



Преображенская Т.Н.^{1,3}, Лебедева Е.С.^{2,3}

Пневмопротективный эффект ацетилцистеина при длительном воздействии диоксида азота (экспериментальное исследование)

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Диоксид азота относится к наиболее распространённым антропогенным загрязнителям атмосферного воздуха, инициирующим в организме окислительный стресс и воспалительную реакцию. За последние годы возрос интерес к использованию ацетилцистеина в качестве средства профилактики и лечения состояний, сопровождающихся окислительным стрессом.

Материал и методы. В работе оценивали протективный эффект перорального введения ацетилцистеина на иммунологический профиль и клеточный состав бронхоальвеолярной лаважной жидкости крыс при длительном ингаляционном воздействии диоксида азота. Экспозиции диоксидом азота (30–40 мг/м³) проводили на протяжении 60 дней (три раза в день по 30 мин с получасовым интервалом). Ежедневно за полчаса до экспозиции диоксидом азота опытной группе животных через пищеводный зонд вводили раствор ацетилцистеина (50 мг/кг), контрольной группе – 0,9%-й раствор натрия хлорида. В бронхоальвеолярной лаважной жидкости определяли клеточный состав, содержание провоспалительных медиаторов (TNF- α , IL-8), нейтрофильной эластазы (NE), матриксной металлопротеиназы-12 (MMP-12), секреторного иммуноглобулина A (sIgA) и сурфактантного протеина D (SP-D).

Результаты. Под влиянием 60-дневной экспозиции диоксидом азота изменялся цитоиммунологический профиль бронхоальвеолярного пространства: увеличивался приток нейтрофилов, нарастало содержание провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8) и обладающих деструктивной активностью протеаз (NE, MMP-12), снижалось содержание маркёров местной иммунной защиты (SP-D, sIgA), обусловленное нарушением структурной целостности бронхоальвеолярного эпителия. Ежедневное пероральное введение ацетилцистеина на протяжении 60 дней экспозиции крыс диоксидом азота способствовало сохранению базового структурно-функционального статуса лёгких, что препятствовало развитию воспалительного процесса и aberrантного ремоделирования лёгочной ткани.

Ограничения исследования. Показатели бронхоальвеолярной лаважной жидкости животных анализировали после воздействия диоксидом азота (30–40 мг/м³) на протяжении 60 дней (три раза в день по 30 мин с получасовым интервалом). Полученные данные могут отличаться при иных условиях эксперимента.

Заключение. Результаты показывают, что ацетилцистеин может служить эффективным профилактическим средством, предотвращающим негативные последствия, связанные с воздействием на лёгкие оксидантного поллютанта диоксида азота.

Ключевые слова: диоксид азота; ацетилцистеин; бронхоальвеолярная лаважная жидкость; провоспалительные цитокины; нейтрофильная эластаза; матриксная металлопротеиназа-12; секреторный иммуноглобулин A; сурфактантный протеин D

Соблюдение этических стандартов. Экспериментальное исследование одобрено независимым этическим комитетом при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол от 20 декабря 2022 г. № 273) и проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей.

Для цитирования: Преображенская Т.Н., Лебедева Е.С. Пневмопротективный эффект ацетилцистеина при длительном воздействии диоксида азота (экспериментальное исследование). *Токсикологический вестник*, 2026; 34(2): 150–156. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-2-150-156> <https://elibrary.ru/oknnkf>

Для корреспонденции: Преображенская Татьяна Николаевна, e-mail: tanapp@yandex.ru

Участие авторов. Преображенская Т.Н. – проведение эксперимента, анализ данных, дизайн исследования, написание статьи; Лебедева Е.С. – проведение эксперимента, анализ данных, написание статьи. Все соавторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 12 мая 2025 / Поступила после исправления: 04 марта 2026 / Принята в печать: 27 марта 2026 / Опубликовано: 30 апреля 2026

Tatiana N. Preobrazhenskaya^{1,3}, Elena S. Lebedeva^{2,3}

Pneumoprotective effect of acetylcysteine during long-term exposure to nitrogen dioxide (experimental study)

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation;

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Nitrogen dioxide is one of the most common anthropogenic air pollutants that initiates oxidative stress and an inflammatory response. In recent years, there has been increased interest in the use of acetylcysteine as a means of preventing and treating conditions accompanied by oxidative stress.

