

© А.Ш.Румянцев, М.Л.Лындина, А.Н.Шишкин, 2018
УДК [616.61-036.12-06 : 616.71]-08 : 615.015
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-9-28

А.Ш. Румянцев^{1,2,}, М.Л. Лындина¹, А.Н. Шишкин¹*

КУРЕНИЕ И ПОЧКИ

¹Кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Россия

A.Sh. Rumyantsev^{1,2,}, M.L. Lyndina¹, A.N. Shishkin¹*

SMOKING AND KIDNEYS

¹Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian federation; ²Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

Табакокурение является основным модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых, респираторных, онкологических заболеваний, преждевременной инвалидности и смертности. В статье обобщены сведения об острых и хронических влияниях табакокурения на состояние почек у здоровых людей, а также на развитие и прогрессирование хронической болезни почек. Рассматриваются различные механизмы воздействия не только никотина, но и мелкодисперсных компонентов табачного дыма. Обсуждается развитие никотиновой зависимости при использовании основных видов табачных изделий, таких как сигареты, кальянный табак, электронные сигареты.

Ключевые слова: курение, компоненты табачного дыма, никотин, хроническая болезнь почек

ABSTRACT

Tobacco smoking is the main modifiable risk factor for cardiovascular and respiratory diseases, cancer, premature disability and mortality. The article summarizes information about acute and chronic effects of tobacco smoking on the state of the kidneys in healthy people, as well as on the development and progression of chronic kidney disease. Various mechanisms of influence not only of nicotine, but also fine-dispersed components of tobacco smoke are considered. It discusses the development of nicotine dependence when using the main types of tobacco products, such as cigarettes, hookah tobacco, electronic cigarettes.

Keywords: smoking, tobacco smoke components, nicotine, chronic kidney disease

Общие сведения о курении табака.

Историю распространения курения связывают с именем Христофора Колумба. Известно, что 15 ноября 1492 года он описал табак в своем дневнике. По возвращении первой экспедиции великого мореплавателя, один из ее членов, Родриго де Херес, не только пристрастился к курению, но и позволил себе делать это публично. «Пускание дыма через нос и рот» было расценено, как связь с нечистой силой и в 1501 году святая инквизиция наказала первого курильщика в Европе тюремным заключением. Тем не менее, постепенно табак начали выращивать в Европе и в середине XVI века дурная привычка приобрела популярность при британском и французском королевских дворах. В Лондоне это связывали с именем Уолтера Рэли, фаворита Елизаветы I, которой приписывают фразу: «Я видела немало мужчин, превративших свое

золото в дым. Вы – первый, кто дым превратил в золото». Однако, более известным распространителем табака был дипломат Жан Вильман Нико, который сначала приучил Екатерину Медичи нюхать табак при головных болях, а затем стал практически единственным владельцем табачных плантаций во Франции.

Петр I, вернувшись с Великим посольством в Россию, 11 февраля 1697 года издал именной указ о разрешении продажи табака, в котором, в частности, говорилось: «Продавать оный явно в светлицах при кабаках (тайная продажа запрещена), кроме Малороссии. До 1 декабря пошлины с табаку употреблять на постройку оных светлиц. Дозволить иноземцу Томасу торговать табаком беспошлинно год». В то время курение табака подчеркивало социальный статус человека, так как, например, 1 папироса стоила более 1 рубля, то есть вместо 3-х папирос можно было купить корову.

Прошло 320 лет и в настоящее время курят более 1 миллиарда жителей Земли. На рис. 1 пред-

*Румянцев А.Ш. Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru

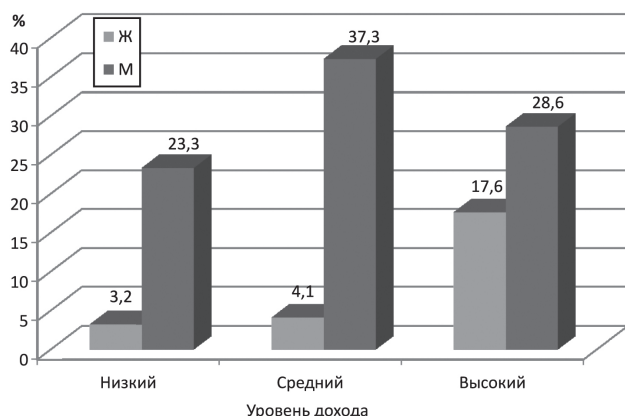


Рис. 1. Доля курящих в зависимости от пола и уровня дохода населения [3].

ставлена доля курящих в зависимости от пола и уровня дохода населения. Напомним, что этот показатель рассчитывают путем деления величины валового национального продукта на число жителей конкретного государства. К высокому уровню дохода на душу населения относят 12,616 \$ и выше, среднему – от 1,036 \$ до 12,615 \$, к низкому – не более 1,035 \$ в год. Россия по данным на 2016 г находится на 86 месте среди 250 стран мира (8749 \$ на душу населения в год) [1]. Официально считается, что число курильщиков у нас в результате мер, принимаемых правительством, сократилось до 26% (среди них мужчин до 42%, женщин – до 13%) [2]. Очевидно, что при любом уровне дохода, курит примерно треть мужчин, и их число в 8–10 раз превышает число курящих женщин.

По данным ВОЗ, курение является причиной 10% общей смертности взрослого населения. Росстат сообщает о том, что в нашей стране ежегодно 330–400 тыс. смертей связаны с курением. Значительная часть умерших – пациенты с онкологическими заболеваниями, причем не только раком легких, но и раком почки, мочевого пузыря, мочеочечника, полости рта, придаточных пазух носа, гортани, глотки, пищевода, желудка, печени, поджелудочной железы, системы крови [4]. В начале XXI века произошли 2 важных события (с точки зрения темы статьи): в 2002 г была опубликована концепция хронической болезни почек (ХБП) [5], а в мае 2003 г. на 56-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения – принята «Рамочная конвенция Всемирной организации здравоохранения по борьбе против табака» [6], (РФ присоединилась к ней в 2008 г.). Это послужило поводом для проведения эпидемиологических исследований взаимосвязи курения и патологии мочевыделительной системы. Полученные данные считаются

достаточными для того, чтобы отнести курение табака к важным корригируемым факторам риска многих хронических неинфекционных заболеваний. В частности это относится и к ХБП.

Общие сведения о табаке и табачной продукции.

Судить о механизмах воздействия табака на организм можно, только зная его химический состав. Однако, он весьма сложен. В табаке обнаружено около 3000 химических веществ, в то время как в табачном дыме более 4000. В листьях есть несколько алкалоидов, из которых наиболее известным является никотин, но не менее важны также норникотин, котинин, анатабин и анабазин. В воскообразном покрытии листьев, присутствуют алифатические углеводороды и сотни изопреноидов, которые придают табаку аромат. В табаке имеются также фитостеролы (например, холестерин, кампестерол и т.д.), спирты, фенольные соединения, хлорогеминовая кислота, рутин, карбоновая кислота и несколько свободных аминокислот. Кроме того, обнаружен широкий спектр токсичных металлов, включая ртуть, свинец, кадмий, хром и другие микроэлементы (табл. 1).

В табачном дыме выделяют 2 фазы:

- Газовую. Основные компоненты – монооксид углерода, углекислый газ, аммоний, диметилнитрозамин, формальдегид, ацетальдегид, цианистый водород (синильная кислота), изопрен, акролеин, сероводород.
- Твердых частиц. Основные компоненты – смола, никотин, бензпирен.

Компоненты первой из них достаточно быстро проникают через альвеолярную мембрану непосредственно в кровь и начинают оказывать системное действие. Распространение твердых частиц зависит от манеры курения. При глубоких затяжках они попадают в легкие. В противном случае основная масса оседает в полости рта, откуда их химические компоненты всасываются в кровь. Следовательно, во втором случае имеет место феномен «первого пассажира» через печень. Эта информация позволяет сделать два предварительных вывода:

1. Острые эффекты компонентов табачного дыма опосредованы в первую очередь компонентами газовой среды, хронические – фазы твердых частиц.

