

**ПОВРЕЖДЕНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОГО АППАРАТА КАК РЕЗУЛЬТАТ ВОЗДЕЙСТВИЯ
ТОКСИЧНЫХ ПРОДУКТОВ ПОЖАРОВ И ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ
ФАКТОРОВ ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ (ОКСИДОВ АЗОТА)**

Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова (Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8);
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6)

Оксиды азота играют важную роль в развитии экологически обусловленных заболеваний легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, легочный интерстициальный фиброз), инициируя повреждение и гибель клеток бронхоальвеолярного эпителия. Оксиды азота относятся к числу наиболее опасных ядовитых пневмотоксикантов, выделяющихся в воздушную среду во время пожаров при горении азотсодержащих полимерных материалов. Анализ отечественных и зарубежных публикаций последних лет позволяет заключить, что повреждающий эффект диоксида азота на бронхиальный эпителий и легочные структуры обусловлен инициацией нитрозивно-оксидативного стресса в эпителиоцитах и альвеолоцитах. Наиболее уязвимыми являются альвеолоциты 2-го типа, участвующие в синтезе сурфактанта и представляющие пул прогениторных клеток легких с большим репаративным потенциалом. Вдыхаемый диоксид азота воздействует на альвеолярную популяцию клеток – эфффекторов воспаления, меняя их активационный статус и профиль продуцируемых цитокинов. Диоксид азота и его реактивные формы могут выступать в роли сигнальных молекул, участвуя в передаче различного рода сигналов в клетке, индуцирующих либо процесс апоптоза, либо активируя сигнальную систему выживания эпителиальных клеток. Перспективной стратегией восстановления морфофункциональной целостности бронхиального эпителия может стать разработка подходов, позволяющих активировать регенеративный потенциал собственных стволовых клеток легких и запускать процесс самовосстановления поврежденного эпителия.

Ключевые слова: пожары, диоксид азота, реактивные формы азота, нитрозивный стресс, бронхиальный эпителий, воспаление, хроническая обструктивная болезнь легких.

Эпидемиологические и токсикологические исследования подтверждают связь между загрязнением городского воздуха поллютантами и возросшей частотой и тяжестью течения заболеваний органов дыхания, в частности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [30, 32, 39, 44]. Расширение промышленного производства, интенсивная эксплуатация современных видов транспорта требуют создания новых материалов, воспламенение и горение которых увеличивают вероятность острых и хронических отравлений токсичными продуктами их термодеструкции. Повышенные показатели заболеваемости и смертности от соматических и онкологических заболеваний у пожарных, спасателей и лиц, занятых в этой сфере деятельности, могут быть связаны с воздействием ядови-

тых продуктов горения различных материалов. Однако 70 % пожаров приходится на производственную сферу, что позволяет предположить химическую этиологию факта увеличения лёгочной патологии у населения, оказавшегося в зоне пожаров. К числу наиболее ядовитых продуктов горения, представляющих угрозу жизни и здоровью людей, относятся оксиды азота, образующиеся при горении азотсодержащих материалов (нитроцеллюлозы, пенополиуретанов, полиамидов), древесины, шерсти, хлопка. Гибель человека вследствие их воздействия наступает через несколько часов/суток от развития отека легких, токсического альвеолита, бронхопневмонии [4].

Одним из наиболее агрессивных антропогенных поллютантов является диоксид азота (NO_2),

Титова Ольга Николаевна – д-р мед. наук, директор Науч.-исслед. ин-та пульмонологии Первого С.-Петерб. гос. мед. ун-та им. И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8), e-mail: ele3260@yandex.ru;

Преображенская Татьяна Николаевна – канд. биол. наук, доц. каф. воен. токсикологии и мед. защиты Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6); e-mail: tanapp@yandex.ru;

Лебедева Елена Сергеевна – канд. биол. наук, зав. лаб. Науч.-исслед. ин-та пульмонологии Первого С.-Петерб. гос. мед. ун-та им. И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8); e-mail: osmelena@mail.ru;

Кузубова Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, зам. директора Науч.-исслед. ин-та пульмонологии Первого С.-Петерб. гос. мед. ун-та им. И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8); e-mail: kuzubova@mail.ru;

Маркизова Нина Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. воен. токсикологии и мед. защиты Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6); e-mail: novitsky-albert@mail.ru.

содержание которого в атмосфере мегаполисов может в десятки раз превышать гигиенические нормы. Основным источником NO_2 являются выбросы автотранспорта, электростанций и котельных (при сгорании органического топлива), химических и металлургических предприятий. Концентрация этого поллютанта считается маркером загрязнения воздушной среды автомобильными выхлопами [29]. В Санкт-Петербурге, по данным социально-гигиенического мониторинга, отмечается ежегодное повышение содержания оксидов азота в атмосферном воздухе, что напрямую связано с постоянно увеличивающимся транспортным потоком. Американское агентство охраны окружающей среды [Environmental Protection Agency (EPA)] включило NO_2 (наряду с озоном, оксидом углерода, диоксидом серы, свинцом и взвешенными частицами) в шестерку основных загрязнителей воздуха («criteria air pollutants») [19]. В 2010 г. EPA в целях охраны здоровья населения установило стандарт на содержание NO_2 (среднее содержание в течение 1 ч) в 0,1 частиц на 1 млн ($0,188 \text{ мг/м}^3$). Однако пока ни один регион США не соответствует этому стандарту. Исследования EPA показали, что даже короткое воздействие NO_2 (от 30 мин до 24 ч) может вызывать ухудшение респираторных (обострение ХОБЛ и астмы) и сердечно-сосудистых симптомов, учащение обращений за экстренной медицинской помощью и напрямую связано с преждевременной смертностью. Повышение содержания NO_2 внутри жилых помещений, оборудованных газовыми плитами и каминами, вызывает усиление одышки, учащение и утяжеление ночных симптомов ХОБЛ [23]. Отмечено, что респираторные эффекты NO_2 проявляются независимо от присутствия в воздушной смеси других поллютантов, в частности взвешенных частиц диаметром менее $2,5 \text{ мкм}$ [7]. Под влиянием NO_2 подавляется синтез антител класса иммуноглобулинов M (IgM) и, как следствие, повышается чувствительность организма к легочным инфекциям [12]. Экспериментально доказано, что вдыхание смеси с NO_2 вызывает разрывы цепей ДНК и образование ДНК-белковых сшивок в клетках различных органов, включая легкие [24]. Недавними исследованиями доказано, что под влиянием поллютантов могут происходить эпигенетические изменения в фенотипе или экспрессии генов [11].