Material and methods. The aim of the study was to evaluate the protective effect of oral administration of acetylcysteine on the in rats exposed to long-term inhalation nitrogen dioxide. The protective effect of oral administration of acetylcysteine on the immunological profile and cellular composition of bronchoalveolar lavage fluid in rats during prolonged inhalation exposure to nitrogen dioxide was evaluated. Exposures to nitrogen dioxide (30–40 mg/m³) were carried out for 60 days (three times a day for 30 minutes with a half-hour interval between them). Every day, half an hour before exposure to nitrogen dioxide, the experimental group was administered a solution of acetylcysteine (50 mg/kg) through an esophageal tube, and the control group was administered a 0.9% sodium chloride solution. The cellular composition of bronchoalveolar lavage fluid, the content of pro-inflammatory mediators (TNF- α , IL-8), neutrophil elastase (NE), matrix metalloproteinase-12 (MMP-12), secretory immunoglobulin A (sIgA) and surfactant protein D (SP-D) were determined.

Results. Under the influence of 60-day exposure to nitrogen dioxide, the cytoimmunological profile of the bronchoalveolar space changed. The influx of neutrophils increased. The content of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-8) and proteases with destructive activity (NE, MMP-12) increased. The content of local immune defense markers (SP-D, sIgA) decreased due to a violation of the structural integrity of the bronchoalveolar epithelium. Daily oral administration of acetylcysteine for 60 days of nitrogen dioxide exposure contributed to the preservation of the basic structural and functional status of the lungs, which prevented the development of the inflammatory process and aberrant remodeling of lung tissue.

Limitations. The parameters of bronchoalveolar lavage fluid of animals were analyzed after exposure to nitrogen dioxide (30–40 mg/m³) for 60 days (three times a day for 30 minutes with a half-hour interval between them): the data obtained may differ under different experimental conditions.

Conclusion. The results show that acetylcysteine can serve as an effective prophylactic agent, preventing the negative consequences associated with lung exposure to the oxidative pollutant nitrogen dioxide.

Keywords: nitrogen dioxide; acetylcysteine; bronchoalveolar lavage fluid; proinflammatory cytokines; neutrophil elastase; matrix metalloproteinase-12; secretory immunoglobulin A; surfactant protein D

Compliance with ethical standards. The experimental study was approved by the Independent Ethics Committee at the Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Protocol No. 273, December 20, 2022), conducted according to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123), European Union Directive 2010/63 EU of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

For citation: Preobrazhenskaya T.N., Lebedeva E.S. Pneumoprotective effect of acetylcysteine during long-term exposure to nitrogen dioxide. *Toxicologicheskii vestnik / Toxicological Review* 2026; 34(2): 150–156. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-2-150-156> <https://elibrary.ru/oknnkf> (in Russian)

For correspondence: Tatiana N. Preobrazhenskaya, e-mail: tanapp@yandex.ru

Authors contribution: Preobrazhenskaya T.N. — conducting the experiment, data analysis, study design, article writing; Lebedeva E.S. — conducting the experiment, data analysis, article writing. All co-authors made significant contributions to the conception, conduct of the study and preparation of the article, and read and approved the final version before publication.

Conflict of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: May 12, 2025 / Revised: March 04, 2026 / Accepted: March 27, 2026 / Published: April 30, 2026

Введение

Загрязнение атмосферного воздуха является серьёзной проблемой общественного здравоохранения [1, 2]. Одним из наиболее распространённых антропогенных загрязнителей атмосферного воздуха остаётся диоксид азота, образующийся в результате различных процессов сгорания, особенно в промышленных районах и мегаполисах с интенсивным автомобильным движением, а также при детонации взрывчатых веществ [3, 4]. В последние годы отмечается повышенный исследовательский интерес к роли диоксида азота не только как компонента сложных загрязняющих воздух смесей, но и как независимого фактора риска для здоровья населения [5–8]. В эпидемиологических исследованиях изменение содержания диоксида азота является надёжным предиктором рисков для здоровья и индикатором качества воздуха [9]. Лёгочная функция нарушается даже при незначительном краткосрочном воздействии диоксида азота, при длительном же увеличивается риск респираторных патологий (особенно хронической обструктивной болезни лёгких и бронхиальной астмы), необратимых поражений лёгких с развитием лёгочного фиброза и смертности от всех причин [10–13]. Доказан потенцирующий эффект воздействия диоксида азота на заражение вирусом SARS-CoV-2, увеличивающий риск смертности [14, 15]. На основании расширения сведений о пагубном воздействии диоксида азота на здоровье человека Всемирная организация здравоохранения в 2021 г. снизила нормативы годового содержания диоксида азота в воздухе на 75% (с 40 мкг/м³ до 10 мкг/м³) [7].