2. Воздействие табачного дыма на организм следует анализировать с обязательным учетом детоксикационной функции печени и/или факторов риска ее повреждения.

Наиболее распространенным видом табачной

продукции являются сигареты. В процессе курения в сигарете выделяют 3 зоны:

- Тления
- Пиролиза
- Дистилляции.

Зона тления – это участок, прилегающий непосредственно к тлеющему концу сигареты, его температура может превышать 700°C. За ней следует зона пиролиза, температура которой варьирует в пределах от 400 до 700°C. Именно здесь образуются более 100 веществ, которые отсутствуют в природном табаке. Ближе всего к фильтру сигареты расположена зона дистилляции, максимальная температура менее 400°C. Именно в ней образуется попадающий далее в легкие никотин (при более высоких температурах он разрушается).

Основной поток дыма, вдыхаемый курящим, составляет при курении сигарет с фильтром – около 20%. Остальная часть выделяется в окру-

жающую среду, где его вдыхают некурящие – так называемые «пассивные» курильщики. Между затяжками в сигаретах сгорает от 55 до 70% табака, что и служит основным источником для образования бокового потока дыма и пепла. Температура тлеющего табака составляет 300 °С, а во время затяжки она достигает 900–1100 °С. Температура табачного дыма, попадающего в полость рта снижается примерно до 40°C. Основными факторами, оказывающими влияние на температуру горячей сигареты, являются длина и окружность сигареты, вещество наполнителя, тип табака или смеси, плотность упаковки, способ резания табака, качество сигаретной бумаги и фильтра и др.

Получается, что, если температура табака при нагревании не будет превышать 400°C, либо же он не будет нагреваться вовсе, выделяться будет только никотин, а количество вредных, в частности, канцерогенных веществ, окажется минимальным.

Таблица 1

Основные компоненты табака (цит. по [7])

Фармакологическая группа	Элемент		
<i>Альдегиды</i> Ацетальдегиды* Акролеин* Формальдегид* Пропиональдегиды	Мышьяк		
	Кадмий		
	Хром**		
	Свинец		
	Никель*		
<i>Алифатические диены</i> 1,3-Бутадиены* Изопрен	Моноциклические ароматические углеводороды Бензен* Стирен		
	Толуен		
	Фенольные компоненты Катехол*		
<i>Ароматические амины</i> 2-Нафтиламин 4-Аминофенил* о-Анизидин о-Толуидин*	Фенол*		
	Другие компоненты		
<i>Полициклические ароматические углеводороды</i> Бенз(а)антрацен* Бензо(а)пирен* Бензо(б)флуорантен Бензо(і)флуорантен Бензо(к)флуорантен Дибенз[а, h]антрацен** Дибензо[а, е]пирен** Дибензо[а, h]пирен** Дибензо[а, і]пирен** Дибензо[а, л]пирен** Индено(1,2,3-сd)пирен 5-Метилкризен**	2-Нитропропан Ацетамид Акрилонитрил Моноксид углерода (Угарный газ, СО)* Цианистый водород (Синильная кислота) Никотин* Оксид азота Табачный деготь (смола)* Винил хлорид Вода		
	Летучие нитрозамины N- нитрозодиэтиламин (NDEA)** N-нитрозодиметиламин (NDMA) N-нитрозоди-л-бутиламин(NBUA)** N-нитрозоди-л-пропиламин (NPRA)** N- нитрозометилэтиламин (NMEA)** N-нитрозопиперидин (NPI)** N-нитропирролидин (NPY)	Радиоактивные компоненты полоний-210, свинец-210 калий-40 радий-226 радий-228 торий-228 цезий-134 цезий-137	
		Табак-специфические нитрозоамины 4-(N-нитрозометиламино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон (NNK)* N-нитрозонорникотин (NNN)*	

Примечания: * – присутствуют во всех сортах табака, ** – присутствуют в трудно определяемых количествах.

Производители табачных изделий активно пропагандируют тезис о том, что человечество никогда не откажется от курения полностью. Отсюда, вроде бы логично вытекает вывод о том, что в таком случае нужно делать «менее вредные сигареты». Для достижения такой цели чаще всего используют:

- Модифицированные сигаретные фильтры
- Дополнительные фильтры-насадки
- «Полезные» добавки
- Электронные устройства

При курении сигарет табачный дым разделяется на 2 потока: основной (вдыхает курильщик) и боковой (выделяется через перфорированную папиросную бумагу в окружающую среду). Основной дым действительно оказывается менее вредным (табл. 2). Но при этом усиливается проблема пассивного курения.

Второй по распространенности в мире формой употребления табака считается курение кальяна. Кальян (наргиле, шиша) – приспособление, которое обеспечивает использование угля для нагрева 10–200 г табака (без вкуса, подслащенного и/или ароматизированного) с содержанием никотина от 1,8 до 41,3 мг/г [9] и прохождение табачного дыма через воду перед ингаляцией. В США кальян популярен в первую очередь среди молодежи: его регулярно используют 10–20 % лиц возрасте до 30 лет. При сравнении количества и состава табачного дыма, образующегося в процессе выкуривания одной сигареты (в среднем около 5 минут), сеанс курения кальяна (в среднем около 60 минут) генерирует в 40 раз больше табачного дыма, содержащего, кроме никотина, смолистые вещества,

тяжелые металлы (мышьяк, хром и свинец), в 4 раза больше канцерогенных веществ, летучих альдегидов (формальдегида, ацетальдегида, акролеина, пропиональдегида, метакролеина) и в 35 раз больше угарного газа [10]. Поэтому, ежедневное курение кальяна по поглощению никотина эквивалентно выкуриванию 10 сигарет в день. Его использование увеличивает риск бытовой передачи инфекционных заболеваний (герпес, гепатит, туберкулез и др). Помимо вреда от активного курения, особенно в закрытых помещениях (домах, кафе, ресторанах), в результате воздействия табачного кальянного дыма значительному риску для здоровья подвергаются находящиеся рядом некурящие люди.

Курение сигар обычно воспринимается, как признак статусности. Сигары состоят из высушенного на воздухе и ферментированного табака, связывающего вещества и обертки. В отличие от сигареты, сигара не имеет фильтра и ее наружная часть не перфорирована. Количество никотина в дыме сигар обычно во много раз выше, чем в дыме сигарет. Сигары дают слабощелочной дым с высокой концентрацией свободного никотина, который легче растворяется в слюне. Поэтому, с одной стороны, желаемую дозу никотина курильщик может получить, не вдыхая дым в легкие. А с другой – зависимость развивается быстрее, чем при курении сигарет. Дым сигар, так же как и дым сигарет, образуется при неполном сгорании табака и поэтому содержит те же самые токсичные и канцерогенные компоненты. Меньшая пористость оберток сигары по сравнению с сигаретами

Таблица 2

Состав основного и бокового табачного дыма [8]

Компонент	Основной дым		Боковой дым	
	Стандарт ISO		Стандарт ISO	
	Обычные сигареты	Ультралегкие сигареты	Обычные сигареты	Ультралегкие сигареты
Смола, мг/сиг	13.4	7.3	22.3	22.8
Никотин, мг/сиг	1.23	0.87	5.98	6.46
Угарный газ, мг/сиг	16.3	7.1	62.3	61.7
Аммиак, мкг/сиг	13.0	8.6	4891	4826
Оксид азота, мкг/сиг	48	22	1099	1291
Фенол, мкг/сиг	27.8	27.8	299	334
Формальдегид, мкг/сиг	89.3	31.7	398	423
Ацетальдегид, мкг/сиг	797	404	1570	1740
Ацетон, мкг/сиг	381	214	856	948
Синильная кислота, мкг/сиг	178	72	131	126
Бензопирен, нг/сиг	12.1	8.3	130	96
Ртуть, нг/сиг	5.7	4.5	-	13.7
Свинец, нг/сиг	16.8	8.8	55	47
Кадмий, нг/сиг	121	56	526	684

Примечания: ISO – Международная организация по стандартизации (International Organization for Standardization).