NO_2 и пероксинитрит, так называемые реактивные формы азота, составляют значительную долю табачного дыма, вдыхаемого при активном и пассивном курении и являющегося основным этиологическим фактором ХОБЛ. При вы-

куривании одной сигареты выделяется до $0,73 \text{ мг NO}_2$ [20]. При курении, особенно пассивном, человек подвергается воздействию NO_2 в сверхвысоких концентрациях, достигающих в табачном дыме $90\text{--}150 \text{ мг/м}^3$ [5].

Вдыхаемый NO_2 абсорбируется в дыхательном тракте и проникает до уровня бронхиол (основной участок поглощения) и альвеолярных ходов, где воздействует на альвеолоциты, отличающиеся высокой чувствительностью к этому пневмотоксиканту [2, 34]. Альвеолоциты 2-го типа – основная мишень диоксида азота, индуцирующего апоптоз этих клеток [20]. Среди исследователей нет однозначного мнения относительно того, что наносит больший вред организму – краткосрочное воздействие высоких концентраций NO_2 или периодическое воздействие низких доз в течение продолжительного времени [22, 26]. В концентрациях от 94 до 282 мг/м^3 NO_2 может вызывать гибель животных вследствие тяжелого повреждения легких: отека, кровотечения, плеврального выпота [2]. Цитотоксический эффект короткого воздействия высокой дозы NO_2 (85 мг/м^3) на культуру эпителиоцитов бронхов человека был менее 12% , а в присутствии провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-8 (IL-8), интерферон гамма (IFN- γ), возрастал до $28\text{--}36\%$ [8]. Эпителиальные клетки бронхов быстро подвергались апоптозу, но при этом не отмечалось сколько-нибудь существенного увеличения активности каспазы-3, маркера апоптозного сигналинга [9]. В более поздние сроки могла преобладать некротическая гибель эпителиоцитов. Повышенная адгезия нейтрофилов к NO_2 -экспонированным клеткам эпителия бронхов также увеличивала их гибель [9]. Короткие экспозиции более низких доз NO_2 приводили к двухфазному ответу – начальная фаза повреждения сменялась восстановлением с увеличением синтеза ДНК и белка [36]. Воздействие 19 мг/м^3 NO_2 в течение 24 ч вызывало повреждение ресничек и гипертрофию бронхиального эпителия, а ингаляция NO_2 в концентрации $28\text{--}38 \text{ мг/м}^3$ – гиперплазию альвеолоцитов 2-го типа [28]. В наших опытах на крысах было прослежено постепенное нарастание структурных изменений в легочной ткани, происходящее под влиянием 90-дневного прерывистого воздействия диоксида азота ($30\text{--}40 \text{ мг/м}^3$, $1,5 \text{ ч/сут}$): от острой реакции на повреждение до хронического воспалительного процесса, соответствующего по своим характеристикам морфологической картине ХОБЛ (таблица) [1, 3]. Удлинение времени экспозиции NO_2 до 90 дней приводило к про-

Структурные изменения легочной ткани крыс после воздействия диоксида азота (30–40 мг/м³) различной продолжительности [3]

Срок воздействия NO ₂ , сут	Характеристика морфологических изменений легочной ткани		
	Эпителий бронхов	Стенки бронхов	Интерстиций
15	Десквамация эпителия, очаговая пролиферация, атрофия и нарушение образования секрета бронхиальными железами	Отек подслизистого слоя, гиперплазия лимфоидных образований	Отек и клеточная инфильтрация альвеолярных перегородок. Макрофаги в альвеолах
30	Десквамация. Гиперплазия бокаловидных клеток	Спазмирование или расширение бронхов, атрофия мышечной пластинки	Лимфоцитарно-лейкоцитарная инфильтрация альвеолярных перегородок
60	Метаплазия. Атрофия бронхиальных желез	Расширение бронхов, атрофия мышечной пластинки	Инфильтрация лейкоцитами и лимфоцитами. Признаки эмфиземы
90	Метаплазия, участки гиперплазии. Увеличение числа бокаловидных клеток	Склерозирование с лимфоцитарной инфильтрацией	Участки панацитарной эмфиземы, очаговый фиброз

грессированию признаков панацитарной эмфиземы и фиброза в легочной ткани. Выявленные структурные изменения сохранялись в течение полугода после прекращения воздействия NO₂, что свидетельствовало о хроническом течении патологического процесса [3].

