

Е. А. ДЕВИНА, Т. Ю. ПРИНЬКОВА, А. Д. ТАГАНОВИЧ

**ВЛИЯНИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ
АКТИВНОСТЬ И ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ИЗОЛИРОВАННЫХ
АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГОВ, КОНТАКТИРОВАВШИХ С ЭКСТРАКТОМ
СИГАРЕТНОГО ДЫМА**

Белорусский государственный медицинский университет

(Поступила в редакцию 15.04.2010)

Исследования последних лет показали, что одной из основных причин возникновения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является курение табака [1]. Центральная роль в развитии ХОБЛ отводится альвеолярным макрофагам (АМ), что обусловлено их локализацией и наличием у них сильных эффекторных свойств. В частности, обсуждается возможное участие свободных радикалов, продуцируемых этими клетками, в формировании воспалительной реакции.

В норме активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота, образуемые АМ, являются важными элементами защиты организма, так как обладают антибактериальными и противоопухолевыми свойствами, выполняют регуляторные функции [2]. Повреждающее действие АФК на клетки прослеживается в условиях, способствующих их избыточному образованию. При курении табака в легкие поступает большое количество оксидантов и АФК, содержащихся в сигаретном дыме (СД) [3]. Имея в своем составе неспаренные электроны, АФК, такие как супероксид анион ($O_2^{\cdot-}$) и гидроксильный радикал (OH^{\cdot}), обладают высокой реакционной способностью к окислению белков, ДНК и липидов. Продукты такого окисления могут непосредственно вызывать повреждение легких или действовать через стимуляцию образования в клетках вторичных активных радикалов или других биологически активных соединений [4]. Есть сведения, что повышенный уровень АФК формирует воспалительную реакцию в легких за счет активации таких факторов транскрипции, как ядерный фактор-кВ (NF-кВ) и активаторный белок-1 (AP-1) [5]. АФК могут стимулировать слизееобразование, ингибировать антипротеазы и вызывать апоптоз клеток [6].

Основу антиоксидантной ферментативной защиты клетки составляют супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и ферменты глутатион-редокс-цикла, так как они предотвращают цепные свободнорадикальные реакции посредством снижения концентраций радикалов, инициирующих этот процесс.

Выполненные нами ранее экспериментальные исследования *in vitro* показали, что СД оказывает выраженное влияние на окислительный метаболизм и функциональное

состояние АМ. Было установлено, что при воздействии СД уменьшается доля жизнеспособных АМ в культуре клеток, нарушается структурная целостность клеточных мембран, снижается внутриклеточный уровень нитрит-ионов, увеличивается продукция АФК на фоне угнетения активности ферментов антиоксидантной защиты и истощения пула восстановленного глутатиона (Г-SH), возрастает интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетается фагоцитоз [7].

Учитывая, что АФК принимают участие в патогенезе ХОБЛ, изучается возможность использования антиоксидантов в качестве средств эффективного лечения этого заболевания.

N-Ацетилцистеин (N-АЦ) – фармакопейный лекарственный препарат, который используется для лечения больных ХОБЛ, поскольку обладает выраженным муколитическим действием. Муколитическая активность N-АЦ связана с наличием в его структуре SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи белков слизи – протеогликанов, вызывая снижение вязкости мокроты [8]. Появились доказательства способности N-АЦ оказывать антиоксидантное и антиоксидантное действие [9]. Кроме того, поставляя цистеин внутрь клеток, N-АЦ может вызывать повышение уровня Г-SH [10]. Сообщают, что у курильщиков N-АЦ способствовал нормализации клеточного состава бронхо-альвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), уменьшал стимулированную продукцию АФК и уровень маркеров воспаления [11].

Сведения о влиянии N-АЦ на АМ при контакте с СД, как и в его отсутствие, несмотря на важность этой информации, оказались немногочисленными и разрозненными.

С учетом вышеизложенного в данной работе изучалось прямое действие N-АЦ на альвеолярные макрофаги, чтобы выяснить его способность устранять функциональные и метаболические сдвиги, вызванные воздействием СД.