Будучи свободным радикалом, диоксид азота действует как мощный окислитель, инициируя окислительный стресс за счёт образования избытка активных форм кислорода, что ведёт к истощению запасов антиоксидантов в организме, усилению воспалительной реакции и повреждению клеток, в первую очередь альвеолярных эпителиоцитов. В последние годы возрос интерес к использованию ацетилцистеина, известного с 1960-х годов препарата-муколитика, в качестве потенциального средства лечения многих болезней и расстройств, сопровождающихся окислительным стрессом [16–18]. Благодаря наличию в структуре молекулы тиоловых групп ацетилцистеин может эффективно нейтрализовать реактивные формы кислорода и азота, в том числе диоксид азота [19]. Однако экспериментальные и клинические исследования по использованию ацетилцистеина для лечения и профилактики

широкого спектра патологических состояний часто дают противоречивые результаты или проводятся *in vitro* [18].

Цель исследования – оценить протективный эффект перорального введения ацетилцистеина на иммунологический профиль и клеточный состав бронхоальвеолярной лаважной жидкости крыс при длительном ингаляционном воздействии диоксида азота.

Материал и методы

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 160–180 г (возраст 6–7 недель) разведения ФГБУ «Питомник лабораторных животных «Рапполово» РАН (Всеволожский р-н Ленинградской обл.). Исследование проводилось в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой 2010/63/EU от 22.09.2010 Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, и одобрено независимым этическим комитетом при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол от 20 декабря 2022 г. № 273).

Крысы содержались в помещении, соответствующем гигиеническим требованиям, предъявляемым к условиям содержания данного вида лабораторных животных (температура воздуха плюс 20–26 °С, относительная влажность воздуха 60–70%, 12-часовой цикл света и темноты).

Для проведения ингаляционных затравок диоксидом азота крыс помещали в камеру, смонтированную в вытяжном шкафу, которая соединялась шлангом с лабораторной установкой для получения диоксида азота. В результате химической реакции нитрита натрия с серной кислотой образовывалась смесь оксидов азота, которая по отводной трубке нагнеталась в камеру с животными. Под влиянием кислорода воздуха бесцветный оксид азота переходил в наиболее стабильный жёлто-бурый диоксид. Через специальное отверстие в начале и в конце экспозиции из камеры забирались пробы воздуха для определения концентрации диоксида азота, которая составляла 30–40 мг/м³ (15–19 ppm). Содержание диоксида азота в камере контролировали при помощи газоанализатора ДАХ-М-03 («Аналит-Прибор», Россия). Ингаляции проводили в прерывистом режиме (три экспозиции в день по 30 мин с получасовым интервалом) на протяжении 60 дней. Для оценки эффекта

перорального введения ацетилцистеина на иммунологический профиль и клеточный состав бронхоальвеолярной лаважной жидкости были сформированы три группы животных.

1. Опытной группе животных ($n = 11$) ежедневно за полчаса до экспозиции диоксида азота через пищеводный зонд вводили свежеприготовленный на основе 0,9%-го раствора натрия хлорида раствор ацетилцистеина (АЦЦ, Sandoz, Германия) из расчёта 50 мг/кг массы тела объёмом 1,5 мл. Дозу рассчитывали исходя из суточной дозы 600 мг, рекомендованной для человека при хроническом применении, с учётом межвидового пересчёта [20]. После перорального введения пиковые концентрации в плазме достигаются в период от 30 мин до одного часа [21].

2. Контрольной группе животных ($n = 11$) ежедневно за полчаса до экспозиции диоксидом азота для имитации внутрижелудочного введения *per os* вводили 1,5 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида.

3. Интактная группа животных ($n = 9$) не подвергалась никакому воздействию (ни экспозиции диоксидом азота, ни пероральному введению препаратов).

