



УДК: 613. 84:616. 211+616. 23/. 24–018. 73

КУРЕНИЕ ТАБАКА И ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В. А. Невзорова, Е. А. Гилифанов, Т. В. Тилик

TOBACCO-SMOKING AND FUNCTIONAL MORPHOLOGICAL REMODELING OF UPPER AND LOWER AIR WAYS MUCOSA

V. A. Nevzorova, E. A. Gilifanov, T. V. Tilik

ГОУ ВПО «Владивостокский медицинский университет»

(Ректор – проф. В. Б. Шуматов)

В статье анализируются вопросы влияния табачного дыма на дыхательные пути человека и животных, как в клиническом, так и в морфологическом аспекте, рассматриваются теории неоднозначного влияния табака на органы дыхания, оцениваются процессы ремоделирования, происходящие в слизистой оболочке.

Ключевые слова: слизистая оболочка, дыхательные пути, ремоделирование, табачный дым.

Библиография: 50 источников.

The article analyzes the matters of tobacco-smoking influence on the respiratory organs of a man both in clinical, epidemiological and morphological aspect. The article also assesses the theories of ambiguous influence of tobacco-smoking on the respiratory organs and remodeling processes taking place in the mucosa.

Keywords: mucosa, airways, remodeling, environmental tobacco smoke.

Bibliography: 50 sources.

Влияние курения табака на здоровье человека является важной глобальной проблемой [18, 40, 41, 50]. Установлена тесная связь между заболеваниями кардиореспираторной системы и курением табака [3, 16, 22, 29, 35, 36]. Известно, что табачный дым (ТД), проникающий в дыхательные пути человека при одной затяжке сигареты, включает в себя около 4700 различных химических соединений [35]. Россия входит в число стран с высоким потреблением табачных изделий, и соответственно с высоким уровнем заболеваемости ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, раком гортани и легкого, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или болезней, ассоциированных с табакокурением [4, 12, 13, 50]. Представляют интерес исследования повреждающего действия ТД на состояние тканевых и клеточных структур верхних и нижних дыхательных путей (НДП), наиболее активно подвергающихся воздействию продуктов сгорания табака. Исходя из существующей концепции единства дыхательных путей (ДП), особенно хорошо продемонстрированной при таких нозологических формах, как бронхиальная астма и аллергический ринит [2, 12, 44, 48], можно предположить, что при табакокурении ремоделированию подвергаются не только дистальные отделы бронхиального дерева, но и верхние дыхательные пути (ВДП) [22, 28, 29, 43].

Ремоделирование определяют как процесс, ведущий к кратковременным или постоянным изменениям архитектуры тканей, которые приводят к нарушению структуры, например, к изменению базальной мембраны и стромы, а также репаративных способностей тканей [33]. Как считает J. S. Kim [29], гистологическое строение верхних и нижних дыхательных путей очень похоже. И полость носа, и бронхи покрыты многоядным мерцательным эпителием, подслизистый слой содержит кровеносные сосуды, слизистые железы и базальные клетки-предшественники. Одним из важных физиологических отличий ВДП от НДП является прямая зависимость первых от состояния тонуса кровеносных сосудов, в то время как во втором случае ведущее значение принадлежит состоянию их собственной гладкой мускулатуры [29]. По мнению Н. Г. Астафьевой, при аллергическом рините и бронхиальной



