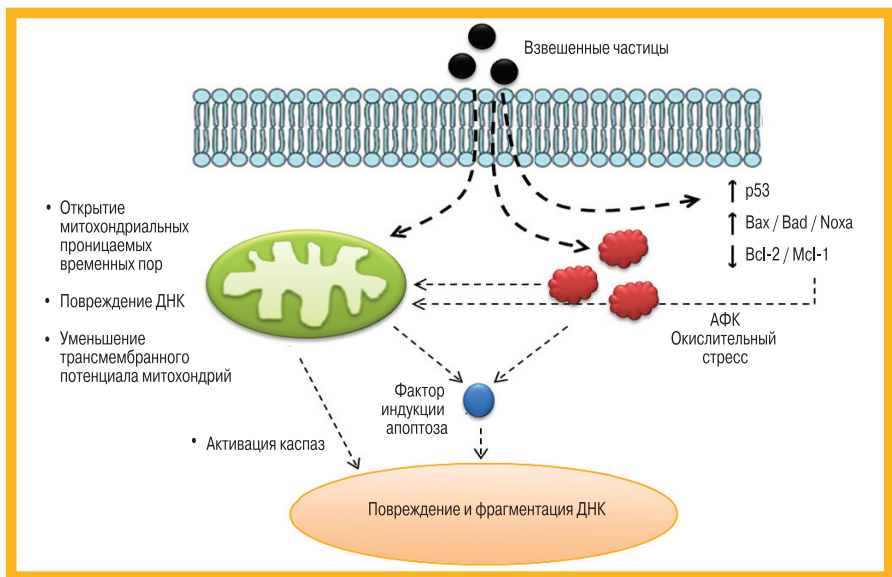


Рис. 2. АФК-зависимый и независимый апоптоз, индуцированный аэрополлютантами
Примечание: Bax, Bad, Noxa – семейство проапоптотических белков; Bcl-2, Mcl-1 – антиапоптотические факторы.
Figure 2. ROS-dependent and ROS-independent apoptosis induced by air pollutants
Notes. Bax, Bad, Noxa are proapoptotic protein family; Bcl-2, Mcl-1 are antiapoptotic factors.

воздействия городских и промышленных взвешенных частиц $PM_{2,5}$, что коррелировало с индукцией оксидативного стресса, определяемого по интенсивности образования 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (рис. 2) [15].

Таким образом, определяющим условием поддержания жизнеспособности клетки респираторного эпителия в условиях экспозиции аэрополлютантов является достаточный объем антиоксидантных резервов [16].

В настоящее время востребован потенциал N-ацетилцистеина (NAC) – препарата, обладающего как прямой, так и непрямой антиоксидантной активностью.

Уникальный потенциал и ключевые свойства молекулы NAC, ставшие основой нового направления

лечения заболеваний органов дыхания, были открыты Витторио Феррари и Альберто Замбоном в 1960-х годах. Замечено, что NAC – химическое вещество, близкое по строению к цистеину, обладает способностью к деполимеризации протеогликанов, входящих в состав секрета бронхов и эпителиоцитов околоносовых пазух, с разрывом дисульфидных связей [17]. Это свойство NAC успешно применяется в респираторной медицине.

При пероральном приеме препарат быстро абсорбируется и метаболизируется в печени до фармакологически активного L-цистеина – прямого предшественника синтеза внутриклеточного глутатиона (рис. 3), а также диацетилцистеина, цистина и различных смешанных дисульфидов [18, 19]. Связывание NAC с белками плазмы крови составляет око-