обуславливает более высокое содержание смол и угарного газа при сгорании одного и того же количества табака. Более высокое содержание нитратов в сигарном табаке приводит к более высокой концентрации в дыме оксидов азота, канцерогенных N-нитрозамина и аммиака. Дым сигар имеет также повышенное содержание канцерогенных полициклических ароматических углеводородов.

Более аристократичным представляется курение трубки. Оно представляет собой некий ритуал, требующий достаточно много времени (около 40 минут), что является непозволительной роскошью при нашем стремительном ритме жизни. Поэтому распространенность данного вида курения даже в странах с высоким уровнем доходов на душу населения составляет не более 1–2%. Трубочный табак сгорает в специальной камере при температуре меньшей, чем при горении сигареты: около 400°C против 600°C. При этом значительная часть смолы остается в мундштуке. Далее дым попадает в полость рта, где всасывается основная часть никотина, поэтому нет необходимости делать глубокие затяжки. Считается, что трубку курят реже по сравнению с сигаретами, отсюда представление о том, что снижаются все негативные эффекты. Однако, относительный риск развития онкозаболеваний, патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем при курении сигарет, трубки и сигар примерно одинаков [11]. В то же время, данные крупного голландского наблюдательного исследования свидетельствуют о том, что курение трубки или сигар оказывает менее вредное воздействие на организм по сравнению с сигаретами [12].

Производители табачных изделий стараются снизить негативные эффекты табака за счет применения ряда специальных добавок (табл. 3).

Благодаря этому противники курения попадают в своеобразную методологическую ловушку. До сих пор не проведено ни одного клинического рандомизированного испытания, в котором был бы учтен состав табака у курильщиков и тех, кто курил, но смог отказаться от этой привычки. Следовательно, обсуждать результаты наблюдательных исследований нужно весьма осторожно. Объективности ради, стоит упомянуть о том, что авторы статей, подходят к данной проблеме по принципу «либо черное, либо белое», не указывая на ограничения, связанные с составом табака. Поэтому возникает возможность спекуляций по поводу «недоучтенных» факторов и, соответственно, возможной ангажированности выводов с обеих сторон.

В последнее время, особенно в молодежной среде, получили распространение электронные сигареты – электронные устройства для имитации табакокурения путём генерации пара, имеющего вид и вкус настоящего табачного дыма, который вдыхается пользователем. В табл. 4 представлены основные доказанные в эксперименте негативные эффекты компонентов пара электронных сигарет [14]. Жидкость, превращающаяся в пар, находится в специальных картриджах, которые содержат 5 основных компонентов: пищевой пропиленгликоль, пищевой глицерин, никотин (от 0,1 до 34 мг/мл), ароматизаторы, воду.

В 1994 г. N.L. Benowitz и J.E. Henningfield определили потребление 5 мг никотина в день как показатель развития никотиновой зависимости, что соответствует курению 5 или больше сигарет в день (содержание никотина в сигарете составляет 1 мг) [19]. Однако, в настоящее время отсутствует консенсус по данному вопросу. Указанное значение рассматривают, как самое высокое пороговое значение [20].

Таким образом, независимо от того, какой табачной продукцией пользуется человек, он подвергается негативному воздействию ряда веществ сам. Кроме того, создает не меньшие, а, пожалуй, даже большие проблемы для окружающих. Попытки сделать «безвредную» сигарету, пока не увенчались успехом. А разработка алгоритма выбора «лучшего из худшего» не входит в задачи данной статьи.

Взаимосвязь курения и ХБП.

Пожалуй, первым репрезентативным исследованием, в котором изучалась взаимосвязь курение-почка включало 332 544 мужчин в возрасте 35–57 лет, которых наблюдали в течение 16 лет [21]. За это время 814 человек умерли или начали лечение диализом. Среди обследуемых 36% курили, в среднем 26±13 сигарет в день. Авторы сделали вывод о том, что курение является независимым фактором развития терминальной почечной недостаточности (тПН). Однако, величина эффекта не сообщалась, как и базальные показатели креатинемии и протеинурии.

В голландском исследовании «Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease» (PREVEND) [22] приняли участие 85 421 человек в возрасте 28–75 лет. Среди них выделили 7476 участников с уровнем альбуминурии более 10 мг/л (основная группа) и 3395 – менее 10 мг/л (группа контроля). После коррекции на возраст и пол оказалось, что по сравнению с некурящими, у бывших курильщиков вероятность альбуминурии увеличивалась

Таблица 3

Добавки, «улучшающие» свойства табака (цит. по [13])

Вещество	Возможный фармакологический эффект
Ацетальдегид	Усиливает негативные влияния никотина, канцероген, участвует в окислительной модификации белков, жиров и углеводов, увеличивает проницаемость гемато-энцефалического барьера.
Аконитовая кислота	Неподтвержденные данные: применяется в составе гомеопатических препаратов при лечении невралгии, дерматита, мигрени, миалгии, артрита, плеврита, сухого перикардита, лихорадочных состояний, противовоспалительный, сердечной недостаточности (но может вызывать аритмию), а также для дезинфекции и лечения ран.
α -Токоферол	Антиоксидант, активно изучается как добавка для смягчения негативных эффектов табачного дыма.
β -Каротин	Антиоксидант, активно изучается как добавка для смягчения негативных эффектов табачного дыма.
Бензилсалицилат	Ароматизатор, который также обладает противовоспалительным, жаропонижающим, обезболивающим эффектом.
Кофейная кислота	Блокирует образование нитрозаминов <i>in vivo</i> , поэтому может играть определенную роль в профилактике рака.
Какао	Содержит бронходилататор теобромин. Предполагают, что его добавляют для того, чтобы побудить молодых людей курить.
Шоколад	Содержит бронходилататор теобромин. Предполагают, что его добавляют для того, чтобы побудить молодых людей курить.
Этил салицилат	Ароматизатор, обладает противовоспалительным, жаропонижающим, обезболивающим эффектом.
Этилванилин	Ароматизатор, придающий табачному дыму сладковатый привкус.
Эвкалиптол	Обладает противомикробным и антиноцицептивным действием, улучшает мукоцилиарный клиренс, подавляет метаболизм арахидоновой кислоты и продукцию провоспалительных цитокинов в моноцитах человека.
Эugenol	Местный анестетик и антисептик, обладает спазмолитической активностью в мышцах любого типа (вазодилатор), стимулятор парасимпатических эффектов (секреция слюнных желез), потенцирует эффекты барбитуратов и спирта. При взаимодействии с никотином может вызывать депрессию. Из-за доказанных гепатотоксичности и канцерогенности не используется в качестве «чистой» добавки. Однако, входит в состав некоторых растительных компонентов, добавляемых к табаку (базилик, черный перец, цейлонская цитронелла, цейлонская корица, солодка, мускатный орех, тимьян).
Фарнезол	Подавляет рост и активность раковых клеток.
Феруловая кислота	Блокирует образование нитрозаминов <i>in vivo</i> , поэтому может играть определенную роль в профилактике рака.
Аммонизированный глицирризин	Обладает противовоспалительными, противовирусными свойствами, способствует заживлению гастроинтестинальных язв, активирует продукцию интерлейкина 10
Изобутил салицилат	Ароматизатор, обладает противовоспалительными, антипиретическими, обезболивающими свойствами.
Изовалериановая кислота	Ферромон, присутствующий во влажных выделениях макак резус, половых железах антилоп.
Левулиновая кислота	Усиливает связывание никотина с никотиновыми рецепторами в головном мозге крыс и мышей. Увеличивает пиковое содержание никотина в плазме крови при одновременном усилении мягкости привкуса табачного дыма, что позволяет делать более глубокие затяжки.
D-лимонен и его метаболиты (перилловая и дигидроперилловая кислоты, перилловый спирт, уртропин, лимонен-1,2-диол)	Возможное противораковое действие. Может угнетать рост опухоли посредством ингибирования p21-зависимого сигнального пути и апоптоза, а также индукции сигнального пути трансформирующего фактора роста- β . Метаболиты D-лимонена способствуют остановке G1 фазы клеточного цикла, ингибируют посттрансляционную модификацию белков и вызывают дифференцированную экспрессию генов, связанных с клеточным циклом и апоптозом. В экспериментальных исследованиях показан антиканцерогенный эффект при раке печени, поджелудочной железы, желудка, толстой кишки и кожи.
Ментол	Обладает свойствами анестетика, взаимодействуя с никотином, увеличивает амплитуду вызванных потенциалов P1-N2 электрической активности головного мозга.
Метил салицилат	Ароматизатор, обладает противовоспалительным, жаропонижающим, обезболивающим эффектом.
Смягчители вкуса	12 из 127 веществ в списке смягчителей вкуса используют в качестве химических добавок к табаку (бета-каротин, аскорбиновая кислота, L-гистидин, циннамальдегид, гистидин, дубильная кислота, лауриновая кислота, октановая кислота, олеиновая кислота, ванилин, эфирные масла) и еще 40 содержатся в растительных добавках (каротиноиды, β -каротин, аскорбиновая кислота, биофлавоноиды, катехин, мирицетин, кверцетин, изокверцетрин, кверцитрин, рутин, кемпферол, нарингенин, нарингин, эпигаллокатехин галлат, кофейная кислота, L-гистидин, α -токоферол, триптофан, глутатионин, провитамин А, хлорофиллы, хлорофиллин, циннамальдегид, куркумин, эллаговая кислота, эвгенол, феруловая кислота, галловая кислота, гистидин, дубильная кислота, хлорогеновая кислота, линолевая кислота, линоленовая кислота, лауриновая кислота, октановая кислота, олеиновая кислота, ванилин, витамин B ₂ , полифенолы, эфирные масла).
Фенилсалицилат	Ароматизатор, обладает противовоспалительным, жаропонижающим, обезболивающим эффектом
Пропиленгликоль	Изменяет амплитуду вызванных потенциалов P1-N2 электрической активности головного мозга. Снижение активности ЦНС коррелирует с благоприятным восприятием табачного дыма.
Пиразин	Изменяет амплитуду вызванных потенциалов P1-N2 электрической активности головного мозга. Снижение активности ЦНС коррелирует с благоприятным восприятием табачного дыма.
Пиридин	Улучшает восприятие табачного дыма, ослабляет неблагоприятные эффекты никотина, увеличивает активность ЦНС.
Салициловый альдегид	Обладает противовоспалительным, жаропонижающим, обезболивающим эффектом.
Тиамин гидрохлорид	Витамин B ₁
5,6,7,8-тетрагидрозолин	«Ложные нейротрансмиттеры» в катехоламиновых нейронах.
Валериановая кислота	Ароматизатор, обладает седативным эффектом, взаимодействуя с такими нейротрансмиттерами, как ГАМК.
γ -валеролактон	Ингибирует CYP2A6, изофермент цитохрома P-450, благодаря чему блокирует превращение никотина в котинин. Таким образом, повышает концентрацию никотина в крови.
Ванилин	Ароматизатор. Изменяет амплитуду вызванных потенциалов P1-N2 электрической активности головного мозга, снижает активность ЦНС, что коррелирует с благоприятным восприятием табачного дыма, придает ему сладковатый вкус.

