

УДК 616.24-02:613.84

Табакокурение (активное, пассивное): поражение органов и систем человека

А.А. Тер-Галстян, А.Р. Давтян

*Национальный институт здравоохранения
им. акад. С.Х.Авдалбекяна МЗ РА
Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: табакокурение, химический состав табака, онкогены, поражение органов и систем человека

На современном этапе доказано и показано, что курение (активное и пассивное) является основной причиной возникновения и прогрессирования таких патологий, как ишемическая болезнь сердца, поражения мозговых сосудов, нарушения периферического кровообращения, развития артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка, остеопороза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), легочного гранулематоза, бронхита, рака легких и слизистой оболочки полости рта, артериального и венозного тромбозов и ряда эндокринных заболеваний.

В настоящее время зажженную сигарету экологи считают химической фабрикой, продуцирующей более 4000 различных высокотоксичных химических элементов и их соединений [5,6,24]. Сигаретный (папиросный) дым содержит цианистый водород, метан, летучие нитраты, окись азота, анилин, толуоидин, альдегиды, фенолы, кислоты, сложные эфиры; в его твердой части определяются никотин и табачная смола, содержащая крезолы, нафтолы, пирен, бензпирен, ароматические амины, углеводороды [6,22]. Установлено, что при выкуривании 20г табака образуется более 1г дегтя; продолжительность жизни у мужчин в возрасте 40 – 59 лет, выкуривающих 15 сигарет в день, и женщин в возрасте 30 – 69 лет, выкуривающих более 6 сигарет в день, на 10 и 5 лет соответственно короче, чем у особей никогда не куривших [1, 12, 13].

Среди 20 присутствующих химических элементов различных сортов табака (турецкого, иранского, американского) обнаружены радиоактивные соединения калия, урана, теллурия, полония, стронция. Расчитано, что у выкуривающих 2 пачки сигарет в день доза облучения радиоактивными ионами полония может достигнуть за 25 лет 2 зиверт в среднем 80 миллизиверт в год [35]; по данным же О.С.Радбиль, Ю.М.Комарова [7], курильщик, выкуривающий в день 20 сигарет, за один год курения полу-

чает дозу облучения, соответствующую дозе 200 рентгеновских снимков. Более того, в сигаретном дыме имеется наличие тяжелых металлов – свинца, никеля, кадмия, полония, стронция, ванадия, меди. Концентрация их в сыворотке крови в 2 -3 раза выше у курильщиков по сравнению с некурящими людьми, в частности у тех, кто выкуривает более 20 сигарет в день в течение 10 лет и более [30].

Установлено, что у людей, выкуривающих более 10 сигарет в день на протяжении не менее 10 лет, тяжелые металлы (свинец, кадмий, медь) обнаруживаются в высоких концентрациях в хрусталиках глаз [6].

Д.Д.Зербино и соавт. [5,6] исследовали поступление в организм человека ксенобиотиков, компонентов сигаретного дыма в Киевском научно-исследовательском центре “Вириа – LTD” методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии с использованием анализатора “ElugX”.

Исследованию элементного состава подверглись некоторые часто употребляемые на Украине и в ФРГ классические сигареты “Magna classic” (JT International, Украина), “Davidoff classic” (Davidoff and Cig SA, ФРГ), “Marlboro” (Philip Morris, Neuchatel Switzerland) – смолы 10 мг, никотина 0,8 мг; в легких сигаретах “Chesterfield lights”, “Bond lights”, “Marlboro lights” (AT Philip Morris, Украина), “Lord extra” (British American Tobacco Group) и “Gauloises Blondes” (Altadis) – смолы 8 мг, никотина 0,6 мг.

Авторы в исследованных сигаретах и дыме выявили наличие серы, хлора, калия, кальция, хрома и почти весь спектр тяжелых металлов: свинец, кадмий, хром, марганец, железо, медь, стронций, цинк, никель, рубидий. По данным авторов, в организм курильщиков с острыми формами ишемической болезни сердца, употребляющих на протяжении десятков лет не менее 20 сигарет в сутки, попадает приблизительно 1,5кг различных химических веществ: 681 – 706г кальция, 663 – 716г калия, 71 – 101г серы, 11 – 18г хлора и 21 – 24г тяжелых металлов; их концентрация в сигаретном дыме не зависит от сорта сигарет [6].