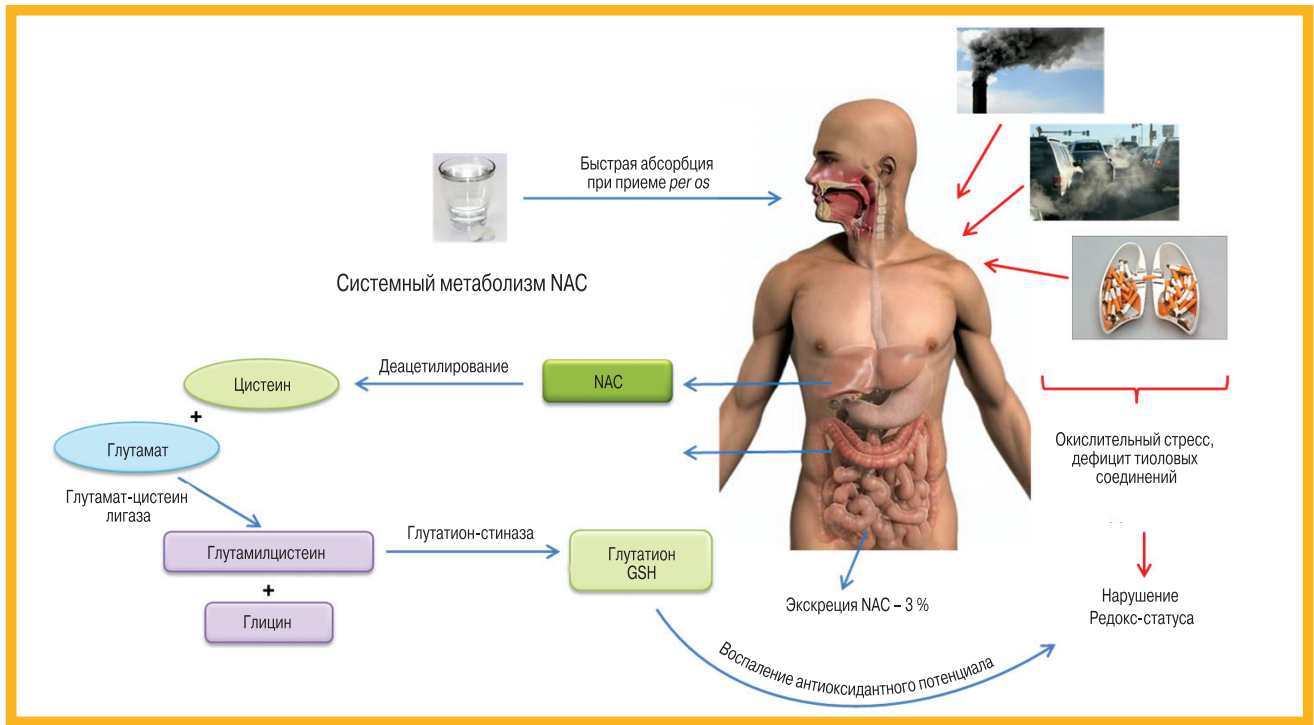


Рис. 3. Метаболизм и антиоксидантное действие NAC
Figure 3. Metabolism and antioxidant activity of N-acetylcysteine



Рис. 4. Механизмы действия NAC в респираторном тракте [25]
Figure 4. Mechanisms of action of N-acetylcysteine in respiratory tract [25]

ло 50 %. NAC выводится с мочой почти исключительно в виде неактивных метаболитов (неорганических сульфатов, диацетицистеина). При нарушении функции печени увеличивается концентрация активного метаболита, поскольку скорость выведения NAC в основном определяется печеночной биотрансформацией [20].

Помимо основного муколитического эффекта, NAC обладает также выраженной антиоксидантной, антиоксической и иммуномодулирующей активностью [17–21]. Эти свойства обеспечивают высокую эффективность NAC в отношении воспалительного процесса бронхолегочной системы за счет воздействия на различные звенья его патогенеза [22, 23]. Антиоксидантные свойства молекулы NAC реализуются при участии прямых и непрямых механизмов (рис. 4):

- во внеклеточном пространстве способствует увеличению содержания цистеина, который транспортируется в клетку в 10 раз быстрее цистина и вовлекается в процесс биосинтеза глутатиона [24];
- играет роль непрямого антиоксиданта посредством стимуляции глутатион-S-трансферазы, активации биосинтеза глутатиона, необходимого для детоксикации пероксидов с участием глутатион-пероксидазы [18, 24];
- оказывает прямое действие на АФК, нейтрализуя гипохлорит-анион (HOCl) и снижая концентра-

цию гидроксильного радикала (HO•) и пероксида водорода (H₂O₂) [24].