на 27%, у продолжающих курить менее 20 сигарет в день – на 58%, а более 20 сигарет в день – на 96%.

Французские исследователи отобрали 28 409 практически здоровых добровольцев (средний возраст $41,4 \pm 12,3$ лет) [23]. У них скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле D.W. Cockcroft, M.H. Gault [24], а протеинурию оценивали при помощи тест-полосок. Никогда не куривших было среди женщин 66,4%, среди мужчин – 39,9%. Средняя длительность курения отказавшихся от вредной привычки среди мужчин составила $11,0 \pm 8,7$, среди женщин $8,4 \pm 7,6$ лет. Доля лиц, употребляющих алкоголь, была сходной у тех, кто курил и не курил, а доза в той и другой группах была средним около 25 г алкоголя в сутки. По остальным исследуемым факторам риска статистически значимых различий выявлено не было. Протеинурия была выявлена у курящих в настоящем или прошлом в 2,1–3,0 раза чаще по сравнению с теми, кто не курил никогда. При этом у курящих мужчин СКФ была статистически значимо выше (хотя и в нормальных пределах) по сравнению с некурящими.

В более ранней работе теми же авторами было показано, что в ответ на введение 4 мг никотина при помощи специально изготовленной жевательной резинки, у некурящих увеличивалась частота сердечных сокращений (в среднем, на 13 ударов в минуту) и систолическое артериальное давление (в среднем на 8 мм рт. ст.). Однако при этом, эффективный почечный плазмоток и СКФ снижались: соответственно на $15 \pm 4\%$ и $14 \pm 4\%$; кроме того, уменьшалось содержание циклический ГМФ в моче на $51 \pm 12\%$. У курильщиков измене-

ния центральной гемодинамики были сходными, эффективный почечный плазмоток и СКФ не изменились, а содержание циклического ГМФ в моче увеличилось на $87 \pm 43\%$. У них же изменения эффективного почечного плазмотока, вызванные никотином, положительно коррелировали с динамикой циклического ГМФ в моче. Авторы пришли к выводу о том, что острая нагрузка никотином сопровождается вазоконстрикцией, вероятно, благодаря ГМФ-зависимому механизму [25]. Оба цитируемых исследования позволили авторам высказать гипотезу о вызванной курением гиперфильтрации.

В дальнейшем был выполнен ряд крупных наблюдательных исследований по проблеме взаимосвязи курения и ХБП (табл. 5). В них подтверждено, что курение является независимым предиктором развития и прогрессирования ХБП. Отмечено, что неблагоприятное влияние оказывает не только сама вредная привычка, но и ее ассоциация с числом сигарет более 20 в день (ОШ=1,51), длительностью курения более 40 лет (ОШ=2,3) и мужским полом (ОШ=2,4). Таким образом, сложилось мнение о том, что взаимосвязь курения и ХБП можно считать доказанной.

Однако, причины дисфункции почек весьма разнообразны. Ряд исследований был посвящен влиянию курения на снижение СКФ при нарушениях углеводного обмена. Следует сразу оговориться, что все они имели как минимум одно из двух ограничений: относительно небольшое число пациентов и/или погрешности в дизайне. Возможно, в связи с этим, были получены противоречивые результаты. Приведем только 2 примера. В одном из обсервационных исследований в

Таблица 4

Негативные эффекты пара электронных сигарет

Органы	Биомаркер	Эффект
Сердечно-сосудистая система	Не упомянуты	Артериальная гипертензия Гипертрофия миокарда Истончение стенки аорты [15]
Печень	Гепатоциты	↑ АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ
	Купферовские клетки	↑ Clq, C3b, C4d, C5b-9t
		↑ интерлейкин 2, интерлейкин 4, интерлейкин 6, интерлейкин 13
	Активация ксантиноксидазы с усилением образования перекиси водорода Угнетение активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы Активация образования малонового диальдегида	Повреждение гепатоцитов [16] Активация классического и альтернативного путей комплемента [17] Активация воспалительного стресса [17] Активация оксидативного стресса [16]
Головной мозг	Множественное повреждение генов	Нейропатии [18]
Почки	↑ активных форм кислорода	Активация апоптоза [16]
	↑ в плазме крови мочевины и мочевой кислоты	Дисфункция почек [16]

течение 4 лет наблюдения у 109 из 943 больных сахарным диабетом I типа развилась альбуминурия [37]. У курящих по сравнению с никогда не курившими отношение шансов по изучаемому показателю составило 3,1. В более позднем проспективном исследовании проводили динамический контроль ряда показателей у 1105 пациентов с сахарным диабетом I типа в течение 8 лет. Было отмечено, что при поддержании нормогликемии снижение СКФ составило 0,34 мл/мин/1,73 м² в год, альбуминурия развилась у 93 человек и курение не было ассоциировано с этими параметрами [38]. Таким образом, в настоящее время нет абсолютных доказательств относительно взаимосвязи между курением и развитием/прогрессированием диабетической нефропатии.

