



УДК 616.24-007.272:613.84

О. К. Асмолов, Т. А. Рибак, І. М. Смольська,  
Н. А. Герасимова, О. А. Бабуріна

## ВПЛИВ ТЮТЮНОПАЛІННЯ НА ПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ

Одеський державний медичний університет

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) — найрозповсюдженіша причина захворюваності та смертності в усьому світі.

Поняття ХОЗЛ включає патологію, яка характеризується обструкцією дихальних шляхів унаслідок хронічного бронхіту й емфіземи легень. Обструкція може бути частково оборотною, але, як правило, прогресує і супроводжується гіперреактивністю бронхів. Головний етіологічний фактор розвитку ХОЗЛ — полютанти і, перш за все, паління [1; 2]. Останнє, зокрема, сприяє активації клітин бронхолегеневої системи з подальшим синтезом прозапальних цитокінів, хемотаксичних факторів, радикалів кисню і протеаз [3; 4].

Подією в історії Всесвітньої організації охорони здоров'я було прийняття глобального погодження FCTC (the Framework Convention on Tobacco Control), мета якого — «захистити теперішнє і майбутнє покоління від руйнуючого впливу тютюну на здоров'я, від соціальних, екологічних наслідків паління тютюну і вдихання тютюнового диму» [6].

Європейське респіраторне товариство в своїх рекомендаційних документах вказує, що вивчення впливу активного і пасивного тютюнопаління на розвиток бронхообструктивної патології в країнах Європи на-

лежить до пріоритетних наукових напрямків через відсутність чіткого розуміння механізмів впливу тютюну на дихальні шляхи. При цьому експерти Європейського респіраторного товариства враховують, що, незважаючи на застосування різних груп лікарських препаратів для лікування ХОЗЛ і його загострень, лише киснетерапія й припинення паління вірогідно впливають на прогноз виживання хворих [5–7].

Тютюновий дим складається з двох фракцій — представленою суспендованими частинками (бензпірен, нікотин, нікель, кадмій та ін.) та газоутворювальною (формальдегід, нітрооксидаза тощо). При цьому органи дихання відіграють ключову роль у процесах біотрансформації складових компонентів тютюнового диму [3].

Перша основна фаза біотрансформації хімічних сполук у легенях поєднана з цитохромом  $P_{450}$ , і здійснюється за участі двох ферментів — залізовмісного цитохрому  $P_{450}$  та НАДФ-залежної від цитохрому  $P_{450}$ -редуктази [8]. Редуктаза має генетичний контроль, а система  $P_{450}$  контролюється системою генів і містить велику кількість ізоензимів. Друга фаза біотрансформації асоційована з родиною глутатіон-S-трансферази [8]. Так, наприклад, після проникнення у дихальні шляхи бензопірен мета-

болізується системою  $P_{450}$  до епоксидного стану з подальшою конвертацією до утворення діол-епоксиду, який знову метаболізується при вторинній участі системи  $P_{450}$ , і кінцевий продукт з'єднується з ДНК [9].

Складність розшифрування патофізіології ХОЗЛ, зумовленої палінням, полягає у тому, що тютюновий дим містить більше ніж 4,5 тис. компонентів, проявляючи складну поєднану, синергічну й антагоністичну дію [1].

Тютюнопаління призводить до зміни як функції, так і структури всієї бронхолегеневої системи, включаючи альвеоли, капіляри й імунну систему легень [9]. Laan M. і співавтори (2004) встановили, що попередня інкубація клітин епітелію бронхів із конденсатом тютюнового диму (КТД) спричинює гальмування синтезу епітеліоцитами прозапальних цитокінів GM-CSF і IL-8 із подальшою активацією нейтрофілів у відповідь на інфекційний стимул. Таким чином, імуносупресивний вплив тютюнового диму може сприяти хронічній колонізації бронхів респіраторними патогенами [4].

Рання відповідь на дим сигарети — міграція лейкоцитів у легені. Альвеолярні епітеліальні клітини II типу під впливом КТД, а також нейтрофільної еластази різко збільшують синтез цитокінів MCP-1, IL-8,



MIP-1 $\alpha$  (CD8+), RANTES (regulated on activation normally T-cell expressed and secreted) і, навпаки, інгібують синтез прозапальних цитокінів, що, на думку Witherden I. і співавторів (2004), може бути важливим механізмом формування емфіземи у хворих на ХОЗЛ [10].

Численними дослідженнями доведено прямий вплив диму сигарет на підвищення синтезу прозапальних цитокінів та інфільтрацію нейтрофілами тканин бронхолегеневої системи [4]. Фактично тютюнопаління активно впливає на кінетику запалення — основний патофізіологічний зміст ХОЗЛ [11].

Синтезований Т-лімфоцитами IL-13 при ХОЗЛ бере участь у формуванні емфіземи, а також сприяє розвитку бронхіальної гіперактивності, еозинофілії та підвищеному утворенню бронхіального секрету при бронхіальній астмі [12].