астме наблюдается гиперплазия эпителия, утолщение матрикса в слизистой оболочке носа и околоносовых пазухах, деградация матрикса и аккумуляция белков плазмы. Структурные изменения, такие как субэпителиальный фиброз, отмечаются даже в юном возрасте [2]. Аналогичного мнения придерживаются и другие авторы, считая, что ремоделирование выявляется в ДП у всех пациентов с астмой, однако в полости носа и околоносовых пазухах этот процесс носит менее интенсивный характер [1, 14]. Анализируя данный феномен, J. Bousquet предложил две гипотезы. Согласно первой версии различия в изменении слизистой оболочки могут быть объяснены специфическим спектром цитокинового воспалительного каскада в верхних и НДП, как следствие дифференцированного клеточного сигналинга гладких миоцитов. Согласно второй версии, в слизистой оболочке носа и бронхов могут персистировать гены эмбриональной дифференцировки, или же происходит их реэкспрессия при астме и рините. Поскольку нос – участок эктодермального происхождения, а бронхи – энтодермального, персистенция и/или реэкспрессия генов могут являться причиной неоднородности верхних и нижних ДП [14].

В экспериментальной работе Н. J. Haussmann и коллеги сравнивали воздействие «свежего» ТД и дыма, сохраняющегося в помещении, через 1,5 часа после курения. При этом была обнаружена незначительная гиперплазия слизистой оболочки в передних отделах носа у крыс той группы, которые дышали «свежим» табачным дымом [21]. В другом, схожем исследовании, проведенном на крысах в течение 13 недель, моделировалось пассивное курение табака. Выявленные изменения в полости носа у экспериментальных животных, как и в предыдущем исследовании, заключались только в гиперплазии эпителия слизистой оболочки носа [46].

Существует мнение, что сигаретный дым является важным негативным прогностическим фактором в формировании хронического риносинусита (ХРС). Однако нет четких доказательств причастности ТД к клиническому течению заболевания, либо поддержанию воспаления в синусах [28, 29, 39]. Исследуя культуры дыхательного эпителия мыши, после 15 дней воздействия табачным дымом, выяснено, что влияние конденсата и экстракта сигаретного дыма вызывает нарушение цилиогенеза, и, в свою очередь, приводит к ослаблению мукоцилиарного клиренса. Это исследование может объяснять резистентность к лекарственной терапии пациентов с ХРС, курящих табак [20]. Подобные данные получили авторы другой научной работы [19]. Ими выяснено, что ТД, воздействуя на носовые эпителиальные клетки крысы и человека *in vitro*, изменяет два основных компонента мукоцилиарного клиренса: частоту цилиарного биения и трансэпителиальную секрецию хлоридов. По мнению исследователей, это может негативно воздействовать на слизистую оболочку носа при ХРС.

J. Vent и соавторы изучали воздействие табачного дыма в эксперименте на обонятельный эпителий, пытаясь подтвердить гипотезу о том, что курение может быть связано с гипосмией. Было обнаружено, что при воздействии табачного дыма происходит резкое усиление апоптоза обонятельных сенсорных нейронов на всех этапах дифференцировки клеток нервной ткани. Авторы работы пришли к заключению, что повышенная гибель обонятельных, сенсорных нейронов является, с одной стороны, причиной потери обоняния у курильщиков, а с другой, приводит к подавлению регенераторной способности эпителия [32].

В работе Ф. В. Семенова утверждается, что при выкуривании 10 – 15 сигарет в день, происходит значительное угнетение активности мукоцилиарной транспортной системы, в виде снижения доли от 12 до 18% активных реснитчатых клеток, с практически полным исчезновением мерцательных клеток с подвижными ресничками в соскобах из слизистой оболочки носа при увеличении интенсивности курения до 20 сигарет в день [9].

Стремясь оценить влияние пассивного курения на ВДП, D. D. Reh провел анкетирование 100 пациентов с установленным диагнозом ХРС. Так, у лиц, подверженных пассивному воздействию ТД в детстве или настоящее время, отмечался повышенный риск развития ХРС. У данной группы пациентов замечены более высокие показатели назальной обструкции, а также нарушение отхождения носового секрета, с возникновением головной или лицевой боли, по сравнению с пациентами с ХРС без пассивного курения. Помимо этого, лицам, под-