В соответствии с преобладающей ролью глутатиона в качестве основного эндогенного антиоксиданта, противостоящего агрессивным окислительным процессам и гибели клеток в ответ на экспозицию аэрополлютантов, назначение NAC эффективно предотвращает воспаление и апоптоз. Так, в исследовании *A. Tanel* и *D.A. Averill-Bates* продемонстрирован блокирующий эффект препарата на апоптоз в культуре клеток китайского хомяка, индуцированный распространенным промышленным поллютантом акролеином [26]. NAC способствовал повышению внутриклеточного содержания глутатиона на 30 %, предотвращая развитие акролеин-индуцированной цитотоксичности (снижения пролиферативного потенциала) и программируемой гибели клеток. Основой данных эффектов препарата послужило подавление транслокации проапоптотического фактора *Bad* из цитозоля в митохондрии и обратного переноса антиапоптотического Bcl-2 по результатам анализа Вестерн-блот [26]. При воздействии NAC также блокируется деполяризация мембранного потенциала митохондрий, активация каспазного пути индукции апоптоза, что было подтверждено морфологически снижением конденсации ядерного хроматина при флуоресцентной микроскопии [26].

В исследовании *C. Ramos Rhoden et al.* [27] на модели крыс изучена способность NAC в дозе 50 мг / кг предотвращать воспаление дыхательных путей посредством инстилляций в трахеобронхиальное дерево за 1 ч до краткосрочной экспозиции концентрированного аэрозоля взвешенных частиц. Через 24 ч после краткосрочного контакта с аэрозолем отмечена инициация оксидативного стресса, определяемая по аккумуляции продуктов перекисного окисления липидов, окисленных белков, что сопровождалось увеличением количества полиморфно-ядерных лейкоцитов в бронхоальвеолярном лаваже и отеком слизистой бронхов [27]. Напротив, у животных, которым был предварительно введен NAC, не выявлено изменений клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа и гистологических изменений [27].

Одной из основных фракций взвешенных частиц, загрязняющих воздух в городской среде, являются побочные продукты сгорания дизельного топлива, состоящие из сажи, полициклических ароматических углеводородов, хинонов и металлов с переходной валентностью, обладающих оксидативной и провоспалительной активностью. Целью исследования *A. Banerjee et al.* было определение защитных свойств NAC в дозе 250 мг / кг массы тела в отношении оксидативного стресса, вызванного повреждением легких у мышей, подвергшихся воздействию продуктов сгорания дизельного топлива (15 мг / м³) в течение 9 дней [28]. Эвтаназия животных выполнялась через 24 ч после последней экспозиции. В группе мышей, получавших NAC, установлено значительное снижение числа макрофагов и количества слизистых пробок в легких по сравнению с животными группы

платцебо. Кроме того, мыши, получавшие НАС, также испытывали достоверно более низкий оксидативный стресс, определяемый по уровню глутатиона и малонового диальдегида, активности каталазы [28]. Полученные данные подтверждают защитные свойства НАС в отношении повреждения и воспаления респираторного тракта, индуцированного продуктами сгорания дизельного топлива.

Вдыхание выхлопных газов дизельных двигателей в умеренных концентрациях вызывает увеличение реактивности бронхов у пациентов с БА, а также повышение сопротивления дыхательных путей у здоровых лиц. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании *C. Carlsten et al.* определялось влияние НАС на гиперреактивность дыхательных путей, индуцированную экспозицией продуктов сгорания дизельного топлива, у некурящих здоровых добровольцев [29]. Участники ($n = 26$) принимали НАС (600 мг) или капсулы платцебо 3 раза в день в течение 6 дней. На 6-й день лечебного периода они подвергались 2-часовой экспозиции чистого отфильтрованного воздуха или воздуха, содержащего взвешенные частицы $PM_{2.5}$ в концентрации 300 мкг / м³. Применение НАС сопровождалось уменьшением базальной бронхиальной гиперреактивности на 20 % ($p = 0,001$). У лиц с исходной бронхиальной гиперреактивностью отмечено ее повышение на 42 % после экспозиции аэрополлютантов по сравнению с показателем при вдыхании чистого воздуха ($p = 0,03$), это повышение нивелировалось при использовании НАС (аэрополлютанты + НАС vs фильтрованный воздух + платцебо; $p = 0,85$) [29]. Установлено, что антиоксидант НАС предотвращает повышение реактивности дыхательных путей, связанной с ингаляцией продуктов сгорания дизельного топлива и уменьшает потребность в бронхолитической терапии у пациентов с исходной гиперчувствительностью бронхов [29].