Высказывалось предположение, что сочетанное действие вдыхаемого NO₂ и сигаретного дыма приведет к усилению воспаления и развитию эмфиземы [14]. Мыши в течение 4 нед подвергались ингаляционному воздействию NO₂ (38 мг/м³, 17 ч/сут) и дважды в день вдыхали сигаретный дым. Вместо ожидаемого синергического эффекта этих двух факторов был выявлен демпфирующий эффект NO₂ на индуцируемое только курением повышение в легких уровней провоспалительных цитокинов (TNF- α , моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1). По мнению авторов, этот демпфирующий эффект NO₂ может быть следствием его модулирующего влияния на продукцию цитокинов альвеолярными макрофагами и эпителиальными клетками [14]. Изменение статуса активации (фенотипа) альвеолярных макрофагов в зависимости от длительности воздействия NO₂ (19 мг/м³) было показано в работе Н. Garn и соавт. [21]: с удлинением экспозиции от 1 до 20 дней продукция TNF- α снижалась, а IL-10 и IL-6 – возрастала. На стимуляцию липополисахаридом макрофаги отвечали снижением способности продуцировать TNF- α , IL-1 β и оксид азота (NO), но существенным увеличением выработки IL-10. Под влиянием экспозиции NO₂ и в зависимости от ее продолжительности снижалась иммуносупрессивная активность альвеолярных макрофагов вследствие подавления продукции оксида азота [31].

Несмотря на установленную связь заболеваемости легочной патологией с ингаляционным

воздействием оксидантных поллютантов, и NO₂ в частности, точного представления о клеточно-молекулярных механизмах его повреждающего эффекта на структурные элементы легких до настоящего времени нет. Высокая химическая реактивность и патогенность NO₂ объясняются его свободнорадикальной природой. Имея один неспаренный электрон, он взаимодействует с полиненасыщенными жирными кислотами фосфолипидов клеточных мембран и запускает цепную реакцию выработки свободных радикалов (процесс пероксидации липидов) [13, 18]. Окисляя внутриклеточные низкомолекулярные восстанавливающие субстраты (глутатион, аскорбиновую кислоту, α -токоферол, НАДН, НАДФН, олигопептиды и др.), NO₂ подавляет антиоксидантную защиту легких. Вместе с тем, высказывалось мнение, что индуцированное NO₂ повреждение и гибель клеток не зависят от оксидативного стресса как такового [36].

В настоящее время важнейшим патогенетическим фактором формирования ХОБЛ и поддержания хронического воспаления считается нитрозивный стресс [16, 38]. Помимо экзогенного, NO₂ может иметь эндогенное происхождение, образовываясь при воспалении в процессе метаболизма NO₂, синтезируемого под влиянием NO-синтазы альвеолярными макрофагами, эпителиальными клетками бронхов и альвеол, тучными клетками, эндотелиоцитами и др. В условиях выработки супероксидного аниона в очаге воспаления NO быстро расходуется с образованием высокореактивного короткоживущего нуклеофильного радикала пероксинитрита (ONOO⁻), который взаимодействует практически со всеми макромолекулами, воздействует на функцию митохондрий и запускает клеточную гибель через реакции нитрозирования

[37]. ONOO^- дает начало вторичным свободно-радикальным интермедиатам, распадаясь с образованием NO_2 и гидроксильного радикала. Кроме того, NO_2 образуется через реакции, катализируемые пероксидазами (эозинфильной пероксидазой и нейтрофильной миелопероксидазой) [15], и в реакции ONOO^- с метмиоглобином [42].

Нитрозированные формы вызывают уникальные химические реакции, такие как нитрация остатков аминокислоты тирозина в протеинах [10, 23]. Нитрозирование тирозина отмечено у больных с бронхиальной астмой, ХОБЛ, муковисцидозом, острым респираторным дистресс-синдромом и идиопатическим легочным фиброзом [45]. Предполагается, что образование 3-нитротирозина в результате реакции тирозина (или его остатков в белках) с ONOO^- происходит под действием радикала NO_2 . При бронхиальной астме степень нитрации коррелировала с экспрессией индуцибельной NO-синтазы и тяжестью болезни. У пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ было выявлено значительное увеличение экспрессии и активности NO-синтазы 1-го типа в образцах резецированной легочной ткани [16]. На культуре легочных эпителиальных клеток генератор ONOO^- , а также смесь цитокинов ($\text{IFN-}\gamma$, $\text{IL-1}\beta$ и $\text{TNF-}\alpha$) дозозависимо повышали экспрессию мРНК и активность NO-синтазы 1-го типа [16].

Обнаружено, что обострение ХОБЛ связано с достоверным повышением уровня NO_2 ($\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) в крови и конденсате выдыхаемого воздуха [6]. При этом прослеживалась прямая зависимость между параметрами нитрозивного стресса и содержанием в сыворотке растворимых дифференцировочных молекул (sCD50, sCD54, sHLA-I, sCD95), выполняющих функцию межклеточных белковых коммуникаторов и модуляторов иммунных реакций при обострении ХОБЛ [6]. При ХОБЛ реактивные формы азота (NO , NO_2 и ONOO^-) инициировали легочное воспаление и оксидативный стресс, активацию матриксных металлопротеиназ и инактивацию антипротеиназ [43].