Животных выводили из опыта путём цервикальной дислокации. Сразу после эвтаназии животное размещали на операционном столике, трахею обнажали через срединный разрез и каниюлировали стерильным катетером. Лёгкие извлекали из грудной клетки. Проведение бронхоальвеолярного лаважа осуществляли на изолированных лёгких: однократно с помощью шприца в лёгкие вводили 4 мл стерильного физиологического раствора комнатной температуры, процедуру повторяли 4–5 раз. После каждого введения свободно оттекающую лаважную жидкость собирали в силиконированную пробирку, центрифугировали 10 мин при 1000 об/мин. Для определения цитограммы бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) в мазках, окрашенных по Романовскому – Гимзе, с помощью световой микроскопии подсчитывали различные клеточные элементы на 200 клеток и их процентное содержание. Методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием видоспецифичных коммерческих тест-систем фирмы Cusabio Biotech (Китай) в пробах БАЛЖ определяли содержание фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина-8 (IL-8), нейтрофильной эластазы (NE), матриксной металлопротеиназы-12 (MMP-12), секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и сурфактантного протеина D (SP-D).

Статистическую обработку выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0

(Windows). Количественные данные представляли как средние значения (M) \pm стандартная ошибка среднего значения (m). Достоверность различий двух сравниваемых средних величин оценивали по t -критерию Стьюдента. Различия сравниваемых показателей считались достоверными при $p < 0.05$.

Результаты

После 60-дневной экспозиции диоксидом азота содержание TNF- α в БАЛЖ контрольных крыс увеличивалось в 2,3 раза, содержание IL-8 – в 2,4 раза по сравнению с показателями интактной группы ($p < 0.05$) (табл. 1). Популяция нейтрофилов в БАЛЖ контрольной группы увеличивалась в 6,6 раза ($p < 0.05$) (табл. 2) по сравнению с группой интактных животных, что могло быть обусловлено возросшей продукцией IL-8, обладающего хемоаттрактантной активностью в отношении нейтрофилов. Приток нейтрофилов и увеличение в 1,8 раза популяции лимфоцитов в БАЛЖ контрольных животных ($p < 0.05$) (см. табл. 2) свидетельствовали о развивающейся в лёгочной ткани воспалительной реакции.

Под влиянием TNF- α и IL-8 нейтрофилы секретируют во внеклеточное пространство протеазы, в том числе нейтрофильную эластазу, содержание которой в БАЛЖ контрольной группы превышало значение этого показателя в интактной группе почти в два раза ($p < 0.05$) (см. табл. 1). Активированные альвеолярные макрофаги и бронхиальные эпителиоциты продуцируют матриксную металлопротеиназу-12 ($p < 0.05$) (см. табл. 1), обладающую, как и нейтрофильная эластаза, высокой каталитической активностью в отношении эластина внеклеточного матрикса лёгких, что способствует деградации лёгочной паренхимы и формированию участков эмфиземы. Также MMP-12 может активировать латентную форму TNF- α на поверхности макрофагов и таким образом усиливать хроническое воспаление дыхательных путей. На фоне активации воспалительного процесса в БАЛЖ контрольных крыс почти в два раза по сравнению с интактной группой снижалось содержание компонентов врождённой иммунной защиты – сурфактантного протеина D и секреторного IgA ($p < 0.05$) (см. табл. 1).

Результатом ежедневного перорального введения ацетилцистеина на протяжении 60 дней экспозиции диоксидом азота было восстановление цитоиммунологического профиля БАЛЖ. Содержание TNF- α , IL-8, нейтрофильной эластазы и MMP-12 достоверно снижалось по сравнению с контролем ($p < 0.05$) и практически не отли-

Таблица 1 / Table 1

Влияние перорального введения ацетилцистеина на иммунологический профиль бронхоальвеолярной лаважной жидкости крыс на фоне 60-дневного воздействия диоксида азота**Effect of oral administration of acetylcysteine on the immunological profile of rat bronchoalveolar lavage fluid after 60 days of exposure to nitrogen dioxide**