Цель исследования – изучить эффекты N-ацетилцистеина на фагоцитарную активность, показатели оксидантно-антиоксидантного состояния и метаболизм оксида азота в альвеолярных макрофагах в условиях воздействия сигаретного дыма.

Материалы и методы исследования. АМ получали из БАЛЖ крыс. Лаважную жидкость центрифугировали. Клеточный осадок ресуспендировали в 3 мл питательной среды ДМЕМ. Клеточную суспензию высевали на чашки Петри в концентрации $2 \cdot 10^6$ макрофагов, добавляли N-АЦ (0,01 мМ) и помещали в CO₂-инкубатор (температура 37 °С, увлажненная атмосфера, 5% CO₂) на 2 ч. После инкубации жидкую фазу удаляли, к адгезированным макрофагам добавляли ДМЕМ, обогащенную СД, содержащим 0,7 и 2,1 г/л смол, и инкубировали в течение 1 и 20 ч.

Экстракт сигаретного дыма (ЭСД) в концентрации 2,1 г/л был приготовлен путем пропускания дыма от трех сигарет («Крона», Беларусь; содержание смол в 1 сигарете – 14 мг) со скоростью 1 сигарета/мин через 20 мл среды ДМЕМ с помощью вакуумного насоса. ЭСД в концентрации 0,7 г/л получали путем разведения исходного экстракта. ЭСД-среду стерилизовали с помощью бактериального фильтра (Sigma, США) диаметром пор 0,22 мкм, рН 7,4.

Для стимуляции АМ использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) в концентрации 1 мкг/мл. После инкубации АМ соскребали с поверхности чашек скрепером и клеточную суспензию гомогенизировали. Количество H_2O_2 определяли спектрофотометрическим методом по реакции окисления 3,3',5,5'-тетраметилбензидина пероксидазой из хрена [12]. Определение содержания небелковых SH-групп проводили спектрофотометрически с использованием реактива Элмана. Генерацию NO^{\cdot} оценивали определяя концентрацию стабильного конечного метаболита оксида азота – нитрита (NO_2^-). Активность СОД определяли непрямым спектрофотометрическим методом, основанным на использовании реакции супероксидзависимого окисления кверцетина; глутатионпероксидазы (ГПО) – по скорости окисления Г-SH в присутствии гидроперекиси трет-бутила [13]. Активность каталазы измеряли методом комплексообразования с солями молибдена [14]. Для оценки фагоцитарной активности определяли фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число микроорганизмов (*Staph. aureus*), поглощенных одним АМ, и фагоцитарный показатель (ФП) – долю фагоцитирующих клеток в %.

Отклонения определяемых показателей оценивали путем сравнения их значений с полученными при исследовании АМ, которые не контактировали с СД (контроль). Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Статистическая значимость полученных результатов была оценена при помощи U-теста Манна – Уитни для непараметрических выборок. Различия считали значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При инкубации АМ в присутствии N-АЦ изменялись значения определяемых показателей. Спустя 1 ч ФП увеличился в среднем на 7% и наблюдалась тенденция к увеличению ФЧ (табл. 1). Через 1 и 20 ч инкубации клеток после контакта с N-АЦ степень увеличения проявлялась приблизительно одинаково. Концентрация H_2O_2 в АМ снижалась на 18,5 % через 1 ч после прединкубации с N-АЦ. Через 20 ч этих различий уже не выявлялось. Как через 1 ч, так и через 20 ч после инкубации АМ, обработанных N-АЦ, в них значимо повышались активность Кат, ГПО и уровень Г-SH. Активность Кат через 1 ч после обработки N-АЦ повысилась на 26,8%, активность ГПО – на 15,7%, внутриклеточная концентрация Г-SH – на 14,8%; через 20 ч

после обработки клеток N-АЦ – на 20,2; 28,3 и 27,8%, соответственно. Активность СОД не отличалась в контрольных АМ и обработанных N-АЦ.

ФП уменьшился через 1 ч и еще более выражено – через 20 ч инкубации АМ в среде, содержащей ЭСД. У обработанных с N-АЦ клеток ФП через 1 ч контакта с ЭСД был достоверно выше, чем у клеток без N-АЦ, на 14,3% и 31,6% соответственно концентрации смол в ЭСД (0,7 и 2,1 г/л), хотя медианы значений оставались ниже контрольных. Аналогичные изменения отмечались для ФЧ.