верженным пассивному воздействию ТД, чаще приходится пользоваться топическими деконгестантами. Авторы данной научной работы связывают пассивное курение с развитием обострения ХРС с более выраженными симптомами [42]. В другом научном исследовании, проведенном J. O. Ebbert, изучалось здоровье не куривших стюардесс, подвергавшихся пассивному курению во время разрешенного курения в самолетах. В исследовании было отобрано 1007 анкет. У 69,7% опрошенных была диагностирована по крайней мере одна болезнь дыхательных путей. Из них 43,4% сообщили о диагнозе синусита, 40,3% аллергии, 30,8% бронхита, 23,2% инфекции среднего уха, 13,6% астмы, 13,4% сенной лихорадки, 12,5% пневмонии, 2% ХОБЛ. Имелась взаимосвязь с количеством часов, проведенных в накурённом салоне самолета, и частотой возникновения синусита, инфекции среднего уха и астмы [15]. И хотя исследователи считают, что существует зависимость между продолжительностью пассивного воздействия ТД и заболеваниями дыхательных путей, на наш взгляд к подобным выводам надо относиться с осторожностью. Во-первых, не все, а только 86% из опрошенных, были женщинами европейской расы. Во-вторых, авиаперелеты, а точнее происходящая при этом смена атмосферного давления, является доказанным фактором риска развития синусита или воспаления среднего уха [38, 45].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с хроническим гайморитом, сочетанным с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, имеются изменения в слизистой оболочки верхнечелюстного синуса. Они заключаются в замедлении двигательной активности мерцательного эпителия, усилении десквамации цилиндрического эпителия, появлении большого количества дегенерированных клеток и клеток плоского эпителия, усилении миграции лейкоцитов на поверхности слизистой оболочки [6].

Изучению влияния ТД на функцию евстахиевой трубы занимался M. G. Dubin и соавторы. Ученые выяснили, что у крыс происходит нарушение функции слуховой трубы, заключающееся в значительном повышении времени мукоцилиарного клиренса, а также увеличении пассивного давления при открытии и закрытии слуховой трубы. Авторами сделан вывод, что опосредованное действие табачного дыма может способствовать формированию предрасположенности к развитию среднего отита [23].

Два других исследования косвенно подтверждают негативное влияние пассивного воздействия ТД на среднее ухо. Так, S. Hammarin-Malmi обнаружил, что у детей курящих матерей в четыре раза выше риск рецидива острого среднего отита после установки тимпаностомической трубки [31], а J. Heinrich полагает, что ТД является фактором повышенного риска для возникновения воспаления среднего уха [24].

В научной работе М. А. Рябовой выявлено, что 38,7% лиц с хроническим ларингитом курят табак, 88,9% пациентов с обострением хронического ларингита имеют активные очаги инфекции в верхних дыхательных путях. Из обследованных 46 лиц с хроническим ларингитом у 12 (4,8%) выявлен хронический бронхит, у 4 (1,6%) – ХОБЛ. По мнению автора, ТД влияет на гортань двумя путями. Первый заключается в непосредственном проникновении составляющих ТД веществ в слизистую оболочку. Второй состоит в том, что употребление табака создает предпосылки для повышения рефлюкса, за счет уменьшения тонуса нижнего пищеводного сфинктера, снижения устойчивости слизистой оболочки, дискоординации работы мышц пищевода [8].

Изучением влияния ТД на слизистую оболочку гортани морской свинки занимался D. A. Mouadeb [47]. Выявленные изменения заключались в появлении гиперсекреции в преддверии гортани, что, по мнению автора, является доказательством влияния ТД на развитие хронического воспаления в гортани. В двух других исследованиях, проведенных на крысах, в результате воздействия ТД [21, 46], обнаружены гиперпластические и метапластические изменения эпителия гортани, а также плоскоклеточная метаплазия ее передних отделов.