Враховуючи, що ХОЗЛ — захворювання, пов'язане із запальним процесом, асоційованим зі зростанням *in loco morbi* кількості CD8+ Т-клітин (а також макрофагів і нейтрофілів), цитокін-опосередкована КТД-залежна активація Т-лімфоцитів (RANTES) може лежати в основі еозинофілії дихальних шляхів, що спостерігається у деяких хворих на ХОЗЛ, і розвитку/трансформації захворювання у бронхіальну астму [13].

У дослідженні Morimoto Y. і співавторів (1999) виявлено, що, крім компонентів тютюнового диму, стимулювати синтез цитокінів IL-1 $\alpha$ , FGF $\beta$  (основний фактор росту фібробластів) й окису азоту альвеолярними макрофагами можуть мінеральні волокна сигаретного фільтру [14].

Дим сигарети містить велику кількість «окислювачів». Так, за одну «затяжку» сигаретним димом у легені надходить 10<sup>14</sup> вільних радикалів [15]. Таке хронічне «окисне перенапруження» у бронхолегеневій сис-

темі порушує антиоксидантний захист легень, включаючи зміни перекисного окиснення ліпідів мембран епітеліоцитів цього органа, що призводить до порушення їх бар'єрних та інших властивостей, а також до розладів структурної цілісності й функцій клітини (рецепторної функції, ферментативної активності, іонного транспорту та ін.) і насамкінець — до руйнування та загибелі клітини [15].

Сигаретний дим унаслідок формування дисбалансу в системі окисдант/антиоксиданти та стимуляції синтезу різними клітинами прозапальних цитокінів стимулює запальну відповідь у бронхолегеневій системі. При цьому синтез цитокінів безпосередньо залежить і від окисно-відновлювального потенціалу клітини-продуцента цитокінів [16]. Під впливом тютюнового диму порушується антиоксидантний захист легень і посилюється окисна інактивація антипротеїназ і сурфактанта — важливих патогенетичних механізмів прогресування ХОЗЛ [17].

Наслідком будь-якого механізму окисдантного стресу як у хворих на ХОЗЛ, так і у курців є, зокрема, збільшена продукція бронхіального секрету, окисна інактивація антипротеїназ і сурфактанта, порушення перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран і мітохондріального дихання, зміни альвеолярного та бронхіального епітелію, ремоделювання позаклітинної матриці легень, апоптоз, секвестрація нейтрофілів у легеновому мікроциркуляторному руслі та збільшення маркерного гена прозапальних медіаторів [18]. Втім, попри очевидний зв'язок паління та ризик розвитку хронічного бронхіту, лише у 15–20 % курців розвивається ХОЗЛ [19].

За результатами обстеження близнюків (один із них — курець) сформульована наукова концепція, згідно з якою до істотних факторів ризику роз-

витку ХОЗЛ у курців належать асоційовані з антиоксидантами гени в епітелії дихальних шляхів. Варіабельність цих генів (виявлено 16 сполучених з антиоксидантами генів) і формує підвищений ризик розвитку ХОЗЛ у курців [19].

Враховуючи, що ХОЗЛ розвивається не у кожного курця, сформульована наукова концепція, згідно з якою захворювання розвивається лише у курців із підвищеним рівнем регуляторного білка E1A у клітинах дихальних шляхів, що супроводжується збільшеним синтезом IL-8 у відповідь на ендотоксин тютюнового диму [20].

Marwick J. і співавтори (2002) вказують на те, що хронічний оксидантний стрес у курців стимулює хронічне млявоперебігаюче запалення в респіраторних зонах, що в кінцевому результаті призводить до прогресуючого виснаження проліферативної здатності альвеолярних епітеліоцитів, апоптозу клітин і розвитку емфіземи [21].

Таким чином, аналіз наукової літератури з патогенетичної ролі тютюнопаління при хронічних обструктивних захворюваннях легень дозволяє зробити висновки:

1. Значення тютюнопаління як основного етіологічного фактора ХОЗЛ доведено у багатьох аналітичних дослідженнях.

2. У культуральних експериментальних дослідженнях виявлені різні аспекти впливу конденсату тютюнового диму на проліферативну активність епітелію бронхів і альвеол, а також на синтез клітинами різних цитокінів.

На наш погляд, актуальним буде пошук методів корекції цитокінового потенціалу та репаративної регенерації бронхіального епітелію у хворих на ХОЗЛ із тривалим стажем тютюнопаління.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *The effect of cotinine or cigarette smoke co-administration on the for-*



mation of O6-methylguanine adducts in the lung and liver of A/J. mice treated with 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) / B. G. Brown, C. J. Chang, P. H. Ayres [et al.] // *Toxicol. Sci.* — 1999. — Vol. 47. — P. 33-39.

2. *Sopori M.* Effects of cigarette smoke on the immune system / M. Sopori // *Nat. Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 2, N 5. — P. 372-377.