Через 20 ч контакта с ЭСД у АМ, предварительно обработанных N-АЦ, ФП был выше, чем у клеток без прединкубации с N-АЦ, но только при минимальной концентрации ЭСД (0,7 г/л). При этом наблюдалась тенденция к еще большему снижению ФЧ (Табл. 1).

Уровень H_2O_2 в АМ под влиянием ЭСД значительно повысился. Причем данные демонстрируют прямую концентрационную зависимость этого повышения от дозы ЭСД, (через 1 ч – на 29,6 и 48,1%, через 20 ч – на 20 и 50% соответственно по отношению к контролю). В клетках, предварительно обработанных N-АЦ с последующей инкубацией с ЭСД, в течение 1 ч количество H_2O_2 уменьшилось на 20% при концентрации ЭСД 0,7 г/л и на 25 % при концентрации ЭСД 2,1 г/л по сравнению с АМ, не обработанными N-АЦ. После 20 ч инкубации с ЭСД предварительная обработка АМ ацетилцистеином не сопровождалась существенным изменением уровня H_2O_2 по сравнению с клетками, не обработанными N-АЦ.

Активность СОД практически не претерпела изменений во всех экспериментальных группах, когда она определялась в АМ, контактировавших с ЭСД в течение 1 ч. Исключение составила группа, в которой АМ инкубировались в ЭСД в концентрации 2,1 г/л. Более длительная (20 ч) инкубация АМ с ЭСД сопровождалась резким падением активности этого фермента, с – 12,5 Е/л в контроле до 3,3 Е/л при концентрации ЭСД 0,7 г/л и до 2,1 Е/л при концентрации ЭСД 2,1 г/л (приведены медианы значений). В клетках, обработанных N-АЦ, активность СОД не отличалась от таковой в необработанных клетках. Активность Кат и ГПО значительно снижалась после экспозиции с ЭСД по сравнению с контролем, (после 1 ч инкубации: Кат – на 28,7 и 49% по мере увеличения концентрации ЭСД, ГПО – на 8,7 и 58,1% соответственно; после 20 ч инкубации: Кат – на 64,1 и 66,3%, ГПО – на 41 и 56,3% соответственно). Аналогично снизилось количество восстановленного Г-SH в АМ. Увеличение длительности инкубации сопровождалось статически значимым уменьшением уровня Г-SH – в среднем на 16,2%.

В клетках, предварительно обработанных N-АЦ, снижение уровня этих показателей также имело место. При этом оно практически не отличалось от такового в

клетках без прединкубации с N-АЦ, когда они контактировали с ЭСД в течение 20 ч. В АМ, которые инкубировались с ЭСД в течение 1 ч, активность Кат существенно выросла под влиянием N-АЦ (на 37,4% при концентрации ЭСД 0,7 г/л и на 77,7% при концентрации ЭСД 2,1 г/л). Однако в обоих случаях она не достигла контрольного уровня. Активность ГПО и концентрация Г-SH в клетках, обработанных N-АЦ, также были статистически достоверно выше, чем в необработанных АМ, но ниже контрольных значений.

Концентрация нитрит-ионов в АМ, стимулированных ЛПС, более чем в 3 раза превышала их концентрацию в нестимулированных клетках (табл. 2). Уровень NO_2^- после прединкубации АМ с N-АЦ снижался. Это отчетливо прослеживалось в нестимулированных ЛПС клетках и еще более в стимулированных. Выраженность снижения концентрации NO_2^- в стимулированных клетках была большей при концентрации N-АЦ 0,01 мМ и составила 17%, а при концентрации N-АЦ 0,1 мМ – 26,8% ($P < 0,05$).

В результате инкубации с ЭСД резко снижалось количество нитрит-ионов в АМ. При концентрации ЭСД в среде инкубации 0,7 г/л в нестимулированных клетках степень снижения составила 59%, а в стимулированных – 99 % (табл. 2). При концентрации ЭСД 2,1 г/л как в стимулированных, так и в нестимулированных ЛПС АМ наблюдалась несколько более высокая концентрация NO_2^- , чем в клетках, инкубированных с ЭСД в концентрации 0,7 г/л, но она все равно оставалась значительно ниже контрольного уровня.