Как считает Ю. Н. Касаткин, под воздействием ТД в начальных стадиях развития хронического бронхита наблюдается диффузная и очаговая гиперплазия бронхиального эпителия. С увеличением продолжительности курения в некоторых эпителиальных клетках происходит резкая раздифференцировка с выраженным изменением количества органоидов:



цилиндрический эпителий метapлазируется в плоский ороговевающий, с последующим понижением мукоцилиарного клиренса. Кроме этого, были обнаружены неравномерная атрофия, очаговая метapлазия эпителия, фиброз, как в слизистой, так и подслизистой оболочке [10].

Наиболее широко в литературе освещены процессы ремоделирования при хронической обструктивной болезни легких [17, 34, 36]. С морфологической точки зрения ХОБЛ объединяет три частично сочетающихся состояния, а именно хронический обструктивный бронхит (обычно ассоциированный с гиперсекрецией), хронический бронхит и эмфизему. Существует мнение, что чрезмерное содержание люминальной слизи при ХОБЛ ассоциировано с гиперплазией бокаловидных клеток и гипертрофией подслизистых желез. При этом последние характеризуются увеличением количества слизистых клеток по отношению к серозным [37], а также утолщением базальной мембраны и гиперплазией миоцитов бронхов [3].

При изучении ремоделирования слизистой оболочки бронхов при ХОБЛ, обнаружены признаки воспаления в виде полиморфноклеточной инфильтрации, гиперемии сосудов и отека собственной пластинки. Субэпителиальные воспалительные инфильтраты представлены гистомacroфагальными клеточными элементами и нейтрофильными гранулоцитами. Отличительными особенностями структурной организации бронхиальной стенки является базальноклеточная пролиферация и плоскоклеточная метapлазия эпителия. При морфометрии установлено увеличение объемной плотности покровного эпителия и базальных эпителиоцитов, сочетающееся с высоким индексом базальноклеточной пролиферации. Собственная пластинка и подслизистая оболочка характеризуется выраженным фиброзом. Согласно принятому мнению доминирующими процессами в бронхиальной стенке у пациентов с ХОБЛ являются хроническое нейтрофильное воспаление и реакции на повреждение эпителия – пролиферация базальных клеток и плоскоклеточная метapлазия [5]. На процессы ремоделирования слизистой оболочки бронхов при ХОБЛ может влиять характер воспалительного процесса [7]. Если процесс ассоциирован с инфекцией, он характеризуется повышением пролиферативной активности бронхоэпителиоцитов с исходом в плоскоклеточную метapлазию, если нет, то идет снижение пролиферативной активности бронхоэпителиоцитов с исходом в атрофию [7]. По мнению А. Л. Черняева, выраженность морфологических изменений напрямую связана с частотой обострений и наличием гнойной мокроты. В этом случае изменения касаются хрящевых бронхов и проявляются бокаловидно-клеточной гиперплазией эпителия, базально-клеточной пролиферацией, плоскоклеточной метapлазией, различными вариантами дисплазии, атрофии, ангиаматоза и фиброза собственной пластинки и подслизистого слоя. Установлена гипертрофия и гиперплазия желез, дистрофия и кальциноз хрящевых пластинок. В респираторной части легких наблюдалась различная степень выраженности периваскулярного и перибронхиального пневмосклероза, разрастание соединительной ткани, формирование эмфиземы, вплоть до появления булл и bleбов. Часто встречаются зоны типичного альвеолита, пролиферации моноцитов в стенках трансформированных альвеол и плоскоклеточной метapлазии альвеолярного эпителия. Имеет место отложение угольного пигмента в очагах фиброза, межальвеолярных перегородках. В то же время, у части пациентов наблюдается гистологическая картина эмфиземы легких, без видимых изменений в бронхах мелкого калибра [11].