Публикации, посвященные взаимосвязи курения и ХБП у пациентов с артериальной гипертензией имеют те же ограничения, что и описанные выше. Пожалуй, наиболее длительный период наблюдения – около 14 лет – относится к исследованию Hypertension Screening Treatment Program, в которое были включены 11912 вышедших на пенсию офицеров [39]. За время его проведения 5337 (44,8%) человек умерли и у 245 развилась тПН. В результате анализа модели пропорциональных рисков Кокса не было выявлено взаимосвязи между курением и уреимией. По сравнению с некурящими, курение 1–9 сигарет в день, 10–20 сигарет в день и более 20 сигарет в день сопровождалось

однофакторным отношением рисков 1,11 (95% ДИ, 0,63–1,42), 1,41 (95% ДИ, 0,98–2,03) и 1,17 (95% ДИ, 0,86–1,60) соответственно.

Известно, что более половины пациентов с ХБП умирают на додиализных стадиях [40]. В первую очередь это касается лиц пожилого и старческого возраста [41]. Данное обстоятельство также можно отнести к возможным ограничениям, по крайней мере, в тех исследованиях, где твердой конечной точкой является развитие тПН.

Наиболее значимым из ранних исследований взаимосвязи гломерулонефрита и курения является работа S.R. Orth et al. [42]. В нее были включены 54 пациента с морфологически подтвержденной IgA нефропатией и 48 пациентов с аутосомнодоминантным поликистозом почек. После коррекции на пол, возраст, основной диагноз, длительность заболевания, уровень сывороточного креатинина и альбуминурии риск развития тПН возрастал только у куривших мужчин (более 5 пачко-лет), не получавших лечения ИАПФ. У пациентов, получавших такую терапию, влияния курения выявлено не было: отношение шансов 1,4 против 10,1.

R. Yamamoto et al. наблюдали 971 пациента с морфологически подтвержденной IgA нефропатией в течение 7 лет (исследование STOP-IgAN) [35]. Доля курящих составила 23,3%. В данной группе оказалось больше мужчин, пациентов с артериальной гипертензией, гиперхолестеринемии-

Таблица 5

Наблюдательные исследования взаимосвязи курения и ХБП

Автор	Популяция	Пациенты	Период, лет	Критерий
A.J. Bleyer et al. 2000 [26].	США	4142 без первичной патологии почек и без сахарного диабета, старше 65 лет (CHS)	3-4	Увеличение креатинина сыворотки ≥ 27 мкмоль/л
M. Tozawa et al., 2002 [27].	Япония	5403 без протеинурии креатинин сыворотки ≤ 106 мкмоль/л (М), или ≤ 88 мкмоль/л (Ж)	2	Протеинурия $\geq (1+)$
M.K. Haroun et al., 2003 [28]	США	2353 общая популяция (CLUE)	20	тПН или смерть в результате ХБП
B. Stengel et al., 2003 [29].	Япония	9082 30-74 лет (NHANES II)	12-16	тПН или смерть в результате ХБП
C.S. Fox et al. 2004[30]	США	2585 без ХБП (Framingham Offspring Study)	16-22	Развитие ХБП СКД 3-5 ст.
B. Baggio et al., 2005 [31]	Италия	1906 без ХБП 65-84 лет (ILSA)	около 3,6	Увеличение креатинина сыворотки ≥ 27 мкмоль/л
A. Shankar et al., 2006 [32]	США	3392 без ХБП 43-84 лет	5	Развитие ХБП СКД 3-5 ст
A. Ishani et al. [33].	США	23 866 мужчин с высоким коронарным риском но не выше 177 мкмоль/л (MRFIT)	25	тПН или смерть в результате ХБП
K. Yamagata et al., 2007 [34]	Япония	123 764 без ХБП старше 40 лет	10	Развитие ХБП 1 - 5 ст
R. Yamamoto et al. 2010 [35]	Япония	971 взрослых с IgA нефропатией	2,6-10,2	Увеличение креатинина сыворотки более, чем на 50%
J.M. Nogueira et al., 2010 [36]	США	997 после трансплантации почки	около 3,5	Выживание трансплантата

Примечания: CHS – Cardiovascular Health Study; ХБП – хроническая болезнь почек; тПН – терминальная почечная недостаточность; ILSA – Italian Longitudinal Study on Aging; MRFIT – Multiple Risk Factor Intervention Trial; NHANES II – The Second National Health And Nutritional Examination Survey, CLUE – проспективное исследование в штате Мэриленд.

ей, гиперурикемией, более низкими значениями СКФ и более высокой протеинурией. Первичной конечной точкой было увеличение сывороточного креатинина на 50%, комpositной – удвоение сывороточного креатинина или развитие тПН. К завершению исследования первичной конечной точки достигли 117, комpositной – 47 пациентов. При использовании модели пропорциональных рисков Кокса значимыми оказались факт курения (ОШ 2,03) и число сигарет более 10 в день (ОШ 1,21).

Несколько обсервационных исследований было выполнено у реципиентов и доноров аллографта почки. Показано, что активное курение является фактором риска отторжения трансплантата и смерти [43–45]. Наличие вредной привычки увеличивает вероятность периоперационных осложнений у родственного донора. В этом отношении особую значимость приобретают нарушения гемодинамики и вентиляции легких. Хорошо известно, что курение вызывает повышенную бронхиальную секрецию и нарушение мукоцилиарного клиренса. Кроме того, увеличивается концентрация карбоксигемоглобина и гематокрита, что может способствовать развитию отрицательного инотропного эффекта и возникновению аритмий. При этом следует учитывать следующие временные рамки отказа от курения [46]:

- за 12 часов до операции – сопровождается увеличением содержания кислорода в крови и улучшением его транспорта к тканям, обеспечение тканей;
- за 5–7 дней – нормализуется вязкость крови;
- за 5–7 недель – нормализуется мукоцилиарный транспорт.

Стоит отметить, что курение донора увеличивало вероятность смерти реципиента (ОШ 1,93) [45]. Поэтому донорам почки рекомендуется прекратить курение, как минимум, за 6 недель до планируемой операции [47].

Курение реципиента увеличивает риск отторжения трансплантата (ОШ 1,74–3,3 [48]. Вместе с тем, отказ от курения не менее, чем за 5 лет до

операции, увеличивает выживаемость трансплантата на 34% [49]. Это не удивительно, так как известно, что аллографт от курящего человека отличается некоторыми функциональными особенностями: индекс резистивности выше на 11%, СКФ ниже на 15%, а фильтрационная фракция – на 18%. [43].

Таким образом, влияние курения на донора и реципиента аллографта почки можно представить следующим образом (табл. 6) [43].

Методы оценки влияния курения на человека.

Для эпидемиологических исследований о приверженности к курению ВОЗ предложен специальный опросник «Tobacco Questions for Surveys» [50]. Есть ряд упрощенных его модификаций. Однако, использование подобных инструментов целесообразно только для скрининга и мало применимо для конкретного человека.

С целью стандартизации оценки влияния курения в клинической практике используют расчетные или лабораторные показатели. Среди расчетных наиболее популярны следующие два.

1. Индекс курящего человека (ИКЧ)

ИКЧ = число ежедневно выкуриваемых сигарет × 12 месяцев. Полученные результаты оцениваются по специальной шкале:

- ИКЧ > 120 соответствует высокому риску развития ХОБЛ.
- ИКЧ > 200 является критерием злостного курильщика.

2. Индекс пачка/лет (ИПЧ):

ИПЧ (пачек/лет) = количество выкуриваемых сигарет в день × стаж курения (годы) / 20.

ИПЧ > 10 пачек/лет является достоверным фактором риска развития ХОБЛ.

Ни один из этих индексов пока не соотношен с риском развития или прогрессирования ХБП.