В клетках, предварительно обработанных N-АЦ и контактировавших с ЭСД, уровень NO_2^- был выше, чем в клетках без N-АЦ. Особенно это заметно в АМ, стимулированных ЛПС. Имела значение и концентрация N-АЦ. В образцах клеток, обработанных 0,1 мМ N-АЦ уровень NO_2^- был существенно выше, чем при концентрации 0,01 мМ N-АЦ.

Как показали результаты нашего исследования уровень Г-SH увеличился после прединкубации клеток с N-АЦ. Поскольку выраженность увеличения была приблизительно одинаковой через 1 и 20 ч, можно полагать, что эффект появился сразу и в дальнейшем не имел развития. Это может быть обусловлено непрямым антиоксидантным действием N-АЦ, которое заключается в том, что он является предшественником Г-SH. Исследования *in vitro* показали, что N-АЦ легко проходит через клеточную мембрану и затем деацилируется, превращаясь в цистеин, который расходуется на синтез Г-SH [15].

Г-SH используется клетками, главным образом, для обезвреживания токсичных продуктов. В частности, он является участником глутатионпероксидазной реакции, в ходе

которой разрушается H_2O_2 . Полученные нами результаты показывают стимулирующее влияние N-АЦ на активность ГПО в АМ, которое, подобно уровню Г-SH, проявилось в течение 1 ч с учетом этого обстоятельства реальное повышение количества Г-SH под влиянием N-АЦ может быть больше наблюдаемого в нашей работе.

Увеличению активности ГПО под влиянием N-АЦ сопутствовало повышение активности Кат, которая также катализирует расщепление H_2O_2 . В клетках, обработанных N-АЦ, активность СОД не изменялась, а точнее, имела лишь тенденция к ее увеличению. Этот фермент ответственен за продукцию H_2O_2 . Таким образом, N-АЦ создает в АМ предпосылки для усиления катаболизма H_2O_2 при неизменной его продукции. Можно было бы считать закономерным наблюдаемое нами снижение концентрации H_2O_2 в АМ через 1 ч после прединкубации клеток с N-АЦ. Однако через 20 ч подобного снижения уже не наблюдалось.

Имеющиеся в литературе сведения о том, что N-АЦ способен влиять на образование АФК, противоречивы. Вначале было установлено, что очень высокая концентрация N-АЦ (> 15 мМ) ингибирует люминол-зависимую хемилюминесценцию нейтрофилов и моноцитов [16]. Позже это было объяснено как артефакт [17]. Впоследствии были опубликованы результаты, согласно которым N-АЦ в концентрации 100 мкмоль снижает уровень H_2O_2 в среде инкубации интактных и предварительно стимулированных АМ [18].

Краткосрочный эффект снижения уровня H_2O_2 в АМ под влиянием N-АЦ, неизменная активность СОД и сохраняющееся в течение длительного времени повышенная активность ферментов катаболизма H_2O_2 наводят на мысль о существовании других путей его превращения. Было показано, что SH-группы N-АЦ способны взаимодействовать с H_2O_2 . В результате образуется конечный продукт – дисульфидная форма N-АЦ [19]. В связи с этим некоторые авторы допускают, что снижение образования H_2O_2 в макрофагах, обработанных N-АЦ, свидетельствует об антиоксидантном действии N-АЦ в большей степени нежели о его влиянии на клеточные механизмы [20].

В целом благоприятное влияние N-АЦ на оксидантно-антиоксидантное состояние интактных АМ сочеталось с повышением фагоцитарной активности клеток, на что указывает увеличение ФП. Стимулирующее влияние N-АЦ на фагоцитарную активность АМ наблюдали и другие исследователи [18].

Приведенные в данной работе результаты еще раз наглядно продемонстрировали, что в АМ, которые контактировали с СД, нарушено равновесие оксиданты/антиоксиданты в сторону накопления АФК. в частности, H_2O_2 , и снижения активности важнейших антиоксидантных ферментов.