Показатель Parameter	Интактная группа Intact group <i>n</i> = 9	Контрольная группа Control group <i>n</i> = 11	Опытная группа (АЦЦ) Experimental group (Acetylcysteine) <i>n</i> = 11
TNF- α , пг/мл pg/ml	10.23 \pm 1.04	23.21 \pm 1.19 *	12.34 \pm 1.53 **
IL-8, пг/мл pg/ml	13.11 \pm 1.12	31.42 \pm 2.02 *	17.12 \pm 1.64 **
NE, нг/мл ng/mL	18.34 \pm 2.18	35.13 \pm 2.31 *	22.17 \pm 2.08 **
MMP-12, нг/мл ng/mL	0.98 \pm 0.07	1.56 \pm 0.16 *	1.26 \pm 0.09
SP-D, пг/мл pg/ml	78.45 \pm 6.74	35.21 \pm 7.19 *	92.48 \pm 8.44 **
sIgA, мкг/мг белка sIgA, μ g/mg of protein	16.12 \pm 1.08	9.28 \pm 1.12 *	31.59 \pm 4.23 **

Примечание. * – различие относительно интактной группы, $p < 0,05$; ** – различие относительно контрольной группы, $p < 0,05$.

Note. * – difference relative to the intact group, $p < 0.05$; ** – difference relative to the control group, $p < 0.05$.

Таблица 2 / Table 2

Влияние перорального введения ацетилцистеина на клеточный состав бронхоальвеолярной лаважной жидкости крыс на фоне 60-дневного воздействия диоксида азота ($M \pm m$)**Effect of oral administration of acetylcysteine on the bronchoalveolar lavage fluid cellular composition in rats exposed to nitrogen dioxide for 60 days ($M \pm m$)**

Группа Group	Макрофаги, % Macrophages, %	Нейтрофилы, % Neutrophils, %	Лимфоциты, % Lymphocytes, %
Интактная / Intact (<i>n</i> = 9)	86.7 \pm 1.6	4.2 \pm 0.5	9.1 \pm 1.6
Контрольная / Control (<i>n</i> = 11)	55.6 \pm 4.7 *	27.8 \pm 4.1 *	16.6 \pm 2.1 *
Опытная (АЦЦ) / Experimental (Acetylcysteine) <i>n</i> = 11	80.4 \pm 2.5 **	7.8 \pm 1.1 **	11.8 \pm 0.9 **

Примечание. * – отличие от интактной группы, $p < 0.05$; ** – отличие от контрольной группы, $p < 0.05$.

Note. * – difference relative to the intact group, $p < 0.05$; ** – difference relative to the control group, $p < 0.05$.

чалось от соответствующих значений в группе интактных животных (см. табл. 1). Значительно возросла интенсивность синтеза факторов, характеризующих состояние местной иммунной защиты и функциональной сохранности бронхоальвеолярного эпителия. Так, содержание SP-D в БАЛЖ опытной группы животных увеличивалось в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$) (см. табл. 1). Содержание секреторного IgA в 3,4 раза превышало показатель контрольной группы ($p < 0.05$) (см. табл. 1) и почти в два раза – показатель интактной группы ($p < 0.05$) (см. табл. 1). Под влиянием ацетилцистеина нормализовался клеточный состав БАЛЖ (см. табл. 2). Процентное содержание нейтрофилов существенно снижалось по сравнению с контролем ($p < 0.05$) (см. табл. 2), хотя оставалось несколько выше, чем в интактной группе.

Обсуждение

Вдыхаемый диоксид азота проникает до уровня бронхиол и альвеолярных ходов и вызывает прямое повреждение бронхоальвеолярного эпителия, реагируя с субстратами в жидкости слизистой оболочки дыхательных путей. Образующиеся токсичные окисленные соединения оказывают модулирующее влияние на альвеолярную популяцию клеток – эффекторов воспаления, изменяя их активационный статус и профиль продуцируемых провоспалительных цитокинов, тем самым усиливая приток клеток воспаления в бронхоальвеолярное пространство. Самыми многочисленными иммунными клетками на поверхности бронхоальвеолярного эпителия являются альвеолярные макрофаги, экспрессирующие и продуцирующие в ответ на ингалируемые агрессивные

агенты провоспалительные медиаторы (TNF- α , IL-8 и др.) [22]. Воздействие диоксида азота связано с увеличением проницаемости лёгочного эпителия вследствие слушивания эпителиальных клеток с обнажением базальной мембраны и нарушения плотных межклеточных контактов, что приводит к инфильтрации нейтрофилов в бронхоальвеолярное пространство [23, 24].