Авторы в своих исследованиях установили, что никотин является основным фактором развития пристрастия к табаку, который как самостоятельное фармацевтическое вещество не способно стать причиной ни онкологических заболеваний, ни сердечно-сосудистой и легочной патологии.

По данным репрезентативных исследований, проведенных в различных регионах Российской Федерации, распространенность табакокурения у мужчин достигает более 60%, у женщин – 30%, среди подростков – 35% (40,5% среди мальчиков и 30% среди девочек), а среди молодежи (18 – 19 лет) – 40% (47% среди мужчин и 36% среди представителей женского пола).

Характерно раннее возрастное начало курения: для мальчиков – 8 лет, для девочек – 10 лет, для подростков – 11 – 12 лет. Распространенность табакокурения за последние 10 лет среди подростков и женщин

возросла в 3 раза, однако у мужчин она стабилизировалась. Ожидаемая продолжительность жизни у мужчин в возрасте 40 – 60 лет, выкуривающих более 15 сигарет в день, а также у женщин соответственно короче на 10 и 5 лет, чем у контингента никогда не куривших [1,13].

В Российской Федерации курение табака является по значимости третьим фактором риска развития неинфекционной патологии, к примеру, прогрессирующее увеличение числа ежегодно регистрируемых больных с диагнозом ХОБЛ, ежегодный устойчивый рост которого достигает 10%, к 2020 году займет 4-е место по смертности [1,13].

T.Thatcher et al., S.Yang et al., I.Rahman, I.Adcock установили [32,34,38], что табачный дым, проникающий в дыхательные пути человека при одной затяжке сигареты, содержит около 10^{15} молекул свободных радикалов и около 4700 различных химических соединений, которые проникают в дыхательные пути, свободно проходя альвеоларно-капиллярную мембрану, поражают эпителиальные клетки капилляров малого круга кровообращения. А.Г.Чучалиным [14] установлено, что реактивные формы альдегидов и хинонов играют ведущую роль в формировании процессов свободнорадикального окисления, табачный дым при этом вызывает не только острое повреждение легочной ткани, но и миграцию из просвета сосудов в ткани легких макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов в CD8⁺. В формировании воспалительного процесса играет важную роль функциональная активность комплекса циклин-циклинзависимая киназа; это семейство белков занимает ведущее место в регуляции пролиферации клеток: показано что p21 потенцирует воспалительный процесс и ингибирует апоптоз и пролиферацию, с чем связывают старение клеток [39].

Табакокурение приводит к окислительному и генотоксическому стрессу, где ведущую роль отводят активным формам кислорода, с чем и связывают процесс повреждения ДНК. Биологический процесс старения клеток и необратимая остановка их деления и роста является результатом повреждения ДНК.

В формировании воспалительного процесса при табакокурении важную роль играет функциональная активность комплекса циклин-циклиназа; снижение фагоцитарной активности и числа альвеоларных макрофагов является биологической причиной предрасположенности организма человека к инфекционным заболеваниям органов дыхательной системы, при снижении их чувствительности к воздействию лекарственной терапии (особенно ингаляционных средств) у больных ХОБЛ [14].

Табакокурение на современном этапе относят к ряду факторов риска развития и прогрессирования ХОБЛ и с ним же связывают возникновения целого ряда сопутствующих заболеваний: патологических процессов в легких, развитие системных воспалительных реакций, системный окислительный стресс, дисфункции сосудистого эндотелия, повышение актив-

ности прокоагулянтных факторов, аппликацию онкогенов и другие системные эффекты [11-14].

При развитии ХОБЛ на фоне табакокурения наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являются кахексия, гипотрофия и атрофия скелетных мышц, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (острая и хроническая), васкулопатии малого круга кровообращения, инфекционные заболевания дыхательных путей и онкологические заболевания [12]. Больных с тяжелыми формами ХОБЛ автор относит к группе пациентов высокого риска внезапной смерти, в основе которой ведущую роль играет нарушение ритма сердца (наджелудочковые и желудочковые формы).