Понимание того, как нитрозированные формы вызывают повреждение бронхоальвеолярных эпителиальных клеток, очень важно, поскольку повреждение эпителия является критическим инициирующим стимулом, запускающим воспалительный процесс в легких и последующую цепь реакций, приводящих к ремоделированию легочной ткани и фиброзу. Y.M.W. Janssen-Heininger и соавт. [28] исследовали возможные механизмы NO_2 -индуцированной гибели клеток. Были выявлены уникальные

эффекты реактивных форм азота (NO_2 и ONOO^-) в сравнении с эффектами пероксида водорода (H_2O_2) или NO . Если под влиянием H_2O_2 или NO альвеолоциты 2-го типа крыс и мышей погибали независимо от своего ростового статуса, то NO_2 или ONOO^- избирательно убивали клетки, находящиеся в лог-фазе, характеризующейся постоянной максимальной скоростью деления и значительным увеличением числа клеток в популяции [28, 35]. В опытах, моделирующих заживление раны, под действием NO_2 погибали только клетки, расположенные на краю раневой поверхности [35]. Возможно, что активный синтез ДНК в делящихся клетках делает их крайне чувствительными к повреждающему воздействию NO_2 , что препятствует процессу физиологической регенерации. Клеточная миграция и нарушенный контакт с экстраклеточным матриксом также могут участвовать в усилении оксидантной чувствительности эпителиоцитов в фазе экспоненциального роста.

В связи с механизмом клеточной гибели, вызванной реактивными формами азота, рассматриваются два внутриклеточных сигнальных каскада: митоген-активируемой протеинкиназы (с-Jun N-концевая киназа, JNK) [40], активация которого связана с индукцией апоптоза, и нуклеарного фактора транскрипции каппа В (NF- κ B), связанного с клеточным выживанием и стимуляцией пролиферации [28]. Роль JNK в апоптозе до конца не выяснена и зависит от типа клеток и инициирующего стимула. На культуре альвеолоцитов 2-го типа крыс и мышей было показано, что активация JNK реактивными формами азота вызывает деполаризацию мембраны митохондрий и конденсацию хроматина с фрагментацией ДНК [41]. Активация JNK происходит при участии Fas-рецептора. Именно он является непосредственной мишенью для инициированного реактивными формами азота окисления и конформационной перестройки мембраны. Уникальность этого механизма состоит в его независимости от участия каспазного каскада и присутствия Fas-лиганда, необходимого для активации Fas-рецептора смерти другими стрессорными стимулами [41]. Ранее полагали, что апоптоз легочных эпителиальных клеток связан с высвобождением из поврежденных митохондрий цитохрома С, активацией каспазы-9 и последующим запуском каспазного каскада [27]. Эффектором независимого от каспаз апоптоза является митохондриальный флавопротеин (AIF), поступающий при деструкции митохондрий в цитоплазму, а затем в ядро [33].

Семейство ядерных транскрипционных факторов NF- κ B регулирует экспрессию более 100 ге-

нов, и ему принадлежит центральная роль в обеспечении выживания клеток [17]. При классическом сигнальном пути активации NF-κB (под влиянием провоспалительных или митогенных стимулов) в клетках индуцируются противоапоптотические механизмы: подавляются ассоциированный с рецептором смерти и митохондриальный пути активации апоптоза, запускается синтез протеинов, подавляющих JNK-связанные механизмы апоптоза. Именно этот канонический путь активации NF-κB работает при формировании противовоспалительного ответа, при клеточной пролиферации и подавлении апоптоза. Сигнальные каскады, вовлекаемые в процессы клеточной гибели и выживания, крайне сложны и до конца не расшифрованы. Доступные на сегодняшний день данные показывают, что реактивные формы азота могут как способствовать клеточной гибели, так и взаимодействовать с механизмами выживания. Из экспериментальных работ, посвященных исследованию внешних стрессорных факторов, видно, что активация JNK и ингибирование NF-κB реактивными формами азота могут приводить к гибели легочных эпителиоцитов. Исследования образцов бронхиального эпителия, полученных при браш-биопсии у пациентов с воспалительными заболеваниями легких, могут пролить свет на активацию сигнальных каскадов и экспрессию генов-эффекторов выживания и гибели, участвующих в повреждении, гибели или восстановлении респираторного эпителия [28].

Заключение

Анализ публикаций последнего десятилетия, несмотря на противоречивость изложенных в них фактов и мнений, позволяет заключить, что повреждающий эффект диоксида азота на бронхиальный эпителий обусловлен инициацией нитрозивно-оксидативного стресса в эпителиоцитах и альвеолоцитах. Наиболее уязвимыми являются альвеолоциты 2-го типа, участвующие в синтезе сурфактанта и представляющие пул прогениторных клеток легких с большим репаративным потенциалом. Поступающий в дыхательные пути диоксид азота оказывает модулирующее влияние на альвеолярную популяцию клеток – эффекторов воспаления, меняя их активационный статус и профиль продуцируемых цитокинов. Диоксид азота и его реактивные формы могут выступать в роли сигнальных молекул, участвуя в трансдукции различного рода сигналов в клетке, индуцирующих либо процесс независимого от каспазного каскада апоптоза, либо сигнальную систему выживания эпителиальных клеток. По всей видимости, перспектив-

ной стратегией восстановления морфофункциональной целостности бронхиального эпителия может стать разработка подходов к репрограммированию сигнальных и транскрипционных факторов с целью стимулирования регенеративного потенциала собственных прогениторных клеток эпителия.