Выраженность изменений, как правило, зависела от концентрации ЭСД и была наибольшей при концентрации 2,1 г/л. Количественные особенности, как и ожидалось, сводились к большей выраженности изменений при длительной инкубации клеток с ЭСД. Эти данные наводят на то, что развитие оксидативного стресса и сопряженное с ним снижение фагоцитарной активности проявляется в АМ уже при минимальном (по времени) контакте с СД, а при более продолжительном контакте уже имеющиеся изменения усугубляются.

В макрофагах, контактировавших с ЭСД, N-АЦ снижал выраженность изменений некоторых из определяемых показателей. Наблюдалось незначительное увеличение ФП. Однако контрольный уровень поглотительной способности клеток не был достигнут ни при кратковременном, ни при длительном контакте с ЭСД.

Влияние N-АЦ на показатели оксидантно-антиоксидантного состояния после контакта с ЭСД также было различным. Если анализировать работу ферментов, участвующих в метаболизме H_2O_2 , то N-АЦ эффективно препятствовал снижению их активности только при кратковременном контакте АМ с ЭСД. В результате длительного контакта с ЭСД в клетках с N-АЦ активность ГПО и СОД еще больше снизилась. Аналогично, уменьшение снижения концентрации Г-SH в АМ, контактировавших с СД, но прединкубированных с N-АЦ, было заметно только при кратковременном контакте с ЭСД. Следствием несостоятельности регуляторного влияния N-АЦ при длительном контакте АМ с ЭСД на вышеназванные показатели представляется наблюдаемое нами отсутствие снижения первоначально повышенной под воздействием ЭСД концентрации H_2O_2 .

Согласно данным литературы в ряде исследований *in vitro* и *in vivo* изучалось влияние N-АЦ на функциональные и метаболические сдвиги в АМ, контактировавших с СД [21]. Так, СД, поступавший в легкие мыши через трахею, вызывал дозозависимое снижение общего легочного фонда Г-SH. Введение N-АЦ вместе с СД предотвращало снижение Г-SH в легких [15]. Есть данные и об улучшении фагоцитарной активности АМ, инкубировавшихся с N-АЦ и контактировавших с СД [21].

С внутриклеточным метаболизмом АФК тесно связан метаболизм NO, который выступает в качестве сигнальной и регуляторной молекулы и является частью эффекторного механизма неспецифической защиты [22]. В АМ синтез NO катализирует индуцибельная NO-синтаза (iNOS). Образовавшийся NO функционирует в клетке в течение 6–10 с. Его дальнейший метаболизм имеет три варианта развития. Он может реагировать с гемопroteинами, образуя пероксинитрит (ONOO⁻) в реакции с $O_2^{\cdot-}$. Причем скорость этой реакции превышает скорость реакции, катализируемой СОД [23]. NO может

окислять соединения, содержащие SH-группы, с образованием нитрозотиолов (RS-NO). В растворенном состоянии NO, взаимодействуя с O₂, способен образовывать неактивный метаболит – нитрит (NO₂⁻).

Уровень нитритов, измеренный в АМ, стимулированных ЛПС, более чем в 3 раза превышал их содержание в нестимулированных клетках. ЛПС использовали в качестве стимулятора iNOS [24]. Дозозависимое снижение концентрации нитрит-ионов в АМ под влиянием ЭСД и небольшой, но значимый дозозависимый прирост, если инкубации с ЭСД предшествовала обработка клеток N-АЦ, имели место в интактных АМ, но еще больше в АМ, стимулированных ЛПС. Об ингибирующем влиянии ЭСД на образование NO мы сообщали ранее, сформировав гипотезу, согласно которой избыток нитритов в ЭСД ингибирует по принципу обратной связи работу iNOS в АМ [7]. Кроме того, NO в клетке быстро взаимодействует с O₂⁻ с образованием пероксинитрита. Тот, в свою очередь, способен модифицировать цистеиновые остатки (Cys-94 и Cys-99), обеспечивающие внутримолекулярное взаимодействие между двумя мономерами iNOS. В результате происходит конформационное изменение белка-фермента и снижается его активность [25].