По данным Fuso L. et al. [23], при обострении ХОБЛ наблюдение за контингентом из 590 больных зарегистрировало летальность свыше 14% (внезапная смерть); авторы установили четыре независимых фактора риска: возраст, альвеолоартериальный градиент, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий. Авторы пришли к выводу, что различная степень дисфункции миокарда является ведущей причиной внезапной смерти больных ХОБЛ в период обострения.

Свободные радикалы, содержащиеся в табачном дыме, проникая в дыхательные пути нарушают баланс в системе оксиданты – антиоксиданты, что ведет к повреждению биологических мембран клеток, входящих в структуру легочной ткани, приводит к трансформации острого повреждения легочной ткани в хронический воспалительный процесс при нарастающем снижении вентиляционной функции легких – ХОБЛ.

В настоящее время подтверждена гипотеза о том, что основным патогенетическим звеном в развитии ХОБЛ является нарушение в системе оксиданты – антиоксиданты, а также ведущая роль генов GCLC, GCLM, кодирующих синтез глутатиона – основного эндогенного антиоксиданта, концентрация которого в эпителиальном покрове дыхательных путей повышена при табакокурении, что отражает эндогенные адаптивные процессы, направленные на нейтрализацию ксенобиотиков, поступающих в организм человека разными путями [14,26,29].

Различают по клиническим проявлениям ХОБЛ эмфизематозный тип (перераздувание легочной ткани), бронхитический тип (декомпенсированное легочное сердце) и вариант хронического облитерирующего бронхолита (выраженная дыхательная недостаточность).

Известно, что фактором риска развития гранулематозного процесса в легких является табакокурение – легочный гранулематоз клетками Лангерганса, легочный гистиоцитоз Х, эозинофильная гранулема с клиническими проявлениями бронхолита при установлении в стенке терминального отдела дыхательных путей мигрирующих макрофагов в фаголизосомах, содержащих включения элементов табачного дыма (маркеры табачного дыма, в клинике – повторные пневмотораксы и нарастающая

одышка). Иммуногистохимические исследования выявляют белок S100 или антиген CD1, расположенный на поверхности клеток (высокочувствительный маркер гистиоцита X) [14].

Табакокурение и табачный дым нередко являются не только причиной кашлевых приступов, но и развития приступа удушья, более того у этих людей повышается порог чувствительности к многочисленным аллергенам (профессиональным, бытовым, лекарственным и т.д.), являющимся первопричиной сенсibilизации организма, процесс протекает у них на фоне снижения клинического эффекта макролидов, теофилина, ингаляционных глюкокортикостероидов, антитуберкулезных препаратов [14,17].

Установлена прямая связь между табакокурением и развитием бронхиальной карциномы при изучении метаболита табачного дыма – бензпирена, который повреждает в трех локусах ген p53 – ген-супрессор амплификации онкогенов [18].

Одним из распространенных форм злокачественных заболеваний у человека является рак легких, от которого ежегодно в США погибают 160 000 человек; в 2007 году число смертельных исходов в США составило 120 000 случаев, а в России ежегодно от рака легких умирают 90 000 человек. С табакокурением связывается развитие рака легких более чем в 80% всех случаев, на остальные 20% случаев фактором риска являются воздействие асбеста, полициклических ароматических гидрокарбонатов, эфирных соединений, радона и др. [14].

R.Doll et al. [20], проведя исследование и наблюдение в течение 50 лет за 34 439 врачами мужчинами в Великобритании сделали четкий вывод: продолжительность жизни табакокурящего врача в среднем на 10 лет короче, чем у некурящих специалистов. Имеются данные, свидетельствующие о том, что метаплазия и дисплазия эпителиальных клеток дыхательной системы у курящих марихуану, кокаин и другие наркотические вещества, наступает очень рано [15].

А.Н.Узунова и В.В.Мрясева [10], исследуя воздействие как активного, так и пассивного табакокурения у подростков (13 – 17 лет) на слизистую оболочку носа, установили, что оно приводит к замене цилиндрического эпителия на плоский, а также к выраженной деструкции и цитолизу эпителиальных клеток слизистой оболочки.