Литература

1. Двораковская И.В., Кузубова Н.А., Фионик А.М. [и др.]. Патологическая анатомия бронхов и респираторной ткани крыс при воздействии диоксида азота // Пульмонология. – 2009. – № 1. – С. 54–61.
2. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб. : Фолиант, 2004. – 720 с.
3. Лебедева Е.С., Кузубова Н.А., Данилов Л.Н. [и др.]. Воспроизведение в эксперименте хронической обструктивной болезни легких // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2011. – № 11. – С. 596–600.
4. Маркизова Н.Ф., Преображенская Т.Н., Башарин В.А., Гребенюк А.Н. Токсичные компоненты пожаров. – СПб. : Фолиант, 2008. – 208 с.
5. Окислы азота. Гигиенические критерии состояния окружающей среды : № 4. – Женева : ВОЗ, 1981. – 91 с.
6. Постникова Л.Б., Кубышева Н.И., Болдина М.В. [и др.]. Нитрозивный стресс и растворимые дифференцировочные молекулы при обострении хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 35–39.
7. Alessandrini E.R., Faustini A., Chiusolo M. [et al.]. Air pollution and mortality in twenty-five Italian cities: results of the EpiAir2 Project // Epidemiol. Prev. – 2013 – Vol. 37, N 4/5. – P. 220–229.
8. Ayyagari V.N., Januszkiewicz A., Nath J. Pro-inflammatory responses of human bronchial epithelial cells to acute nitrogen dioxide exposure // Toxicology. – 2004. – Vol. 197, N 2. – P. 149–164.
9. Ayyagari V.N., Januszkiewicz A., Nath J. Effects of nitrogen dioxide on the expression of intercellular adhesion molecule-1, neutrophil adhesion, and cytotoxicity: studies in human bronchial epithelial cells // Inhal. Toxicol. – 2007. – Vol. 19, N 2. – P. 181–194.
10. Barttesaghi S., Wenzel J., Trujillo M. [et al.]. Lipid peroxyl radicals mediate tyrosine dimerization and nitration in membranes // Chem. Res. Toxicol. – 2010. – Vol. 23, N 4. – P. 821–835.
11. Bind M.A., Baccarelli A., Zanobetti A. [et al.]. Air pollution and markers of coagulation, inflammation, and endothelial function: associations and epigenetic-environment interactions in an elderly cohort // Epidemiology. – 2012. – Vol. 23, N 2. – P. 332–340.
12. Blount R.J., Djawe K., Daly K.R. [et al.]. Ambient air pollution associated with suppressed serologic responses to *Pneumocystis jirovecii* in a prospective cohort of HIV-infected patients with *Pneumocystis pneumonia* // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 11. – e80795.
13. Bowler R.P., Barnes P.J., Crapo J.D. The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // COPD. – 2004. – Vol. 1, N 2. P. 255–277.