В проведенных нами исследованиях изучалось влияние предсезонной терапии НАС у пациентов с поллинозом и БА до и после экспозиции сезонных аллергенов на метаболизм оксида азота (NO). Оценивалась суммарная концентрация стабильных метаболитов NO – нитратов и нитритов ($S NO_3^- / NO_2^-$) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Обследуемым выполнены спирометрия, бронхолитационный или бронхопровокационный тесты, кожные скарификационные аллергопробы, измерение $S NO_3^- / NO_2^-$ в КВВ. Были обследованы некурящие пациенты ($n = 142$): с поллинозом ($n = 38$); БА в сочетании с поллинозом без антиоксидантной терапии ($n = 36$); БА в сочетании с поллинозом на фоне предсезонной (январь-февраль) терапии НАС (200 мг в сутки в течение 30 дней) ($n = 35$). Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы ($n = 33$). У пациентов с БА использовались β_2 -агонисты по необходимости. Исследование метаболитов NO в КВВ проводилось до и после экспозиции аллергенов (январь-февраль и апрель-май соответственно). Исходно $S NO_3^- / NO_2^-$ не различалась в группах контроля и пациентов с поллинозом, но

была достоверно выше в группе БА в сочетании с поллинозом, чем в контрольной. Не обнаружено достоверных изменений $S NO_3^- / NO_2^-$ в контрольной группе после контакта с аллергенами. В группах пациентов с поллинозом и БА в сочетании с поллинозом без антиоксидантной терапии после экспозиции аллергенов наблюдалось достоверное увеличение $S NO_3^- / NO_2^-$ ($p = 0,02$; $p = 0,004$ соответственно). У больных БА в сочетании с поллинозом на фоне предсезонной терапии НАС не обнаружено существенных изменений $S NO_3^- / NO_2^-$ в сезон экспозиции аллергенов (поллиноз). Таким образом, предсезонная (до сезона поллиноза) терапия НАС снижает проявления оксидативного стресса при БА в сочетании с поллинозом.

Нами также проведено исследование метаболизма NO путем оценки динамики $S NO_3^- / NO_2^-$ и 3-нитротирозина в КВВ у пациентов с ХОБЛ – ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС – на фоне антиоксидантной терапии НАС (Флуимуцил). В исследовании приняли участие мужчины с ХОБЛ – ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС ($n = 106$; возраст – 44–60 лет). У всех пациентов собран КВВ и определен $S NO_3^- / NO_2^-$ и концентрация 3-нитротирозина до и после антиоксидантной терапии НАС в дозе 600 мг в сутки в течение 2 мес. в дополнение к традиционной терапии.

Суммарная концентрация метаболитов NO в КВВ до курса антиоксидантной терапии была повышенной и составила $8,7 \pm 3,9$ мкМ. После применения НАС зарегистрировано снижение исследуемого показателя в среднем в 1,5 раза. В то же время не обнаружено изменений показателей содержания 3-нитротирозина в КВВ до и после курса антиоксидантной терапии в течение 2 мес. Таким образом, суммарная концентрация стабильных метаболитов NO в КВВ может служить маркером эффективности действия антиоксидантной терапии, применяемой в качестве дополнения к традиционной терапии пациентов с ХОБЛ – ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, а НАС способствует коррекции нарушений метаболизма NO.

Заключение

Таким образом, применение НАС с целью коррекции неблагоприятного воздействия аэрополлютантов окружающей среды на респираторную систему является перспективным направлением современного здравоохранения. Обширная доказательная база по комплексному влиянию препарата на патогенное действие аэрополлютантов в легких – нейтрализация оксидативного стресса, предотвращение повреждения эпителиоцитов, воспаления, нарушения регуляции программируемой гибели клеток – свидетельствует о необходимости использования НАС в клинической практике с целью профилактики и коррекции респираторных расстройств, индуцированных воздействием аэрополлютантов, на донологическом уровне.