Наиболее показательным изменением в клеточном составе носовой слизи, происходящим под влиянием активного и пассивного табакокурения, является снижение общего количества клеток цилиндрического эпителия с параллельным уменьшением среднего показателя деструкции этих клеток. Характерно также уменьшение индекса деструкции клеток и индекса цитолиза клеток цилиндрического эпителия носовой слизи, в то же время авторы установили, что количество нейтрофилов и эозинофилов в носовой слизи у детей и подростков не зависит от фактора табакокурения.

Ответные реакции сердечно-сосудистой системы при табакокурении условно подразделяются на немедленные (ангиоспазм, повышение артериального давления, изменение частоты сердечных сокращений) и отдаленные, при его длительном применении сказывается его кумулятивное воздействие.

У курильщиков со стажем курения более 10 лет выявляются нарушения метаболизма липидов атерогенного характера: повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, увеличение концентрации липидных перекисей, супероксиддисмутазы и глутатион-S-трансферазы (доклады рабочей группы Европейского кардиологического общества, 2000) [6,21,25].

Доказано, что длительное хроническое воздействие соединений свинца и кадмия приводит к нарушению свертываемости крови, что приводит к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, активации подавляющего числа факторов, угнетению ферментативной фибринолитической активности крови [2]. Эти тяжелые металлы активизируют перекисную модификацию липидов крови и приводят к повышению синтеза холестерина, повышению его уровня в крови и формированию атерогенной дислипидемии на фоне одновременного повреждающего воздействия на клетки эндотелия и других слоев сосудистой стенки [6,8].

При алиментарной липидемии идет активация VII фактора свертывания крови, которая особенно усиливается при увеличении в плазме концентрации фибриногена; последний, связываясь с тромбоцитами, инициирует их агрегацию и образование как белых, так и красных тромбов. Установлено, что тромбоциты, выделенные из плазмы крови у лиц с повышенным уровнем триглицеридов и холестерина крови, обладают более высокой концентрацией участков, связывающих фибриноген [9,31].

Таким образом, у курильщиков имеются все условия, способствующие возникновению артериального тромбоза с развитием клинической и инструментальной картины острых форм ИБС, поражений периферических сосудов, особенно нарушения мозгового кровообращения [6].

При поражении сосудистой стенки, происходит отек эндотелия, изменение его ультраструктуры с образованием внутриклеточных вакуолей с избытком лактата, а в крови повышается количество десквамированных клеток эндотелия. В литературе излагаются как прямые механизмы повреждения эндотелиоцитов, так и опосредованные пути воздействия табачного дыма: изменение структуры и функции лейкоцитов крови (трансформация моноцитов, макрофагов, секретирующих цитокины), иммунотоксический путь повреждения клеток (фиксация гликопротеидов табака на поверхности эндотелиоцитов в качестве гаптена и образование к ним антител), иммуноаллергический механизм воздействия

(образование антител к гликопротеинам табака и секреция ряда медиаторов повреждения). Подтверждением вовлечения иммунной системы в развитие воспалительного процесса и формирование атеросклероза у курильщиков, авторы считают повышение уровня иммуноглобулина Е, фибриногена и абсолютного количества лейкоцитов (моноцитов), усиление их адгезивных свойств на фоне структурных изменений [6,19,21,27,33,37].

Установлено также отрицательное влияние сигаретного дыма на гладкомышечные клетки стенок артерий: усиливается их пролиферация, повышается образование фибронектина, уменьшается синтез гликозаминогликанов. При гистохимическом, ультразвуковом исследовании артериальной стенки выявляется уплотнение, утолщение и повышение ее жесткости.

Степень выраженности этих патоморфологических, гистохимических изменений пропорциональна общему количеству выкуренных в течение жизни сигарет, интенсивности и длительности курения [6,28,37]. По образному выражению Д.Д.Зербино, Т.Н.Соломенчук и П.Гольцшуг [6], табакокурение – зажженная сигарета – это химическая бомба замедленного действия, наносящая организму человека курильщика и окружающих его людей непоправимое поражение органов, систем и является фактором риска развития целого ряда заболеваний.