14. Brandsma C.A., Hylkema M.N., Luinge M.A. [et al.]. Nitrogen dioxide exposure attenuates cigarette smoke-induced cytokine production in mice // *Inhal. Toxicol.* – 2008. – Vol. 20, N 2. – P. 183–189.
15. Brennan M.L., Wu W., Fu X. [et al.]. A tale of two controversies: defining both the role of peroxidases in nitrotyrosine formation in vivo using eosinophil peroxidase and myeloperoxidase-deficient mice, and the nature of peroxidase-generated reactive nitrogen species // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, N 20. – P. 17 415–17 427.
16. Brindicci C., Kharitonov S.A., Ito M. [et al.]. Nitric oxide synthase isoenzyme expression and activity in peripheral lung tissue of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181, N 1. – P. 21–30.
17. Bubici C., Papa S., Pham C.G. [et al.]. The NF-kappaB-mediated control of ROS and JNK signaling // *Histol. Histopathol.* – 2006. – Vol. 21, N 1. – P. 69–80.
18. Crapo J.D. Oxidative stress as an initiator of cytokine release and cell damage // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, N 44 suppl. – P. 4s–6s.
19. Environmental Protection Agency. Draft Integrated Science Assessment for Nitrogen Oxides-Health Criteria. 2013. – URL: www.federalregister.gov.
20. Fehrenbach H., Zimmermann G., Starke E. [et al.]. Nitrogen dioxide induces apoptosis and proliferation but not emphysema in rat lungs // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62, N 5. – P. 438–446.
21. Garn H., Siese A., Stumpf S. [et al.]. Shift toward an alternatively activated macrophage response in lungs of NO₂-exposed rats // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 28, N 3. – P. 386–396.
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, NHLBI/WHO workshop report – National Heart Lung and Blood Institute, update 2014. – URL: www.goldcopd.com.
23. Gunaydin H., Houk K.N. Mechanisms of peroxynitrite-mediated nitration of tyrosine // *Chem. Res. Toxicol.* – 2009. – Vol. 22, N 5. – P. 894–898.
24. Han M., Guo Z., Li G., Sang N. Nitrogen dioxide inhalation induces genotoxicity in rats // *Chemosphere.* – 2013. – Vol. 90, N 11. – P. 2737–2742.
25. Hansel N.N., McCormack M.C., Belli A.J. [et al.]. In-home air pollution is linked to respiratory morbidity in former smokers with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187, N 10. – P. 1085–1090.
26. Hesterberg T.W., Bunn W.B., McClellan R.O. [et al.]. Critical review of the human data on short-term nitrogen dioxide (NO₂) exposures: evidence for NO₂ no-effect levels // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2009. – Vol. 39, N 9. – P. 743–781.
27. Ho Y.S., Liou H.B., Lin J.K. [et al.]. Lipid peroxidation and cell death mechanisms in pulmonary epithelial cells induced by peroxynitrite and nitric oxide // *Arch. Toxicol.* – 2002. – Vol. 76, N 8. – P. 484–493.
28. Janssen-Heininger Y.M.W., Persinger R.L., Korn S.H. [et al.]. Reactive nitrogen species and cell signaling. Implications for death or survival of lung epithelium // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166, N 1. – P. S9–S16.
29. Johnson J.Y., Rowe B.H., Allen R.W. A case-control study of medium-term exposure to ambient nitrogen dioxide pollution and hospitalization for stroke // *BMC Public Health.* – 2013. – N 13. – P. 368.
30. Kelly F.J., Fussell J.C. Air pollution and airway disease // *Clin. Exp. Allergy.* – 2011. – Vol. 41, N 8. – P. 1059–1071.
31. Koike E., Kobayashi T., Utsunomiya R. Effect of exposure to nitrogen dioxide on alveolar macrophage-mediated immunosuppressive activity in rats // *Toxicol. Lett.* – 2001. – Vol. 121, N 2. – P. 135–143.
32. Kovacic P., Somanathan R. Pulmonary toxicity and environmental contamination: radicals, electron transfer, and protection by antioxidants // *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* – 2009. – Vol. 201, N 1. – P. 41–69.
33. Lorenzo H.K., Susin S.A., Penninger J., Kroemer G. Apoptosis inducing factor (AIF): a phylogenetically old, caspase-independent effector of cell death // *Cell Death Differ.* – 1999. – Vol. 6, N 6. – P. 516–524.
34. Nemery B. Respiratory diseases caused by acute inhalation of gases, vapours and dusts // *ERS handbook. Respiratory medicine.* / Eds. P. Palange, A. Simonds. – Sheffield: Hermes, 2010. – P. 273–277.
35. Persinger R.L., Blay W.M., Heintz N.H. [et al.]. Nitrogen dioxide induces death in lung epithelial cells in a density-dependent manner // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 24, N 5. – P. 583–590.
36. Persinger R.L., Poynter M.E., Ckless K., Janssen-Heininger Y. Molecular mechanisms of nitrogen dioxide induced epithelial injury in the lung // *Mol. Cell Biochem.* – 2002. – Vol. 234/235, N 1/2. – P. 71–80.
37. Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 288, N 37. – P. 26 464–26 472.
38. Ricciardolo F.L. Multiple roles of nitric oxide in the airways // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58, N 2. – P. 175–182.
39. Schikowski T., Sugiri D., Ranft U. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women // *Respir. Res.* – 2005. – Vol. 6, N 1. – P. 152–154.
40. Shen H.M., Liu Z.G. JNK signaling pathway is a key modulator in cell death mediated by reactive oxygen and nitrogen species // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 40, N 6. – P. 928–939.
41. Shrivastava P., Pantano C., Watkin R. [et al.]. Reactive nitrogen species-induced cell death requires Fas-dependent activation of c-Jun N-terminal kinase // *Mol. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 24, N 15. – P. 6763–6772.
42. Su J., Groves J.T. Mechanisms of peroxynitrite interactions with heme proteins // *Inorg. Chem.* – 2010. – Vol. 49, N 14. – P. 6317–6329.
43. Sugiura H., Ichinose M. Nitrate stress in inflammatory lung diseases // *Nitric Oxide.* – 2011. – Vol. 25, N 2. – P. 138–144.
44. Takizawa H. Impact of air pollution on allergic diseases // *Korean J. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 26, N 3. – P. 262–273.
45. Van der Vliet A., Eiserich J.P., Shigenaga M.K., Cross C.E. Reactive nitrogen species and tyrosine nitration in the respiratory tract: epiphenomena or a pathobiologic mechanism of disease? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160, N 1. – P. 1–9.

Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh [Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2014. N 2. P. 61–68.

Titova O.N., Preobrazhenskaya T.N., Lebedeva E.S., Kuzubova N.A., Markizova N.F. Povrezhdenie bronkholegochnogo apparata kak rezul'tat vozdeystviya toksichnykh produktov pozharov i ekologicheskii neblagopriyatnykh faktorov khimicheskoy prirody (oksidov azota) [Damage of bronhopulmonary system as a result of exposure to toxic products of fires and ecologically adverse factors of the chemical nature (nitrogen oxides)]

Scientific Research Institute of Pulmonology at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
(Russia, Saint-Petersburg, L. Tolstoy str., 6/8);

The Kirov Military Medical Academy (Russia, Saint-Petersburg, Academica Lebedeva str., 6)

Titova Ol'ga Nikolayevna – Dr. med. Sci., Director of Scientific Research Institute of Pulmonology at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy Str., 6/8); e-mail: ele3260@yandex.ru.

Preobrazhenskaya Tat'yana Nikolayevna – PhD on Biol. Sci., senior lecturer of the military toxicology and medical protection Department, Kirov Military Medical Academy (194044, Russia, St. Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6); e-mail tanapp@yandex.ru .

Lebedeva Yelena Sergeevna – PhD on Biol. Sci., Head laboratory of experimental pulmonology and pathomorphology, Scientific Research Institute of Pulmonology at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy Str., 6/8); e-mail osmelena@mail.ru.

Kuzubova Nataliya Anatol'yevna – Dr. med. Sci., deputy Director of Scientific Research Institute of Pulmonology at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy Str., 6/8); e-mail kuzubova@mail.ru.

Markizova Nina Fedorovna – PhD on Med. Sci., senior lecturer of the military toxicology and medical protection Department, Kirov Military Medical Academy (194044, Russia, St. Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6); e-mail novitsky-albert@mail.ru.