Наиболее уязвимыми и чувствительными к диоксиду азота являются альвеолоциты II типа, участвующие в синтезе сурфактанта и представляющие пул прогениторных клеток лёгких с большим репаративным потенциалом [25]. Значимое снижение содержания сурфактантного протеина D в группе контрольных крыс могло быть связано с апоптозом секретирующих SP-D альвеолоцитов II типа и нецилиарных клеток бронхиол (клеток Клара) и просачиванием SP-D в системный кровоток через воспалённую или повреждённую альвеолярно-капиллярную мембрану. Другим важным маркёром местного врождённого иммунитета является секреторный IgA, синтезируемый плазматическими клетками базальной мембраны лёгких и располагающийся на поверхности респираторного эпителия. Отмеченное после 60-дневной экспозиции диоксида азота снижение содержания sIgA в БАЛЖ непосредственно связано с нарушением структурной целостности и иммуобарьерной функции бронхоальвеолярного эпителия.

Несмотря на многочисленные исследования, остаются неясными механизмы, посредством которых ацетилцистеин проявляет свои антиоксидантные, цитопротекторные и иммуномодулирующие свойства [16]. Предполагается, что наряду с непосредственным поглощением активных форм кислорода он оказывает косвенное антиоксидантное действие благодаря своей способности восполнять истощённые запасы глутатиона — основного компонента антиоксидантной защиты лёгких [26]. При пероральном приёме ацетилцистеин быстро всасывается в тонком кишечнике и диффундирует в клетки, где гидролизует до цистеина, который служит субстратом для синтеза глутатиона [25]. Ранее нами было показано, что под влиянием прерывистых ингаляций диоксидом азота содержание глутатиона в лёгочной ткани снижалось к 60-му дню экспозиции на 56% относительно исходного уровня ($p < 0.05$) [27]. Восстановление цитозольного и митохондриального уровней глутатиона способствует инактивации реактивных форм кислорода, пероксинитритов, перекисей липидов и таким образом предотвращает повреждение клеток. Некоторые авторы связывают пневмопротективный эффект приме-

нения ацетилцистеина с активацией транскрипционного фактора Nrf2, который действует как регулятор антиоксидантных, цитопротекторных и детоксифицирующих ферментов, представляющих мощную защитную систему клетки, а также с усилением секреторной активности альвеолярных клеток II типа, что приводит к увеличению синтеза сурфактанта [17]. Недавно было сделано предположение об альтернативном механизме, объясняющем эффекты ацетилцистеина как результат его превращения в сероводород и сульфановые формы серы, обладающие антиоксидантными и цитопротекторными свойствами [27].

Ограничения исследования. Показатели бронхоальвеолярной лаважной жидкости животных анализировали после воздействия диоксидом азота (30–40 мг/м³) на протяжении 60 дней (три раза в день по 30 мин с получасовым интервалом). Полученные данные могут отличаться при иных условиях эксперимента.

Заключение

Бронхоальвеолярный эпителий является защитным барьером от вдыхаемых агрессивных поллютантов. Его повреждение вызывает дезорганизованный иммунный ответ и усиление воспалительных процессов. Под влиянием 60-дневной экспозиции диоксидом азота изменялся цитоиммунологический профиль бронхоальвеолярного пространства подопытных животных: увеличивался приток нейтрофилов, нарастало содержание провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-8) и обладающих протеазной деструктивной активностью ферментов (NE и MMP-12), снижалось содержание маркёров местной иммунной защиты (SP-D и sIgA), обусловленное нарушением структурной целостности бронхоальвеолярного эпителия. Результатом ежедневного перорального введения ацетилцистеина на протяжении 60 дней экспозиции диоксидом азота были восстановление цитоиммунологического профиля БАЛЖ (TNF- α , IL-8, нейтрофильной эластазы и MMP-12), увеличение интенсивности синтеза факторов местной иммунной защиты и функциональной сохранности бронхоальвеолярного эпителия (SP-D, sIgA), восстановление клеточного состава БАЛЖ. Таким образом, ежедневное пероральное введение ацетилцистеина на протяжении 60 дней экспозиции диоксидом азота могло способствовать сохранению структурно-функционального статуса лёгких, препятствовать развитию воспалительного процесса и aberrантному ремоделированию лёгочной ткани. Ацетилцистеин