Поступила 14.04.10

Ծխախոտի օգտագործում (ակտիվ, պասիվ). մարդու օրգանների և համակարգերի ախտահարում

Ա.Ա.Տեր-Գալստյան, Ա.Ր.Դավթյան

Աշխատանքում վերծանվում են ծխախոտի օգտագործման ժամանակ վերջինիս քիմիական բաղադրության և մարդու օրգանների և համակարգերի վրա նրանց վնասակար ազդեցությանը վերաբերող հարցեր (ազդեցության պաթոգենետիկ մեխանիզմներ):

Smoking (active, passive) – affection of human organs and systems

A.A.Ter-Galstyan, A.R.Davtyan

The work outlines the issues related to the chemical composition of tobacco and the destrutive effects of smoking on various human organs and systems (pathogenetic mechanisms of action).

Литература

1. Антонов Н.С. Хроническая обструктивная болезнь легких у курящих: ранняя стадия болезни. Тер. арх., 2009, 3, с. 82 – 84.
2. Дейнека С.Е. Свинцева інтоксикація в експерименті: моделювання та отримані ефекти (огляд вітчизняної літератури) Вестн. гиг и эпидемиол., 1999, 2, с. 25 – 29.
3. Диагностика та лікування залежності від нікотину (Доповідь робочої групи Європейського кардіологічного товариства). Мед. Світу, 2000, VIII (6), с. 295 – 303.
4. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.М., Лесник С.А. и соавт. Ксенобіотики в сигаретах. Сердце і судини, 2003, 3, с. 56 – 59.
5. Зербино Д.Д. Ксенобіотики в сигаретному диму: куріння легких сигарет не знижує ризик надходження в організм людини важких металів Укр.мед.часонко, 2003, 4(36), с. 130 – 133.
6. Зербино Д.Д. Соломенчук Т.М., Гольциуг П. Ксенобиотики в сигаретах: этиологический стимул повреждения сосудов. Тер. арх., 2005, 11, с. 92 – 95.
7. Радбиль О.С., Комаров Ю.М. Курение. М., 1988.
8. Салагина Л.И., Дубейковская Л.С., Сладкова Ю.Н., Маркова О.Л. Гигиеническая оценка условий труда и состояния здоровья женщин, занятых процессами пайки. Медицина труда и пром. экол., 2001, 10, с. 8 – 13.
9. Тихонова Т.Л., Мач Э.С., Широкова И.Е., Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром и экзогенные факторы риска тромбозов. Тер. арх., 2004, 11, с. 71 – 74.
10. Узунова А.Н., Мрясева В.В. Особенности клеточного состава носовой слизи у подростков при курении табака. Педиатрия, 2007, 2, с. 111 – 113.
11. Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. В кн.: Клинические рекомендации. Пульмонология. М., 2005, с. 171 – 222.
12. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Тер. арх., 2008, 8, с. 45 – 50.
13. Чучалин А.Г. (ред.) Респираторная медицина. М., 2007, т. 1 – 2.
14. Чучалин А.Г. Болезни органов дыхания и табакокурение. Тер. арх., 2009, 3, с. 5 – 9.
15. Bassky S., Roth M., Klehrup E. et al. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine and tobacco. J. Natl. Cancer Int., 1988, 90, p. 1198 – 1205.
16. Cekic Osman Effect of cigarette smoking on copper, lead and cadmium accupmulation in human lens. Br.J. Ophthalmol., 1998, 82(2), p. 186 – 188.
17. Celedon J., Speizer F., Drazen J. et al. Bronchodilator responsiveness and serum total IgE levels in families of probands with severe early – onset COPD. Eur. Respir. J., 1999, 14, p. 1009 – 1014.
18. Denissenko M., Pao A., Tang M., Pfeifer G. Preferential formation of benz[a]pyrene adducts of lung cancer mutational hot spots in p53. Science, 1996, 274, p. 430 – 432.
19. Dovgan P., Edvards J., Zhan X. et al. Cigarette smoking increases monocyte adherence to cultured endothelial cell monolayer. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, 203(2), p. 929 – 934.
20. Doll R., Pero R., Boreham J., Satherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male doctors. Br. Med. J., 2004, 328, p. 1519.
21. Fischer S., Zareba W., Moss A. et al. Effect of smoking on lipid and thrombogenic factors two months after acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 2000, 86(8), p. 813 – 818.
22. Florek E., Prewozniak K., Kowalski M., Zatonski W. Substancje toksyczne i kancerogenne w wybranych markach papierosow sprzedawanych w Polsce w latach 1983 – 1995. Bromatol. Chem. Toksykol., 1998, 31(4), p. 303 – 316.
23. Fusco L., Incalzi R., Pistelli R. et al. Predicting mortality of patients for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Med., 1995, 98(3), p. 272 – 277.
24. Galani L. Quantification biologique de l'exposition ala fumee de tabec. Rev. Assoc. Belge Technol. Lab., 1999, 26(3), p. 163 – 173.
25. Gokkusu C., Ademoglu E., Tamer S., Alkan G. Oxidant – antioxidant profiles of platelet rich plasma in smokers. Addict. Biol., 2001, 6(4), p. 325 – 330.