Abstract. Nitrogen oxides play a key role in the development of environment-related lung diseases (chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, interstitial lung fibrosis) via initiation of bronchoalveolar epithelium damage and cell death. Nitrogen oxides are among the most dangerous air toxicants released during burning of nitrogen-containing polymeric materials. Analysis of recent domestic and foreign publications suggests that the damaging effect of nitrogen dioxide on the bronchial epithelium and lung structure is associated with the initiation of nitrative-oxidative stress in epithelial and alveolar cells. The most vulnerable cells are alveolocytes of 2nd type involved in the surfactant synthesis and representing a pool of progenitor cells with a great reparative potential. Inhaled nitrogen dioxide affects alveolar population of inflammation effector cells, changing their activation status and profile of produced cytokines. Nitrogen dioxide and its reactive forms can act as signaling molecules participating in the transmission of various signals that induce epithelial cell apoptosis or survival. Developing approaches to activate the regenerative potential of lung autologous stem cells and launch the process of damaged epithelium self-healing can be a strategy of bronchial epithelium morphofunctional integrity restoration.

Keywords: fires, nitrogen dioxide, reactive nitrogen species, nitrative stress, bronchial epithelium, inflammation, chronic obstructive pulmonary disease.

References

1. Dvorakovskaja I.V., Kuzubova N.A., Fionik A.M. [et al.]. Patologicheskaja anatomija bronhov i respiratornoj tkani krys pri vozdeystvii dioksida azota [Pathological anatomy of bronchial and respiratory tissue of rats when exposed to nitrogen dioxide]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2009. N 1. P. 54–61. (In Russ.)
2. Kutsenko S.A. Osnovy toksikologii [Basics of toxicology]. Sankt-Peterburg. 2004. 720 p. (In Russ.)
3. Lebedeva E.S., Kuzubova N.A., Danilov L.N. [et al.]. Vosproizvedenie v eksperimente khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh [Experimental modeling of chronic obstructive pulmonary disease]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2011. N 11. P. 596–600. (In Russ.)
4. Markizova N.F., Preobrazhenskaya T.N., Basharin V.A., Grebenyuk A.N. Toksichnye komponenty pozharov [Toxic components of fires]. Sankt-Peterburg. 2008. 208 p. (In Russ.)
5. Okisly azota. Gigienicheskie kriterii sostoyaniya okruzhayushchei sredy : N 4 [Nitrogen oxides. Hygienic criteria of environment status : N 4]. Geneva : WHO, 1981. 91 p. (In Russ.)
6. Postnikova L.B., Kubyshva N.I., Boldina M.V. [et al.]. Nitrozivnyi stress i rastvorimye differentsirovannye molekuly pri obostrenii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh [Nitrosative stress and differentiation soluble molecules during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2012. N 1. P. 35–39. (In Russ.)
7. Alessandrini E.R., Faustini A., Chiusolo M. [et al.]. Air pollution and mortality in twenty-five Italian cities: results of the EpiAir2 Project. *Epidemiol. Prev.* 2013 Vol. 37, N 4/5. P. 220–229.
8. Ayyagari V.N., Januszkiewicz A., Nath J. Pro-inflammatory responses of human bronchial epithelial cells to acute nitrogen dioxide exposure. *Toxicology*. 2004. Vol. 197, N 2. P. 149–164.
9. Ayyagari V.N., Januszkiewicz A., Nath J. Effects of nitrogen dioxide on the expression of intercellular adhesion molecule-1, neutrophil adhesion, and cytotoxicity: studies in human bronchial epithelial cells. *Inhal. Toxicol.* 2007. Vol. 19, N 2. P. 181–194.
10. Barttesaghi S., Wenzel J., Trujillo M. [et al.]. Lipid peroxyl radicals mediate tyrosine dimerization and nitration in membranes. *Chem. Res. Toxicol.* 2010. Vol. 23, N 4. P. 821–835.