Стремясь найти взаимосвязь между воспалительными изменениями в дыхательных путях у лиц, курящих табак, I. Vachier и соавторы исследовали биоптаты, взятые из слизистой оболочки полости носа и бронхов. Были сформированы три группы: не курящие, курильщики без ХОБЛ и курильщики с ХОБЛ. В первой группе отличие слизистой оболочки полости носа и бронхов заключалось только в толщине базальной мембраны и эпителиального слоя, в бронхах она оказалась больше. В группе курильщиков, независимо с ХОБЛ или без ХОБЛ, зарегистрирована плоскоклеточная метapлазия и в носу и в бронхах, при этом толщина эпителиального пласта оказалась выше в полости носа. При этом разницы в толщине базальной мембраны в этих двух отделах не выявлено. В зависимости от наличия или отсутствия ХОБЛ меняется клеточный состав биоптатов. Так, при наличии ХОБЛ увеличивался состав нейтрофилов и макрофагов, как в носу так и в бронхах, во втором случае у курильщиков



без ХОБЛ повышался уровень эозинофилов. Таким образом, табакокурение может вызвать схожие морфологические изменения в слизистой оболочке полости носа и бронхов [27].

Известно, что у пациентов с ХОБЛ часто имеются назальные симптомы [26, 29, 43, 44], а их выраженность может снижать качество жизни [49]. Как считает Р. Ostertag, влияние на нижние дыхательные пути в большей степени оказывают не сколько воспалительные изменения в полости носа, как воспаление в околоносовых пазухах [30]. Касаясь возможных механизмов взаимного влияния друг на друга верхних и нижних дыхательных путей, помимо кондиционирующей и фильтрующей функции, необходимо отметить наличие нейрорефлекторного взаимодействия, аспирацию назального секрета, системное распространение воспалительного процесса из полости носа на слизистую оболочку бронхов [25, 28, 29, 39].

Как справедливо отмечает А. Г. Чучалин [12], современное общество нуждается в выверенной научной информации, которая бы объективно отражала пагубное влияние табачного дыма на здоровье человека. Существует еще большое количество нерешенных вопросов влияния курения табака на дыхательные пути, в частности, на организм человека в целом. К этим вопросам можно отнести особенности реакции различных отделов слизистой оболочки дыхательных путей, как верхних, так и нижних, их взаимное влияние друг на друга, с учетом процессов ремоделирования, происходящих в них, возможность восстановления слизистой оболочки при условии отказа от табакокурения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеевская О. А., Назаров И. И., Косяков С. Я. Рациональные основы лечения аллергического ринита // Рос. ринология. – 2008. – № 3. – С. 34–37.
2. Астафьева Н. Г. Аллергический ринит и его влияние на астму: роль антигистаминных препаратов в лечении и профилактике // Рос. аллергологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 37 – 45.
3. Гноевых В. В. Хроническая обструктивная болезнь легких: учебно-методический комплекс. Ульяновск: УлГУ, 2006. 84 с.
4. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания / В. А. Невзорова [и др.]. // Терапевт. архив. – 2007. – Т. 79, № 3. – С. 76 – 84.
5. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Е. А. Геренг [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 64 – 68.
6. Муминов А. И., Плужников М. С., Рязанцев С. В. Патология носа и околоносовых пазух при заболеваниях легких. Ташкент: Медицина УзССР, 1987. 118 с.
7. Нестерович С. В. Цитоморфологические маркеры воспаления при инфекционном процессе различной этиологии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Томск, 2004. 31с.
8. Рябова М. А., Немых О. В. Хронический ларингит. СПб.: Диалог, 2010. 140 с. 9.
9. Семенов Ф. Н. Функциональное состояние клеток мерцательного эпителия полости носа курильщиков // Рос. ринология. – 1996. – № 2–3. – С. 63 – 64.
10. Состояние мерцательного эпителия бронхов и мукоцилиарного транспорта при хроническом бронхите / Ю. Н. Касаткин [и др.] // Клиническая медицина. – 1991. – Т. 69, № 5. – С. 50 – 55.
11. Черняев А. Л. Патологоанатомические варианты ХОБЛ // Проблемы клинической медицины. – 2007. – № 3. – С. 80 – 84.
12. Чучалин А. Г. Болезни органов дыхания и табакокурение // Терапевтический архив. – 2009. – № 3. – С. 5 – 9.
13. Agustí A, Soriano J. B. COPD as a systemic disease // COPD. – 2008. – Vol. 5, № 2. – P. 133 – 138.
14. Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways? / J. Bousquet [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2004. – Vol. 113, № 1. – P. 43 – 49.
15. Association between respiratory tract diseases and secondhand smoke exposure among never smoking flight attendants: a cross-sectional survey // J. O. Ebbert [et al.] // Environ Health. – 2007. – Vol. 26, № 6. – P. 28.
16. Benninger M. S. The impact of cigarette smoking and environmental tobacco smoke on nasal and sinus disease: a review of the literature // Am J Rhinol. – 1999. – Vol. 13, № 6. – P. 435 – 458.
17. Bergren D. R. Environmental tobacco smoke exposure and airway hyperresponsiveness // Inflamm Allergy Drug Targets. – 2009. – Vol. 8, № 5. – P. 340 – 347.
18. Chung K. F., Adcock I. M. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction // Eur Respir J. – 2008. – Vol. 31, № 6. P. 1334 – 1356.
19. Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency / N. A. Cohen [et al.] // Laryngoscope. – 2009. – Vol. 119, № 11. – P. 2269 – 2274.
20. Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis // E. Tamashiro [et al.] // Am J Rhinol Allergy. – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 117 – 122.
21. Comparison of fresh and room-aged cigarette sidestream smoke in a subchronic inhalation study on rats // H. J. Haussmann [et al.] // Toxicol Sci. – 1998. – Vol. 41, № 1. – P. 100 – 116.



22. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity // J Physiol Pharmacol. – 2008. – Vol. 59, № 6. – P. 19 – 34.
23. Eustachian tube dysfunction after tobacco smoke exposure / M. G. Dubin [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2002. – Vol. 126, № 1. – P. 14 – 19.
24. Heinrich J., Raghuyamshi V. S. Air pollution and otitis media: a review of evidence from epidemiologic studies // Curr Allergy Asthma Rep. – 2004. – Vol. 4, № 4. – P. 302 – 309.
25. Hellings P. W., Hens G. Rhinosinusitis and the lower airways // Immunol Allergy Clin North Am. – 2009. – Vol. 29, № 4. – P. 733 – 740.
26. Hurst J. R. Upper airway. 3: Sinonasal involvement in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. – 2010. – Vol. 65, № 1. – P. 85 – 90.
27. Inflammatory features of nasal mucosa in smokers with and without COPD / I. Vachier [et al.] // Thorax. – 2004. – Vol. 59, № 4. – P. 303 – 307.
28. Kim J. S., Rubin B. K. Nasal and sinus inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // COPD. – 2007. – Vol. 4, № 2. – P. 163 – 166.
29. Kim J. S., Rubin B. K. Nasal and sinus involvement in chronic obstructive pulmonary disease // Curr Opin Pulm Med. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 101 – 104.
30. Ostertag P., Kramer M. F. The sinobronchial syndrome. Assessment of the influence of the upper on the lower airway diseases // Laryngorhinootologie. – 2003. – Vol. 82, № 6. – P. 440 – 458.
31. Passive smoking after tympanostomy and risk of recurrent acute otitis media / S. Hammarin-Malmi [et al.] // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2007. – Vol. 71, № 8. P. 1305 – 1310.
32. Pathology of the olfactory epithelium: smoking and ethanol exposure / J. Vent [et al.] // Laryngoscope. – 2004. – Vol. 114, № 8. – P. 1383 – 1388.
33. Pawankar R., Nonaka M. Inflammatory mechanisms and remodeling in chronic rhinosinusitis and nasal polyps // Curr Allergy Asthma Rep. – 2007. – Vol. 7, № 3. – P. 202 – 208.
34. Pietinalho A., Pelkonen A., Ryttilä P. Linkage between smoking and asthma // Allergy. – 2009. – Vol. 64, № 12. – P. 1722 – 1727.
35. Rahman I., Adcock I. M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // Eur Respir J. – 2006. – Vol. 28, № 1. – P. 219 – 242.
36. Respiratory diseases related to passive smoking / N. Wirth [et al.] // Rev Mal Respir. – 2009. – Vol. 26, № 6. – P. 667 – 678.
37. Rogers D. F., Barnes P. J. Treatment of airway mucus hypersecretion // Ann Med. – 2006. – Vol. 38, № 2. – P. 116 – 125.
38. Rosenkvist L., Klokke M., Katholm M. Upper respiratory infections and barotraumas in commercial pilots: a retrospective survey // Aviat Space Environ Med. – 2008. – Vol. 79, № 10. – P. 960 – 963.