Возникает вопрос: с чем связан некоторый подъем уровня NO₂⁻ в АМ после прединкубации их с N-АЦ, контактировавших с ЭСД? N-АЦ может напрямую взаимодействовать с продуктами катаболизма NO, тем самым сокращая его пул в клетке. Такое предположение нельзя назвать голословным, поскольку показана способность N₂O₃ и N₂O₄ нитрозировать тиоловые группы в составе альбумина, глутатиона с образованием нитрозотиолов [26]. В таком случае становится понятным установленное снижение концентрации NO₂⁻ в АМ, не контактировавших с ЭСД, но инкубировавшихся с N-АЦ. Уменьшенное количество NO не так эффективно тормозит работу NO-синтазы. Поэтому синтез NO подавляется под влиянием ЭСД, но в меньшей степени, чем в АМ, обработанных N-АЦ.

Выводы

1. N-ацетилцистеин, контактируя с альвеолярными макрофагами, увеличивает их фагоцитарную активность, уровень восстановленного глутатиона, активность каталазы и глутатионпероксидазы, снижает концентрацию пероксида водорода и конечных продуктов катаболизма монооксида азота. Эти изменения ярко проявляются в течение 1 ч после контакта с N-ацетилцистеином. В дальнейшем они или не имеют развития, или исчезают.

2. N-ацетилцистеин препятствует снижению фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов, уровня SH-соединений, росту количества пероксида водорода и снижению

активности антиоксидантных ферментов, уровня конечных катаболитов монооксида азота в альвеолярных макрофагах в условиях кратковременного (1 ч) воздействия ЭСД. Более продолжительный контакт клеток с ЭСД минимизирует такое протекторное действие N-ацетилцистеина.

Таким образом, выявленное отсутствие или минимизация защитного действия N-АЦ при длительном контакте СД с альвеолярными макрофагами *in vitro*, может ограничивать его антиоксидантную эффективность у курильщиков, клетки легких которых длительно и неоднократно контактируют с сигаретным дымом.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда фундаментальных исследований НАН Беларуси.

Литература

1. Barnes P. J., Shapiro S. D. // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 22. P. 672–688.
2. Halliwell B. // Ann. Rev. Nutr. 1996. Vol. 16. P. 33–50.
3. Pryor W. A. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1993. Vol. 686. P. 12–28.
4. Владимиров Ю. А. // Вестн. РАМН. 1998. № 7. С. 43–51.
5. Barnes P. J. // Pharm. Rev. 2004. Vol. 56 (4). P. 515–548.
6. Rahman I., Adcock I. // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 28. P. 219–242.
7. Девина Е. А., Таганович А. Д. // Журн. лаб. диагн. 2009. № 4 (50). С. 7–12.
8. Харкевич Д. А. // Фармакология. 2004. С. 204–206.
9. Gillissen A., Novac D. // Respir. Med. 1998. Vol. 924. P. 609–623.
10. MacNee W., Rahman I. // Eur. Respir. J. 2000. Vol. 16. P. 534–554.
11. Stey C., Steurer J. // Eur. Respir. J. 2000. Vol. 16. P. 253–262.
12. Gallati H. // J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1985. Vol. 23, N 8. P. 453–460.
13. Моин В. М. // Лаб. дело. 1986. № 12. С. 724–727.
14. Королюк М. А. // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–17.
15. Moldeus P., Cotgreave I. // J. Respir. 1986. Vol. 50. P. 31–42.
16. Kharazmi A. // Int. J. Immunopharm. 1988. Vol. 10. P. 39–46.
17. Drost E., Lannan S. // Eur. Respir. J. 1991. Vol. 4. P. 723–729.
18. Aruoma O. // Free Radic Biol. Med. 1989. Vol. 6. P. 593–597.
19. Cotgreave I. // Adv. Pharm. 1997. Vol. 38. P. 205–227
20. Dent G., Rabe K. // Br. J. Pharm. 1997. Vol. 122. P. 758–764
21. Linden M. // Eur. Respir. J. 1988. Vol. 1 (7). P. 645–650.
22. Bogdan C // Nat. Immunol. 2001. Vol.2. P.907–916.
23. Hey C. // Naunyn-Schm. Arch. Pharm. 1995. Vol. 351. P. 651–659
24. MacMicking JD. // Annu. Rev. Immunol. 1997. Vol. 15. P. 323–350.
25. Chambers D., Tunnicliffe W. // Thorax J. 1998. Vol. 53. P. 677–679.
26. Fisman T., Hruza A. // Nat. Struct. Biol. 1999. Vol. 6, N. 3. P. 233–242.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