26. Gysin R., Kraftsik R., Sandell J. et al. Impaired glutathione synthesis in schizophrenia. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2007, 104, p. 16621 – 16626.
27. Hunter K., Garlick P., Broom I. et al. Effect of smoking and abstinence from smoking on fibrinogen synthesis in humans. *Clin. Sci.*, 2001, 100(4), p. 459 – 465.
28. Jonason T., Henrikssen E., Kangro T. et al. Stiffness of the common carotid artery in healthy 50 -years -old subjects. *Clin. Physiol.*, 1997, 17(6), p. 569 – 577.
29. Nacamura S., Kugiyama K., Sugiyama S. et al. Polymorphism in the 5 – flanking region of human glutamate – cysteine ligase modifier subunit gene 15 associated with myocardial infarction. *Circulation*, 2002, 105, p. 2968 – 2973.
30. Ozelik D., Akyolcu M., Toplan S., Temizyrek K. Relation between cigarette smoking and human serum cardium concentration (4 General Conference of the Balkan Physical Union (BPU - 4), Aug. 22 – 25, 2000, Velico Tumovo). *Bulg. J. Phys.*, 2000, 27(3) p. 226 – 230.
31. Pawlowska Z., Swiatkowska M., Krzeslowska J. et al. Increased platelet fibrinogen interaction in patient with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*, 1993, 103, p. 13 – 20.
32. Rahman I., Adcock I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2006, 28, p. 219 – 242.
33. Siekmeir R., Caspary W., Buhe R. Veränderungen des weissen Blutbildes bei asymptomatischen Zigarettenrauchern Atemwegs - u Lungenkrankt, 1996, 22(6), 340 – 341.
34. Thatcher T., Maggirwar S., Bagloli S. et al. Aryl hydrocarbon receptor – deficient mice develop heightened inflammatory responses in cigarette smoke and endotoxin associated with rapid loss of the nuclear factor – kappa B component. *Relb. Am. J. Pathol.*, 2007, 170, p. 855 – 864.
35. Uslu I., Tanker E., Aksu M. Radioactivity in cigarette. *Turk. J. Nuci. Sci.*, 1998, 25(2), p. 61 – 70.
36. Wang X., Wang J., McCredie R., Wilcken D. Polymorphism of factor V, factor VII, and fibrinogen genes: relevance to severity of coronary artery disease *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, 17(2), p. 246 – 251.
37. Van den Berkmoriel F., Smilde T., Wollersheim H. Intima – media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Atherosclerosis*, 2000, 150(2), p. 397 – 401.
38. Yang S., Wright J., Bouter M. et al. Sirtuin regulates cigarette – smoke – induced pro – inflammatory mediator release via RelA/p65 NF – kappa B in macrophages in vitro and in rat lungs in vivo: implications for chronic inflammation and aging. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2007, 292, p. L567 – L576.
39. Yao H., Yang S., Edirisindhe I. et al. Distribution of p21 attenuates lung inflammation induced by cigarette smoke LPS and FMLP in mice. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2008, 39, p. 7 – 18.