Литература

1. Pope C.A., Burnett R.T., Thun M.J. et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002; 287 (9): 1132–1141.
2. Lewtas J. Air pollution combustion emissions: characterization of causative agents and mechanisms associated with cancer, reproductive, and cardiovascular effects. *Mutation Research*. 2007; 636 (1–3): 95–133.
3. Nel A.E., Diaz-Sanchez D., Li N. The role of particulate pollutants in pulmonary inflammation and asthma: evidence for the involvement of organic chemicals and oxidative stress. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2001; 7: 20–26.
4. Gonzalez-Flecha B. Oxidant mechanisms in response to ambient air particles. *Mol. Aspects Med*. 2004; 25: 169–182.
5. Hetland R.B., Refsnes M., Myran T. et al. 2000. Mineral and/or metal content as critical determinants of particle-induced release of IL-6 and IL-8 from A549 cells. *J. Toxicol. Environ. Health*. 2000; 60: 47–65.
6. Jimenez L.A., Thompson J., Brown D.A. et al. Activation of NF- κ B by PM(10) occurs via an iron-mediated mechanism in the absence of I κ B degradation. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2000; 166: 101–110.
7. Pritchard R.J., Ghio A.J., Lehmann J.R. Oxidants generation and lung injury after particulate air pollutant exposure increases with the concentrations of associated metals. *Inhal. Toxicol*. 1996; 8: 457–477.
8. Andreau K., Leroux M., Bouharrou A. Health and cellular impacts of air pollutants: from cytoprotection to cytotoxicity. *Biochem. Res. Int*. 2012; e493894.
9. Sullivan J.P., Minna J.D., Shay J.W. Evidence for self-renewing lung cancer stem cells and their implications in tumor initiation, progression, and targeted therapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2010; 29 (1): 61–72.
10. Gualtieri M., Mantecca P., Cetta F., Camatini M. Organic compounds in tire particle induce reactive oxygen species and heat-shock proteins in the human alveolar cell line A549. *Environ. Intern*. 2008; 34 (4): 437–442.
11. Farina F., Sancini G., Mantecca P. et al. The acute toxic effects of particulate matter in mouse lung are related to size and season of collection. *Toxicol. Lett*. 2011; 202 (3): 209–217.
12. Choi J.H., Kim J.S., Kim Y.C. et al. Comparative study of PM2.5- and PM10-induced oxidative stress in rat lung epithelial cells. *J. Vet. Sci*. 2004; 5 (1): 11–18.
13. Zhang J., Ghio A. J., Chang W. et al. Bim mediates mitochondria-regulated particulate matter-induced apoptosis in alveolar epithelial cells. *FEBS Lett*. 2007; 581 (22): 4148–4152.
14. Garcon G., Dagher Z., Zerimech F. et al. Dunkerque City air pollution particulate matter-induced cytotoxicity, oxidative stress and inflammation in human epithelial lung cells (L132) in culture. *Toxicology in Vitro*. 2006; 20 (4): 519–528.
15. Dagher Z., Garcon G., Billet S. et al. Role of nuclear factor- κ B activation in the adverse effects induced by air pollution particulate matter (PM2.5) in human epithelial lung cells (L132) in culture. *J. Appl. Toxicol*. 2007; 27 (3): 284–290.
16. Kelly F.J., Mudway I.S., Donaldson E.K. et al. Particle-mediated extracellular oxidative stress in the lung. *Part. Toxicol. CRC Press*. 2007; 89–117.
17. Sheffner A. The mucolytic action of acetylcysteine. *Tuberculos. Thorac. Dis*. 1966; 23: 31–33.
18. Borgstrom L., Kagedal B., Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1986; 31: 217–222.
19. Sjodin K., Nilsson E., Hallberg A., Tunek A. Metabolism of N-acetyl-L-cysteine: some structural requirements for the deacetylation and consequences for the oral bioavailability. *Biochem. Pharmacol*. 1989; 38: 3981–3985.
20. Григорьева Н.Ю., Бердникова Н.Г., Цыганко Д.В., Демидова Г.В. Особенности применения ацетилцистеина в клинической практике. *Русский медицинский журнал*. 2008; 16 (2): 78–82.
21. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2009; 1: 34–38.
22. Ушкалова Е.А. Ацетилцистеин в клинической практике: настоящее и перспективы. *Фарматека*. 2007; 17: 30–36.
23. Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. Ацетилцистеин в педиатрической практике. *Русский медицинский журнал*. 2013; 25: 1233–1236.
24. Moldéus P., Cotgreave I.A. N-acetylcysteine. *Methods Enzymol*. 1994; 234: 482–492.
25. Santus P., Corsico A., Solidoro P. et al. Oxidative stress and respiratory system: Pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD*. 2014, 11 (6): 705–717.
26. Tanel A., Averill-Bates D.A. Inhibition of acrolein-induced apoptosis by the antioxidant n-acetylcysteine. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2007; 321 (1): 73–83.
27. Ramos Rhoden C., Lawrence J., Godleski J.J., et al. N-acetylcysteine prevents lung inflammation after short-term inhalation exposure to concentrated ambient particles. *Toxicol. Sci*. 2004; 79: 296–303.
28. Banerjee A., Trueblood M.B., Zhang X., et al. N-acetylcysteineamide (NACA) prevents inflammation and oxidative stress in animals exposed to diesel engine exhaust. *Toxicol. Lett*. 2009; 187 (3): 187–193.
29. Carlsten C., MacNutt M.J., Zhang Z. et al. Anti-oxidant N-acetylcysteine diminishes diesel exhaust-induced increased airway responsiveness in person with airway hyper-reactivity. *Toxicol. Sci*. 2014; 139 (2): 479–487.