представляет собой безопасное, дешёвое, доступное вещество и может служить эффективным профилактическим средством, предотвращаю-

щим негативные последствия, связанные с воздействием на лёгкие оксидантного поллютанта диоксида азота.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1–19, 21, 22, 24–26 см References)

20. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020; 10(1): 19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28> <https://elibrary.ru/kvzbbv>
23. Двораковская И.В., Кузубова Н.А., Фионик А.М., Платонова И.С., Лебедева Е.С., Данилов Л.Н. Патологическая анатомия бронхов и

- респираторной ткани крыс при воздействии диоксида азота. *Пульмонология*. 2009; (1): 78–82. <https://elibrary.ru/kyutpl>
27. Козлова М.Я., Лебедева Е.С., Преображенская Т.Н., Гребенюк А.Н. Активность перекисидации липидов в процессе ремоделирования легких под влиянием длительного воздействия диоксида азота. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2011; 12: 301–10. <https://elibrary.ru/pcaphz>

REFERENCES

1. Turner M.C., Andersen Z.J., Neira M., Krzyzanowski M., Malmqvist E., González Ortiz A., et al. Clean air in Europe for all! Taking stock of the proposed revision to the ambient air quality directives: a joint ERS, HEI and ISEE workshop report. *Eur. Respir. J.* 2023; 62(4): 2301380. <https://doi.org/10.1183/13993003.01380-2023>
2. Shetty S.S., Deepthi D., Harshitha S., Sonkusare S., Naik P.B., Kumari N.S., et al. Environmental pollutants and their effects on human health. *Heliyon*. 2023; 9(9): e19496. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19496>
3. Bălă G.P., Răjioveanu R.M., Tudorache E., Motișan R., Oancea C. Air pollution exposure – the (in)visible risk factor for respiratory diseases. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2021; 28(16): 19615–28. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13208-x>
4. Perez-Lauterbach D., Nahum R., Ahmad H., Topeff J.M., Dossick D., Cole J.B., et al. Dose-dependent pulmonary injury following nitrogen dioxide inhalation from Kinepak™ detonation. *J. Emerg. Med.* 2019; 57(2): 177–80. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.03.028>
5. Kravchenko J., Lyerly H.K. The impact of coal-powered electrical plants and coal ash impoundments on the health of residential communities. *N. C. Med. J.* 2018; 79(5): 289–300. <https://doi.org/10.18043/nmc.79.5.289>
6. Forastiere F., Peters A. Invited perspective: The NO₂ and mortality dilemma solved? Almost there! *Environ. Health Perspect.* 2021; 129(12): 121304. <https://doi.org/10.1289/EHP10286>
7. Kephart J.L., Gouveia N., Rodríguez D.A., Indvik K., Alfaro T., Texcalac-Sangrador J.L., et al. Ambient nitrogen dioxide in 47 187 neighbourhoods across 326 cities in eight Latin American countries: population exposures and associations with urban features. *Lancet Planet. Health.* 2023; 7(12): e976–84. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(23\)00237-1](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(23)00237-1)
8. Mariscal-Aguilar P., Gómez-Carrera L., Carpio C., Zamarrón E., Bonilla G., Fernández-Velilla M., et al. Relationship between air pollution exposure and the progression of idiopathic pulmonary fibrosis in Madrid: Chronic respiratory failure, hospitalizations, and mortality. A retrospective study. *Front. Public Health.* 2023; 11: 1135162. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1135162>
9. Moshammer H., Poteser M., Kundi M., Lemmerer K., Weitensfelder L., Wallner P., et al. Nitrogen-dioxide remains a valid air quality indicator. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(10): 3733. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103733>
10. Huangfu P., Atkinson R. Long-term exposure to NO₂ and O₃ and all-cause and respiratory mortality: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Int.* 2020; 144: 105998. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105998>
11. Huang S., Li H., Wang M., Qian Y., Steenland K., Caudle W.M., et al. Long-term exposure to nitrogen dioxide and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Total Environ.* 2021; 776: 145968. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145968>
12. Meng X., Liu C., Chen R., Sera F., Vicedo-Cabrera A.M., Milojevic A., et al. Short term associations of ambient nitrogen dioxide with daily total, cardiovascular, and respiratory mortality: multilocation analysis in 398 cities. *BMJ.* 2021; 372: n534. <https://doi.org/10.1136/bmj.n534>