Недавно Дэвид Шпигельхалтер предложил еще один с весьма характерным названием. «Микросмерть» (Micromort, mM) представляет собой единицу измерения риска эквивалентного одному из миллиона шансов смерти, что, кстати, соот-

Таблица 6

Влияние курения на донора и реципиента аллографта почки

Донор	Реципиент
Увеличение риска периоперационных осложнений	Увеличение риска сердечно-сосудистых событий
Увеличение риска инфицирования послеоперационной раны	Снижение выживаемости трансплантата
Снижение вероятности предоставления информации о своем состоянии в дальнейшем	Увеличение риска отторжения трансплантата (?)
Увеличение сывороточного креатинина в течение 1 года после операции	Снижение выживаемости реципиента
Увеличение риска преждевременной смерти	Увеличение риска инфекционных осложнений (легионеллез, ОРВИ, вирус герпеса, ВК вирус, туберкулез)
	Увеличение риска инвазивного рака (легкие, кожа, мочевого пузыря)

ветствует шансу при подбрасывании монеты получить подряд 20 «орлов» или 20 «решек». Эта концепция хорошо известна в теории принятия решений, но до недавнего времени практически не использовалась в практической медицине [51]. Любая деятельность влечет за собой риск для жизни, который может быть измерен в мМ. В частности, можно выразить риск смерти от общих хирургических процедур в мМ и, чтобы контекстуализировать этот риск, мы можем сравнить его с другими видами деятельности. Для такого рода расчетов используют показатели смертности от различных причин (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html), а затем сопоставляют с показателями риска смерти, стандартизированного на 30 минут предполагаемой дополнительной жизни. В итоге получается величина, аналогичная понятию «упущенная выгода» в экономике. С этой точки зрения в Великобритании каждая выкуриваемая сигарета соответствует вероятности снизить ожидаемую продолжительность жизни на 15 минут [52].

Среди лабораторных тестов чаще всего применяют измерение концентрации монооксида углерода в выдыхаемом воздухе и карбоксигемоглобина в крови (табл. 7). Экспресс-метод исследования

основан на определении пиковой экспираторной концентрации альвеолярного газа, которая затем переводится в значение процентного содержания карбоксигемоглобина.

Однако, СО имеет короткий период полувыведения – около 4,5 часов. Следовательно, повышение его содержания скорее свидетельствует не о том, является ли обследуемый хроническим курильщиком, а о том, что он курил недавно. Более точным является определение котинина в моче, так как его период полувыведения составляет около недели. Величина показателя менее 10 нг/мл позволяет думать о пассивном курении, более 10 нг/мл – об активном.

К сожалению, подавляющее число научных публикаций основано на расчетных показателях, что дает возможность апологетам курения высказывать наукообразные суждения о том, что вред курения весьма преувеличен.

Негативные влияния компонентов табачного дыма: никотин.

Среди компонентов табачного дыма наиболее изучено влияние никотина, так как объем его распределения в почках является наиболее высоким (табл. 8).

Его воздействие опосредуется благодаря нескольким основным механизмам (табл. 9). Дискуссия о том, может ли курение приводить к развитию сахарного диабета основано на результатах ряда мета-анализов. В них было показано, что по сравнению с лицами, которые никогда не курили, у активных курильщиков относительный риск развития сахарного диабета 2 типа увеличен в 1,37 (84 исследования) раза, у прекративших курение – в 1,14 раза (47 исследований), у пассивных курильщиков – в 1,22 раза (7 исследований) [53]. Пока трудно сказать с уверенностью, связано это непосредственно с курением, либо с наличием других неблагоприятных особенностей стиля жизни (несбалансированная диета, избыточное употребление алкоголя, недостаточная физическая активность и т.п.) или коморбидностью. Включенные в мета-анализ исследования носили наблюдательный характер, и поэтому причинная взаимосвязь не могла быть доказана. Однако подобная ассоциация патофизиологически правдоподобна, поскольку курение взаимосвязано с центральным ожирением, способствует активации окислительного и воспалительного стрессов, роль которых в развитии инсулинорезистентности вполне доказана.

Интенсивность биотрансформации никотина зависит от этнической принадлежности, пола, пи-

Таблица 7

Классификация степеней курения в зависимости от концентрации монооксида углерода в выдыхаемом воздухе и карбоксигемоглобина

Концентрация монооксида углерода, ppm	Концентрация карбоксигемоглобина в крови, %	Степень курения
0–6	0,16–0,96	Отсутствие курения
7–10	1,12–1,60	Легкое курение
11–20	1,76–3,20	Умеренное курение
> 20	> 3,20	Курение тяжелой степени

Примечания: ppm – parts per million (частей на миллион, миллионная доля), что аналогично количеству мл СО в 1 м³ выдыхаемого воздуха.

Таблица 8

Объем распределения никотина

Ткань	Отношение ткань/кровь
Кровь	1,0
Головной мозг	3,0
Сердце	3,7
Мышцы	2,0
Жировая ткань	0,5
Почки	21,6
Печень	3,7
Легкие	2,0
Пищеварительная система	3,5

щевых привычек, генетических факторов, числа беременностей, заболевания почек и др. [55]. У большинства курильщиков около 80% никотина превращается в котинин, основным метаболитом которого является транс-3-гидроксикотинин [56]. Котинин обладает такими же негативными эффектами, как и никотин, но в меньшей степени. Однако, так как период полувыведения равен 13–20 ч., длительность экспозиции уравнивает его эффекты с никотином. Разница в скорости метаболизма позволяет считать котинин более надежным биомаркером как активного, так и пассивного курения по сравнению с никотином.

Главным в метаболизме никотина и котинина принято считать изофермент цитохрома P-450 2A6 (CYP2A6). Никотин является не только субстратом, но и ингибитором этого изофермента. Мерой активности CYP2A6 считается клиренс никотина и котинина, а также генерация транс-3-гидроксикотинина. Клиренс никотина проявляет значительную индивидуальную изменчивость (табл. 10), которая во многом определяется генетическими факторами. Тем не менее, очевидно, что для никотина и котинина внепочечный клиренс, в которой основной вклад вносит печень, примерно в 10 раз превышает почечный. При этом экскреция с мочой никотина в несколько раз превышает таковую для котинина. Это можно рассматривать, как косвенное указание о том, что снижение СКФ может приводить к увеличению концентрации никотина в крови. Следовательно, допустимо предположить, что у пациентов с ХБП С3 стадии и выше потребность в курении табака ниже, чем при нормальной экскреторной функции почек, а значит и отказаться от курения им теоретически легче.

Генетические мутации могут снизить, повысить или модифицировать активность CYP2A6 и/или специфичность субстратов изофермента. В последние годы наблюдается значительный прогресс в выявлении генетических вариантов CYP2A6, названы 37 пронумерованных аллелей, два аллеля дублирования, а также ряд CYP2A6*1 вариантов. Носительство так называемых «нулевых» аллелей (CYP2A6*4A, CYP2A6*4B, CYP2A6*4C, CYP2A6*4D), то есть отсутствие гена CYP2A6 и, как следствие, изофермента CYP2A6, ассоциируется с медленным метаболизмом никотина и более низким уровнем никотиновой зависимости. Причем это относится не только к гомозиготам, но и к гетерозиготам по «нулевым» аллелям. С более низкой интенсивностью курения также связаны CYP2A6*2, CYP2A6*9, CYP2A6*12 и аллель CYP2A6/CYP2A7 [56]. Кроме генов, вовлеченных в метаболизм и клиренс никотина, зависимость от никотина, как правило, наследуется и появляется под влиянием генов, кодирующих некоторые подтипы никотиновых рецепторов, генов нейромедиаторов и генов, участвующих в нейронных связях [58].