39. Samet J. M. Adverse effects of smoke exposure on the upper airway // Tob Control. – 2004. – Vol. 13, № 1. – P. 157 – 160.
40. Samet J. M. Secondhand smoke: facts and lies // Salud Publica Mex. – 2008. – Vol. 50, № 5. – P. 428 – 434.
41. Secondhand smoke exposure among women and children: evidence from 31 countries // H. Wipfli [et al.] // Am J Public Health. – 2008. – Vol. 98, № 4. – P. 672–679.
42. Secondhand tobacco smoke exposure and chronic rhinosinusitis: a population-based case-control study // D. D. Reh [et al.] // Am J Rhinol Allergy. – 2009. – Vol. 23, № 6. P. 562 – 567.
43. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy / G. Hens [et al.] // Allergy. – 2008. – Vol. 63, № 3. – P. 261 – 267.
44. Steinsveg S. K. Nose and lungs - two of a kind // Tidsskr Nor Laegeforen. – 2009. – Vol. 129, № 19. – P. 1982 – 1984.
45. Stewart T. W. Common otolaryngologic problems of flying // Am. Fam. Physician. – 1979. – Vol. 19, № 2. – P. 113 – 119.
46. Subchronic inhalation by rats of mainstream smoke from a cigarette that primarily heats tobacco compared to a cigarette that burns tobacco // P. H. Ayres [et al.] // Inhal Toxicol. – 2001. – Vol. 13, № 2. – P. 149 – 186.
47. The effects of allergens and tobacco smoke on the laryngeal mucosa of guinea pigs / D. A. Mouadeb [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2009. – Vol. 140, № 4. – P. 493 – 497.
48. Upper airway x 1: allergic rhinitis and asthma: united disease through epithelial cells. // A. Bourdin [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 64, № 11. P. 999 – 1004.
49. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). // J. R. Hurst [et al.] // Respir Med. – 2004. – Vol. 98, № 8. – P. 767 – 770.
50. Wipfli H., Samet J. M. Global economic and health benefits of tobacco control: part 1 // Clin Pharmacol Ther. – 2009. – Vol. 86, № 3. – P. 263 – 271.

Невзорова Вера Афанасьевна, профессор, д. м. н., проректор по научной работе ГОУ ВПО Владивостокского медицинского университета. 690002, Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова, 2, тел. 8 (4232) 45–17–02, VGMU. nauka@mail. ru; **Гилифанов Евгений Альбертович**, доцент кафедры оториноларингологии Владивостокского медицинского университета. 690002, Владивосток, пр. Острякова, 2. Тел.: 8 (4232) 28–37–27, 89147057610, 89147916770. E-mail: gilifanov@mail. ru; **Тилик Татьяна Валерьевна**, очный аспирант кафедры терапии факультета повышения квалификации Владивостокского медицинского университета. тел. 8(4232)34–98–97, 8902–48–46–321, E-mail: moy-yaschik.conc@rambler. ru