13. Chen X., Qi L., Li S., Duan X. Long term NO₂ exposure and mortality: A comprehensive meta-analysis. *Environ. Pollut.* 2024; 341: 122971. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.122971>
14. Frontera A., Cianfanelli L., Vlachos K., Landoni G., Cremona G. Severe air pollution links to higher mortality in COVID-19 patients: The “double-hit” hypothesis. *J. Infect.* 2020; 81(2): 255–9. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.031>
15. Di Ciaula A., Bonfrate L., Portincasa P., Appice C., Belfiore A., Binetti M., et al. Nitrogen dioxide pollution increases vulnerability to COVID-19 through altered immune function. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2022; 29(29): 44404–12. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-19025-0>
16. Tenório M.C.D.S., Graciliano N.G., Moura F.A., Oliveira A.C.M., Goulart M.O.F. N-Acetylcysteine (NAC): Impacts on human health. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(6): 967. <https://doi.org/10.3390/antiox10060967>
17. Mokra D., Mokry J., Barosova R., Hanusrichterova J. Advances in the use of N-acetylcysteine in chronic respiratory diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12(9): 1713. <https://doi.org/10.3390/antiox12091713>
18. Tieu S., Charchoglyan A., Paulsen L., Wäger-Lesperance L.C., Shandilya U.K., Bridle B.W., et al. N-Acetylcysteine and its immunomodulatory properties in human and domesticated animals. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12(10): 1867. <https://doi.org/10.3390/antiox12101867>
19. Aldini G., Altomare A., Baron G., Vistoli G., Carini M., Borsani L., et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic. Res.* 2018; 52(7): 751–62. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1468564>
20. Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Dose selection in preclinical studies: cross-species dose conversion. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2020; 10(1): 19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28> <https://elibrary.ru/kvzbbv> (in Russian)
21. Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: The need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol. Ther.* 2014; 141(2): 150–9. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.09.006>
22. Aegerter H., Lambrecht B.N., Jakubczik C.V. Biology of lung macrophages in health and disease. *Immunology*. 2022; 55(9): 1564–80. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.08.010>
23. Dvorakovskaya I.V., Kuzubova N.A., Fionik A.M., Platonova I.S., Lebedeva E.S., Danilov L.N. Pathological anatomy of the bronchi and respiratory tissue of rats exposed to nitrogen dioxide. *Pul'monologiya*. 2009; (1): 78–82. <https://elibrary.ru/kyutpl> (in Russian)
24. Woodby B., Arnold M.M., Valacchi G. SARS-CoV-2 infection, COVID-19 pathogenesis, and exposure to air pollution: What is the connection? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2021; 1486(1): 15–38. <https://doi.org/10.1111/nyas.14512>
25. Liu D., Xu C., Jiang L., Zhu X. Pulmonary endogenous progenitor stem cell subpopulation: Physiology, pathogenesis, and progress. *J. Intensive Med.* 2023; 3(1): 38–51. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2022.08.005>
26. Pedre B., Barayeu U., Ezeriga D., Dick T.P. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H₂S and sulfane sulfur species. *Pharmacol. Ther.* 2021; 228: 107916. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107916>
27. Kozlova M.Ya., Lebedeva E.S., Preobrazhenskaya T.N., Gребенюк А.Н. Activity of lipid peroxidation in the lung remodeling influenced by long-time intermittent exposure of nitrogen dioxide. *Medline.ru. Rossiiskii biomeditsinskii zhurnal*. 2011; 12: 301–10. <https://elibrary.ru/pcaphz> (in Russian)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Преображенская Татьяна Николаевна – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры военной токсикологии и медицинской защиты ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tanapp@yandex.ru

Лебедева Елена Сергеевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: osmelena@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatiana N. Preobrazhenskaya – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Military Toxicology and Medical Protection, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8138-7811> E-mail: tanapp@yandex.ru

Elena S. Lebedeva – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher at the Research Institute of Pulmonology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6887-0166> E-mail: osmelena@mail.ru