3. *Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages* / K. Karimi, H. Sarir, E. Mortaz [et al.] // *Respir. Res.* — 2006. — Vol. 7, N 1. — P. 66-72.

4. *Laan M.* Cigarette smoke inhibits lipopolysaccharide-induced production of inflammatory cytokines by suppressing the activation of activator protein-1 in bronchial epithelial cells / M. Laan, S. Bozinovski, G. P. Anderson // *J. Immunol.* — 2004. — Vol. 15, N 173 (6). — P. 4164-4170.

5. *Фещенко Ю. И.* Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких / Ю. И. Фещенко // *Український пульмонологічний журнал.* — 2002. — № 1. — С. 5-10.

6. *Обструктивные заболевания легких* : образовательная программа для врачей / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, А. М. Полянская, А. Н. Туманов. — К., 2004. — 287 с.

7. *Фещенко Ю. И.* Обзор материалов XIV ежегодного Конгресса Европейского респираторного общества / Ю. И. Фещенко, Т. А. Перцева, Т. С. Онищенко // *Український пульмонологічний журнал.* — 2004. — № 4. — С. 64-65.

8. *Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers* / I. Rahman, D. Morrison, K. Donaldson, W. MacNee // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — Vol. 154. — P. 1055-1060.

9. *Rahman I.* Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease / I. Rahman, W. MacNee // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277. — P. 1067-1088.

10. *Primary human alveolar type II epithelial cell chemokine release: effects of cigarette smoke and neutrophil elastase* / I. R. Witherden, E. J. Vanden Bon, P. Goldstraw [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2004. — Vol. 30, N 4. — P. 500-509.

11. *Mechanisms of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells* / G. R. Hellermann, S. B. Nagy, X. Koong [et al.] // *Respir. Res.* — 2002. — Vol. 3. — P. 22-29.

12. *Premack B. A.* Chemokine receptors: gateways to inflammation and infection / B. A. Premack, T. J. Schall // *Nat. Med.* — 1998. — Vol. 2. — P. 1174-1178.

13. *Chung K. F.* Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K. F. Chung // *Eur. Respir. J. Suppl.* — 2001. — N 34. — P. 50-59.

14. *Combined effect of cigarette smoke and mineral fibers on the gene expression of cytokine mRNA* / Y. Morimoto, T. Tsuda, H. Hori [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 1999. — Vol. 107, N 6. — P. 495-500.

15. *Caramori G.* Is there a difference between chronic airway inflammation in chronic severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease? / G. Caramori, A. Pandit, A. Papi // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 5, N 1. — P. 77-83.

16. *Free radical production in nicotine treated pancreatic tissue* / G. J. Wetscher, M. Bagchi, D. Bagchi [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* — 1998. — Vol. 18. — P. 877-882.

17. *Wang J.* Cigarette smoke activates caspase-3 to induce apoptosis of human umbilical venous endothelial cells / J. Wang, D. E. L. Wilcken, X. L. Wang // *Mol. Genet. Metab.* — 2001. — Vol. 72. — P. 82-88.

18. *MacNee W.* Oxidants/antioxidants and COPD / W. MacNee // *Chest.* — 2000. — Vol. 117, N 5. — P. 303-317.

19. *Sethi J. M.* Smoking and chronic obstructive pulmonary disease / J. M. Sethi, C. L. Rochester // *Clin. Chest Med.* — 2000. — Vol. 21. — P. 67-86.

20. *Van den Berg A.* E1A expression dysregulates IL-8 production and suppresses IL-6 production by lung epithelial cells / A. Van den Berg, M. H. M. Snoek, R. Lutter // *Respir. Res.* — 2005. — Vol. 6, N 1. — P. 111-119.

21. *Cigarette Smoke-Induced Oxidative Stress and TGF- $\beta$ 1 Increase p21waf1/cip1 Expression in Alveolar Epithelial Cells* / J. A. Marwick, P. Kirkham, P. S. Gilmour [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 973. — P. 278-283.

УДК 618.14-002-08:615.849

О. Я. Назаренко

## ВИПАДОК ПІЗНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКА

Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса

### Вступ

Сьогодні під апоплексією яєчника (АЯ) розуміють гострий раптовий крововилив у яєчник, що супроводжується порушенням цілісності його тканини і кровотечею в черевну порожнину [1]. За статистику, АЯ протягом багатьох років посідає друге місце

у структурі невідкладних станів, що супроводжуються внутрішньочеревною кровотечею у жінок, поступаючи лише порушеній ектопічній вагітності. Дана патологія трапляється в 0,5–3 % випадків серед усіх причин гінекологічних захворювань [1; 2].

Вперше випадок АЯ описав Scanzoni (1845), який при розтині

померлої вісімнадцятирічної дівчини виявив у черевній порожнині до 3 л крові. Незважаючи на те, що з моменту опису цього захворювання минуло понад 150 років, проблема діагностики та лікування хворих із внутрішньочеревними кровотечами яєчничкової етіології залишається досі актуальною. Вся важ-