Негативные влияния никотина на почки условно подразделяют на острые и хронические. О первых обычно судят по результатам экспериментальных исследований на животных, о вторых – по данным наблюдательных исследований. Условно можно выделить сосудистый (гемодинамический) и канальцевый компоненты воздействия компонентов табачного дыма. Гемодинамические эффекты хорошо изучены на примере никотина. Они обусловлены активацией симпатической нервной системы, увеличением продукции катехоламинов, что, несомненно, способствует

Таблица 9

Основные потенциальные механизмы воздействия никотина на почки [54]

Механизм	Показатели
Увеличение активности симпатической нервной системы	Увеличение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления
Нарушение внутрипочечной микроциркуляции	Снижение СКФ, фильтрационной фракции, внутрипочечного плазмотока, увеличение индекса резистивности
Клеточные эффекты – токсическое воздействие на эндотелий, эпителий канальцев, интерстиций.	Активация оксидативного стресса, снижение синтеза оксида азота
Гормональный дисбаланс	Инсулинорезистентность, увеличение синтеза вазопрессина

Таблица 10

Фармакокинетические показатели после внутривенного введения никотина (цит. по [57])

Показатель	Почечный клиренс, мл/мин	Внепочечный клиренс, мл/мин	Объем распределения при стандартных условиях, л/кг	Период полувыведения, мин
Никотин	35–90	1050–1460	2.2–3.3	100–150
Котинин	3–9	36–52	0.69–0.93	770–1130
Транс-3-гидроксикотинин	50		0.66	396

нарушению микроциркуляции, в том числе и в почках. К этому постепенно добавляется влияние фиксированной артериальной гипертензии, а также нарушений липидного обмена, для которых курение является признанным фактором риска. Интересно, что назначение практически здоровым добровольцам жевательной резинки с содержанием 4 мг никотина сопровождалось пропорциональным снижением эффективного почечного плазмотока и клубочковой фильтрации, чего не отмечалось у курильщиков [59]. Данное наблюдение лишний раз свидетельствует о вреде пассивного курения.

Н-холинорецепторы представляют собой ацетилхолин-связанные ионные каналы, состоящие из пентамеров, расположенных симметрично с центральной ионной порой. Один из них – гомомерный $\alpha 7$ -Н-холинорецептор преимущественно проницаем для ионов Ca^{++} . Именно он является основной точкой приложения действия как никотина, так и активируемого гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α , hypoxia inducible factor-1 α), экспрессия которого обусловлена воздействием монооксида углерода. Воздействие обоих стимулов вызывает значительное увеличение содержания внутриклеточного кальция, а в дальнейшем – фактора роста эндотелия сосудов [60]. Лиганд-связывающий домен рецептора содержит 2 α -цепи, которые формируют карман из ароматических и гидрофобных групп, структурно похожих на урокиназный активатор плазминогена. При связывании с лигандом, рецептор меняет свою конформацию и становится проницаемым для Na^+ и Ca^{2+} . Рецепторная функция регулируется фосфорилированием тирозина и дефосфорилированием соответственно киназами и фосфатазами.

Несколько неожиданным было открытие Н-холинорецепторов на мезангиальных клетках. Введение экспериментальным животным никотина для создания плазменной концентрации, аналогичной таковой у курильщиков, сопровождалось пролиферацией мезангиальных клеток и продукцией экстрацеллюлярного матрикса за счет экспрессии коллагена I типа, эластина и матриксной металлопротеиназы-1. Определенную иницирующую роль в этом процессе играет увеличение синтеза супероксид-аниона под влиянием ангиотензина II. Назначение антиоксидантов и ингибиторов циклооксигеназы-2 предотвращает подобные эффекты [61].

Фиброз является универсальным патофизиологическим ответом на хроническое повреждение. В каждой органной системе процесс фи-

брогенеза имеет уникальные характеристики, связанные с функцией органа и микроокружения, создаваемого органоспецифическим эпителием. Однако, выделяют несколько общих основных этапов. К ним относят: повреждение эпителиальных/эндотелиальных барьеров; высвобождение трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$); экспрессию воспалительных клеток; продукцию активных форм кислорода (ROS); активацию коллагенообразующих клеток и миофибробластов. Одним из них, в принципе, достаточно для активации оксидативного и воспалительного стрессов с исходом в фиброз. Дополнительно он способствует экспрессии маркеров классической эпителиально-мезенхимальной трансформации – виментина, фибронектина и α -актина гладкой мускулатуры в эпителии канальцев почек. Указанные особенности позволяют высказать гипотезу о том, что курение табака может способствовать более тяжелому течению преренального ОПП и/или трансформации ОПП в ХБП [62].

Важным участником фиброгенеза является трансформирующий фактор роста β -1 (Transforming growth factor beta-1, TGF- $\beta 1$), стимулирующий продукцию белков внеклеточного матрикса. Никотин активирует его синтез [63] и пролиферацию фибробластов [64]. Другим ключевым цитокином фиброгенеза, считается фактор роста соединительной ткани (Connective tissue growth factor, CTGF). CTGF действует аналогично TGF- $\beta 1$, включая стимуляцию ремоделирования внеклеточного матрикса и синтез коллагена. Он играет решающую роль в хемотаксисе и митогенезе фибробластов. Никотин индуцирует секрецию CTGF и активацию фиброгенеза аутокринным способом, вызывая прямое клеточное повреждение (рис. 2) [65, 66].

Важно различать влияние никотина как на хемотаксис, так и на активацию воспалительных клеток и выявлять вовлеченные в этот процесс медиаторы воспаления/цитокины. Оценивать эти процессы непросто, так как они могут протекать по-разному, в зависимости от концентрации никотина, что подтверждает концепцию плейотропного и изменчивого его действия. Провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкин-8, лейкотриен В4, моноцитарный хемотаксический фактор-1 и ряд других способствуют миграции нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Под влиянием никотина, они начинают активно синтезировать протеазы, вызывающие необратимое разрушение интерстиция. Интересно, что высокие дозы никотина подавляют хемотаксис нейтрофи-

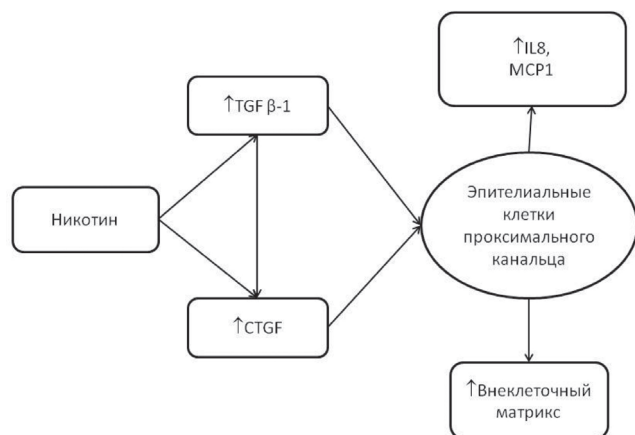


Рис. 2. Влияние никотина на эпителиальные клетки проксимального канальца почки. Примечания: TGF β -1 – Трансформирующий фактор роста β -1; STGF – Фактор роста соединительной ткани; IL8 – Интерлейкин-8; MCP1 – Моноцитарный хемотаксический фактор-1.

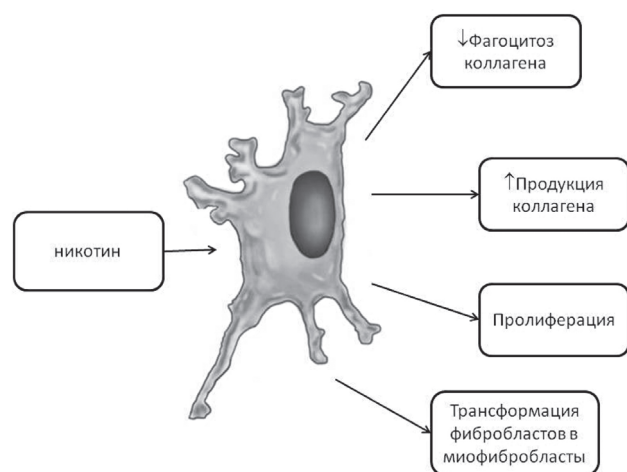


Рис. 3. Влияние никотина на фибробласты.

лов, но увеличивают их дегрануляцию и образование эйкозаноидов.

Окислительный стресс хорошо известен, как важный фактор повреждения любых органов и тканей. Никотин стимулирует продукцию активных форм кислорода за счет экспрессии НАДФ-оксидазы и соответствующего увеличения продукции супероксид-аниона. Длительная экспозиция последнего приводит к истощению антиоксидантных систем, что сопровождается снижением внутриклеточного содержания глутатиона, каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы.