11. Bind M.A., Baccarelli A., Zanobetti A. [et al.]. Air pollution and markers of coagulation, inflammation, and endothelial function: associations and epigenetic-environment interactions in an elderly cohort. *Epidemiology*. 2012. Vol. 23, N 2. P. 332–340.
12. Blount R.J., Djawa K., Daly K.R. [et al.]. Ambient air pollution associated with suppressed serologic responses to *Pneumocystis jirovecii* in a prospective cohort of HIV-infected patients with *Pneumocystis pneumonia*. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 11. e80795.
13. Bowler R.P., Barnes P.J., Crapo J.D. The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2004. Vol. 1, N 2. P. 255–277.
14. Brandsma C.A., Hylkema M.N., Luinge M.A. [et al.]. Nitrogen dioxide exposure attenuates cigarette smoke-induced cytokine production in mice. *Inhal. Toxicol.* 2008. Vol. 20, N 2. P. 183–189.
15. Brennan M.L., Wu W., Fu X. [et al.]. A tale of two controversies: defining both the role of peroxidases in nitrotyrosine formation in vivo using eosinophil peroxidase and myeloperoxidase-deficient mice, and the nature of peroxidase-generated reactive nitrogen species. *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277, N 20. P. 17415–17427.
16. Brindicci C., Kharitonov S.A., Ito M. [et al.]. Nitric oxide synthase isoenzyme expression and activity in peripheral lung tissue of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 181, N 1. P. 21–30.
17. Bubici C., Papa S., Pham C.G. [et al.]. The NF-kappaB-mediated control of ROS and JNK signaling. *Histol. Histopathol.* 2006. Vol. 21, N 1. P. 69–80.
18. Crapo J.D. Oxidative stress as an initiator of cytokine release and cell damage. *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 22, N 44. – P. 4s–6s.
19. Environmental Protection Agency. Draft Integrated Science Assessment for Nitrogen Oxides-Health Criteria. 2013. URL: www.federalregister.gov.
20. Fehrenbach H., Zimmermann G., Starke E. [et al.]. Nitrogen dioxide induces apoptosis and proliferation but not emphysema in rat lungs. *Thorax*. 2007. Vol. 62, N 5. P. 438–446.
21. Garn H., Siese A., Stumpf S. [et al.]. Shift toward an alternatively activated macrophage response in lungs of NO₂-exposed rats. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2003. Vol. 28, N 3. P. 386–396.
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, NHLBI/WHO workshop report – National Heart Lung and Blood Institute, update 2014. – URL: www.goldcopd.com.
23. Gunaydin H., Houk K.N. Mechanisms of peroxynitrite-mediated nitration of tyrosine. *Chem. Res. Toxicol.* 2009. Vol. 22, N 5. P. 894–898.
24. Han M., Guo Z., Li G., Sang N. Nitrogen dioxide inhalation induces genotoxicity in rats. *Chemosphere*. 2013. Vol. 90, N 11. P. 2737–2742.
25. Hansel N.N., McCormack M.C., Belli A.J. [et al.]. In-home air pollution is linked to respiratory morbidity in former smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187, N 10. P. 1085–1090.
26. Hesterberg T.W., Bunn W.B., McClellan R.O. [et al.]. Critical review of the human data on short-term nitrogen dioxide (NO₂) exposures: evidence for NO₂ no-effect levels. *Crit. Rev. Toxicol.* 2009. Vol. 39, N 9. P. 743–781.
27. Ho Y.S., Liou H.B., Lin J.K. [et al.]. Lipid peroxidation and cell death mechanisms in pulmonary epithelial cells induced by peroxynitrite and nitric oxide. *Arch. Toxicol.* 2002. Vol. 76, N 8. P. 484–493.
28. Janssen-Heininger Y.M.W., Persinger R.L., Korn S.H. [et al.]. Reactive nitrogen species and cell signaling. Implications for death or survival of lung epithelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 166, N 1. P. S9–S16.
29. Johnson J.Y., Rowe B.H., Allen R.W. A case-control study of medium-term exposure to ambient nitrogen dioxide pollution and hospitalization for stroke. *BMC Public Health*. 2013. N 13. P. 368.
30. Kelly F.J., Fussell J.C. Air pollution and airway disease. *Clin. Exp. Allergy*. 2011. Vol. 41, N 8. P. 1059–1071.
31. Koike E., Kobayashi T., Utsunomiya R. Effect of exposure to nitrogen dioxide on alveolar macrophage-mediated immunosuppressive activity in rats. *Toxicol. Lett.* 2001. Vol. 121, N 2. P. 135–143.
32. Kovacic P., Somanathan R. Pulmonary toxicity and environmental contamination: radicals, electron transfer, and protection by antioxidants. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 2009. Vol. 201, N 1. P. 41–69.
33. Lorenzo H.K., Susin S.A., Penninger J., Kroemer G. Apoptosis inducing factor (AIF): a phylogenetically old, caspase-independent effector of cell death. *Cell Death Differ.* 1999. Vol. 6, N 6. P. 516–524.
34. Nemery B. Respiratory diseases caused by acute inhalation of gases, vapours and dusts. *ERS handbook. Respiratory medicine*. Eds. P. Palange, A. Simonds. Sheffield : Hermes. 2010. P. 273–277.
35. Persinger R.L., Blay W.M., Heintz N.H. [et al.]. Nitrogen dioxide induces death in lung epithelial cells in a density-dependent manner. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001. Vol. 24, N 5. P. 583–590.
36. Persinger R.L., Poynter M.E., Ckless K., Janssen-Heininger Y. Molecular mechanisms of nitrogen dioxide induced epithelial injury in the lung. *Mol. Cell Biochem.* 2002. Vol. 234/235, N 1/2. P. 71–80.
37. Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288, N 37. P. 26464–26472.
38. Ricciardolo F.L. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax*. 2003. Vol. 58, N 2. P. 175–182.
39. Schikowski T., Sugiri D., Ranft U. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir. Res.* 2005. Vol. 6, N 1. P. 152–154.
40. Shen H.M., Liu Z.G. JNK signaling pathway is a key modulator in cell death mediated by reactive oxygen and nitrogen species. *Free Radic. Biol. Med.* 2006. Vol. 40, N 6. P. 928–939.
41. Shrivastava P., Pantano C., Watkin R. [et al.]. Reactive nitrogen species-induced cell death requires Fas-dependent activation of c-Jun N-terminal kinase. *Mol. Cell Biol.* 2004. Vol. 24, N 15. P. 6763–6772.
42. Su J., Groves J.T. Mechanisms of peroxynitrite interactions with heme proteins. *Inorg. Chem.* 2010. Vol. 49, N 14. P. 6317–6329.
43. Sugiura H., Ichinose M. Nitrate stress in inflammatory lung diseases. *Nitric Oxide*. 2011. Vol. 25, N 2. P. 138–144.
44. Takizawa H. Impact of air pollution on allergic diseases. *Korean J. Intern. Med.* 2011. Vol. 26, N 3. P. 262–273.
45. Van der Vliet A., Eiserich J.P., Shigenaga M.K., Cross C.E. Reactive nitrogen species and tyrosine nitration in the respiratory tract: epiphenomena or a pathobiologic mechanism of disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 160, N 1. P. 1–9.