220116 г. Минск, пр-т Дзержинского, 83. тел. 272-67-88

Е. А. Девина, Т.Ю. Принькова, А.Д. Таганович

**ВЛИЯНИЕ N-АЦЕТИЛ-L-ЦИСТЕИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ
АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГОВ, КОНТАКТИРОВАВШИХ С ЭКСТРАКТОМ СИГАРЕТНОГО
ДЫМА, И ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И АЗОТА**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Резюме

Изучено влияние N-ацетилцистеина (N-АЦ) на фагоцитарную активность, продукцию оксида азота, активных форм кислорода, на активность ферментов антиоксидантной системы альвеолярных макрофагов (АМ), контактировавших с сигаретным дымом. АМ выделяли из бронхо-альвеолярной лаважной жидкости крыс. АМ преинкубировали с N-АЦ (0,01мМ), затем инкубировали с экстрактом сигаретного дыма (ЭСД) в течение 1 и 20 ч. Обнаружено протекторное действие N-АЦ. Установлено, что N-АЦ препятствует снижению уровня SH-соединений (глутатиона) и снижению активности антиоксидантных ферментов в АМ в условиях кратковременного (1 ч) воздействия ЭСД и не предотвращает снижения пула глутатиона и снижения активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, происходящих при 20-часовом воздействии ЭСД на АМ, однако в присутствии N-ацетилцистеина степень их снижения менее выражена.

E. A. Devina, T. Y. Prinkova, A. D. Tahanovich

**EFFECT OF N-ACETYL-CYSTEINE ON FUNCTIONAL ACTIVITY AND METABOLISM OF REACTIVE
SPECIES IN ALVEOLAR MACROPHAGES EXPOSED TO CIGARETTE SMOKE**

Belarusian State Medical University, Minsk

Summary

We studied the effect of N-acetyl-L-cysteine (N-AC) on the phagocytic activity, generation of the reactive oxygen and nitrogen species, the enzymatic antioxidant activity in the alveolar macrophages (AM), exposed to cigarette smoke extract (CSE). AM were isolated from bronchoalveolar lavage fluid of rats. AM were preincubated with N-AC (0,01 mM), then the cells were exposed to CSE during 1 and 20 h. It was found a protective effect of N-AC. N-acetyl-L-cysteine prevents the reduction of SH-compounds and the reduction of the activity of antioxidant enzymes in the AM after short-term (1 h) incubation with CSE. But N-AC does not prevent the reduction of SH-compounds and the decrease in activity of superoxid dismutase, catalase and glutathione peroxidase which take place after long-term (24 h) cell incubation with CSE. However, the degree of this reduction was less expressed in the presence of N-AC.

УДК 577.121:612.112.95.014.46

Девина Е. А., Принькова Т. Ю., Таганович А. Д. Влияние N-ацетил-L-цистеина на функциональную активность альвеолярных макрофагов, контактировавших с экстрактом сигаретного дыма, и показатели метаболизма активных форм кислорода и азота // Весті НАН Беларусі. Сер. мед. Навук. 2010. №4.С.

Изучено влияние N-ацетилцистеина на фагоцитарную активность и показатели метаболизма альвеолярных макрофагов (АМ) в условиях воздействия сигаретного дыма. Установлено, что N-ацетилцистеин препятствует снижению фагоцитарной активности АМ, истощению пула глутатиона, росту количества пероксида водорода и снижению активности антиоксидантных ферментов, уровня нитрит-ионов в АМ в условиях кратковременного (1 ч) воздействия ЭСД. Более продолжительный контакт клеток с ЭСД минимизирует протекторное действие N-ацетилцистеина.

Табл. 2. Библиогр. – 26 назв.