Поступила 27.10.15
УДК 616.24-092.19-02

References

1. Pope C.A., Burnett R.T., Thun M.J. et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002; 287 (9): 1132–1141.
2. Lewtas J. Air pollution combustion emissions: characterization of causative agents and mechanisms associated with cancer, reproductive, and cardiovascular effects. *Mutation Research*. 2007; 636 (1–3): 95–133.
3. Nel A.E., Diaz-Sanchez D., Li N. The role of particulate pollutants in pulmonary inflammation and asthma: evidence for the involvement of organic chemicals and oxidative stress. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2001; 7: 20–26.
4. Gonzalez-Flecha B. Oxidant mechanisms in response to ambient air particles. *Mol. Aspects Med*. 2004; 25: 169–182.
5. Hetland R.B., Refsnes M., Myran T. et al. 2000. Mineral and/or metal content as critical determinants of particle-induced release of IL-6 and IL-8 from A549 cells. *J. Toxicol. Environ. Health*. 2000; 60: 47–65.
6. Jimenez L.A., Thompson J., Brown D.A. et al. Activation of NF- κ B by PM(10) occurs via an iron-mediated mechanism in the absence of I κ B degradation. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2000; 166: 101–110.

7. Pritchard R.J., Ghio A.J., Lehmann J.R. Oxidants generation and lung injury after particulate air pollutant exposure increases with the concentrations of associated metals. *Inhal. Toxicol.* 1996; 8: 457–477.
8. Andreau K., Leroux M., Bouharrou A. Health and cellular impacts of air pollutants: from cytoprotection to cytotoxicity. *Biochem. Res. Int.* 2012; e493894.
9. Sullivan J.P., Minna J.D., Shay J.W. Evidence for self-renewing lung cancer stem cells and their implications in tumor initiation, progression, and targeted therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2010; 29 (1): 61–72.
10. Gualtieri M., Mantecca P., Cetta F., Camatini M. Organic compounds in tire particle induce reactive oxygen species and heat-shock proteins in the human alveolar cell line A549. *Environ. Intern.* 2008; 34 (4): 437–442.
11. Farina F., Sancini G., Mantecca P. et al. The acute toxic effects of particulate matter in mouse lung are related to size and season of collection. *Toxicol. Lett.* 2011; 202 (3): 209–217.
12. Choi J.H., Kim J.S., Kim Y.C. et al. Comparative study of PM_{2.5}–and PM₁₀–induced oxidative stress in rat lung epithelial cells. *J. Vet. Sci.* 2004; 5 (1): 11–18.
13. Zhang J., Ghio A. J., Chang W. et al. Bim mediates mitochondria-regulated particulate matter-induced apoptosis in alveolar epithelial cells. *FEBS Lett.* 2007; 581 (22): 4148–4152.
14. Garcon G., Dagher Z., Zerimech F. et al. Dunkerque City air pollution particulate matter-induced cytotoxicity, oxidative stress and inflammation in human epithelial lung cells (L132) in culture. *Toxicology in Vitro.* 2006; 20 (4): 519–528.
15. Dagher Z., Garcon G., Billet S. et al. Role of nuclear factor kappa B activation in the adverse effects induced by air pollution particulate matter (PM_{2.5}) in human epithelial lung cells (L132) in culture. *J. Appl. Toxicol.* 2007; 27 (3): 284–290.
16. Kelly F.J., Mudway I.S., Donaldson E.K. et al. Particle-mediated extracellular oxidative stress in the lung. *Part. Toxicol.* CRC Press. 2007; 89–117.
17. Sheffner A. The mucolytic action of acetylcysteine. *Tuberculos. Thorac. Dis.* 1966; 23: 31–33.
18. Borgstrom L., Kagedal B., Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 31: 217–222.
19. Sjodin K., Nilsson E., Hallberg A., Tunek A. Metabolism of N-acetyl-L-cysteine: some structural requirements for the deacetylation and consequences for the oral bioavailability. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38: 3981–3985.
20. Grigor'eva N.Yu., Berdnikova N.G., Tsyganko D.V., Demidova G.V. Use of N-acetylcysteine in clinical practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2008; 16 (2): 78–82 (in Russian).
21. Soodaeva S.K., Klimanov I.A. Oxidative disorders in respiratory disease and current approach to antioxidant therapy. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2009; 1: 34–38 (in Russian).
22. Ushkalova E.A. N-acetylcysteine in clinical practice: state-of-art and future perspectives. *Farmateka.* 2007; 17: 30–36 (in Russian).
23. Namazova-Baranova L.S., Davydova I.V. N-acetylcysteine in pediatrics. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 25: 1233–1236 (in Russian).
24. Moldéus P., Cotgreave I.A. N-acetylcysteine. *Methods Enzymol.* 1994; 234: 482–492.
25. Santus P., Corsico A., Solidoro P. et al. Oxidative stress and respiratory system: Pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD.* 2014, 11 (6): 705–717.
26. Tanel A., Averill-Bates D.A. Inhibition of acrolein-induced apoptosis by the antioxidant n-acetylcysteine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 321 (1): 73–83.
27. Ramos Rhoden C., Lawrence J., Godleski J.J., et al. N-acetylcysteine prevents lung inflammation after short-term inhalation exposure to concentrated ambient particles. *Toxicol. Sci.* 2004; 79: 296–303.
28. Banerjee A., Trueblood M.B., Zhang X. et al. N-acetylcysteineamide (NACA) prevents inflammation and oxidative stress in animals exposed to diesel engine exhaust. *Toxicol. Lett.* 2009; 187 (3): 187–193.
29. Carlsten C., MacNutt M.J., Zhang Z. et al. Anti-oxidant N-acetylcysteine diminishes diesel exhaust-induced increased airway responsiveness in person with airway hyper-reactivity. *Toxicol. Sci.* 2014; 139 (2): 479–487.

Received October 27, 2015
UDC 616.24-092.19-02

Информация об авторах

Соодаева Светлана Келдибековна – д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Никитина Лидия Юрьевна – к. м. н., зав. кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования БУВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; тел.: (908) 882-86-20, факс: (3467) 32-45-88, e-mail: lidiya_nikitina@mail.ru
Климанов Игорь Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел: (495) 465-52-64; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Author information

Soodaeva Svetlana Keldibekovna, MD, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Nikitina Lidiya Yur'evna, PhD, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, Khanty Mansiysk – Yugra State Medical Academy; tel.: (908) 882-86-20, факс: (3467) 32-45-88, e-mail: lidiya_nikitina@mail.ru

Klimanov Igor' Aleksandrovich, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: igorklimanov@yandex.ru