На рис. 3 представлена схема влияния никотина на фибробласты, основную группу клеток, синтезирующих коллаген. В первую очередь, его воздействие приводит к увеличению числа фибробластов. Однако, эти клетки отличаются увеличением продукции коллагена и снижением способности фагоцитировать коллаген из внекле-

точного матрикса. Кроме того, происходит трансформация фибробластов в миофибробласты. Этот процесс подразделяют на 2 этапа. Первый включает образование прото-миофибробласта, маркером которого является временно экспрессируемый N-кадгерин, – для заселения зоны повреждения [67]. Эта клетка имеет миграционный фенотип за счет *de novo* развития сократительных пучков цитоскелета. Эти стрессорные волокна представлены главным образом β -цитоплазматическим актином и генерируют относительно слабые силы натяжения (тракции). Второй этап дифференцировки предполагает превращение прото-миофибробласта в миофибробласт под влиянием TGF β -1. Миофибробласты активно синтезируют коллаген 1-го, 3-го, 4-го и 8-го типов, ламинина, фибронектина, тенасцина, матриксных металлопротеиназ.

Негативные влияния компонентов табачного дыма: монооксид углерода.

Известно, что недоокисленный монооксид углерода образуется в процессе обмена веществ при воздействии гемоксигеназы на гем и при перекисном окислении липидов. Скорость его производства составляет 384 мкмоль/сут со средней концентрацией в тканях в наномолярном диапазоне. Во внешней среде СО получается при сгорании любых материалов, содержащих углерод в условиях недостатка кислорода. В связи с этим, его относят к продуктам неполного сгорания. Для уменьшения образования данного вещества папиросную бумагу перфорируют. При такой технологии образование угарного газа уменьшается, но увеличивается объем бокового дыма.

СО образуется в физиологических условиях при окислительной деградации гема изоферментами гемоксигеназы (НО), а также при перекисном окислении липидов. По оценкам, скорость его производства составляет 384 мкмоль/сут со средней концентрацией в тканях в наномолярном диапазоне [68]. Первичными НО-ферментами, ответственными за образование СО, являются конститутивная НО-2 и индуцибельная НО-1. Последняя активируется в почках только в условиях окислительного стресса. Влияния монооксида углерода реализуются после взаимодействия с несколькими значимыми сигнальными молекулами:

- Растворимая гуанилатциклаза
- Белки цитохрома P450
- Цитохром С-оксидаза
- NADPH-оксидаза

Связывание с этими белками меняет их конформацию и, соответственно, биологическую ак-

тивность. При этом, по результатам модельных экспериментов, СО вызывает разнонаправленные эффекты. Так, наиболее значимым сигнальным путем для СО в почках является активация растворимой гуанилатциклазы, что сопровождается увеличением синтеза цГМФ [69]. Далее, благодаря индукции быстрых Ca^{2+} -активируемых калиевых каналов, происходит дилатация артериол. Кроме того, отмечается угнетение активности Na^+/K^+ -АТФазы базолатеральных клеточных мембран проксимальных канальцев со снижением реабсорбции натрия. Активация сигнального пути, опосредуемого митоген-активируемой протеинкиназой (mitogen-activated protein kinase, MAPK) обеспечивает цитопротекторное, противовоспалительное и антиапоптотическое действие. Одновременно СО, угнетая НАДФ-оксидазу в цитозоле, снижает внутриклеточное образование супероксид-аниона, и тем самым вносит дополнительный вклад в дилатацию внутрипочечных артериол и снижение реабсорбции натрия. Однако, параллельно, активируется продукция

супероксид-аниона в митохондриях, в результате чего в цитозоле увеличивается синтез гидроперекисей, что может сопровождаться повышением тонуса интратенальных микрососудов. Положительные эффекты монооксида углерода напоминают таковые при прекондиционировании миокарда и головного мозга. В связи с этим, проводятся поиски возможных терапевтических вмешательств при помощи СО, например, при заболеваниях головного мозга и онкопатологии [70, 71].

Основное токсическое действие СО связывают с тканевой гипоксией. Она может формироваться тремя путями:

- Вытеснение кислорода из связи с гемоглобином
- Угнетение отдачи оксигемоглобином кислорода в тканям
- Блокирование цитохромоксидазы тканей.

В любом случае увеличивается продукция HIF-1 α , что обусловлено формированием карбоксигемоглобина. В условиях гипоксии HIF-1 α способствует активации генов, которые обеспечи-

Таблица 11

Основные характеристики, механизмы токсического действия и канцерогенность наиболее значимых тяжелых металлов, содержащихся в табаке

Металл	Период полувыведения, усредненные значения	Основные механизмы токсического действия, канцерогенность по IARC
1. МЫШЬЯК Нормальный уровень мышьяка в крови не более 15,4 мкг/л, в моче не более 30мкг/л, в волосах не более 0,1 мкг/г	4 сут	Связывает SH-группы (активирует оксидативный стресс), блокирует пируваткиназу в цикле Кребса (угнетает тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование), блокирует превращение пирувата в ацетил коэнзим А (угнетает глюконогенез), блокирует глобин в эритроцитах (нарушает транспорт кислорода). IARC 1.
2. СВИНЕЦ, Нормальный уровень свинца в крови для взрослых не более 5 мкг/дл, в моче не более 50 мкг/л, в волосах не более 5 мкг/г Нормальная концентрация дельта-аминолевулиновой кислоты мочи не более 2,5 мг/г креатинина	30 сут	Связывает SH-группы (активирует оксидативный стресс), нарушает метаболизм и эффекты Ca^{2+} (увеличение внутриклеточного содержания за счет блокады транспортных систем, связь со специфическими белками – кальмодулин и т.п.), ингибирует синтез гема, проникает через гематоэнцефалический барьер. В почках активирует ПААС, повреждает проксимальные канальцы, подавляет синтез эритропоэтина, увеличивает реабсорбцию мочевой кислоты. IARC 2a.
3. РТУТЬ Нормальный уровень ртути в крови не более 5,8 мкг/л, в моче не более 10 мкг/л, в волосах не более 2 мкг/г	40 сут	Связывает SH-группы (активирует оксидативный стресс), блокирует Na^+/K^+ -АТФазу. IARC 3.
4. Кадмий Нормальный уровень кадмия в крови не более 0,05 мкг/л, в моче не более 4,7 мкг/л, в волосах не более 1 мкг/г	9 лет	Связывает SH-группы (активирует оксидативный стресс), нарушает обмен Ca^{2+} (увеличение внутриклеточного содержания, блокада Ca^{2+} -активируемых белков). IARC 1.
7. Хром Нормальный уровень хрома в крови не более 0,5 мкг/л, в моче не более 1,5 мкг/л, в волосах не более 1,5 мкг/г	40 сут	Связывает SH-группы (активирует оксидативный стресс), формирует ДНК-аддукты. IARC 3.
8. Алюминий Нормальный уровень алюминия в крови не более 5,4 мкг/л, в моче не более 10,0 мкг/л, в волосах не более 20,0 мкг/г	100 сут	Связывает SH-группы (активирует оксидативный стресс), блокирует Ca^{2+} каналы (увеличивает внутриклеточное содержание Ca^{2+}), снижает количество и функциональную активность остеобластов

Примечания: IARC – Международное агентство по изучению рака.

вают адаптацию клетки к гипоксии и стимулируют эритропоэз (гены эритропоэтина), ангиогенез (ген фактора роста эндотелия сосудов VEGF), ферменты гликолиза (ген альдолазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы и пр.). Кроме того, он регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене железа, регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза, липогенеза, активации транспортера гликопротеина-Р и др. [72]. Среди перечисленных механизмов особое внимание уделяют влиянию HIF-1 α на продукцию VEGF, который является значимым для эндотелия митогеном [73]. При ХБП продукция VEGF снижается, что приводит к уменьшению его ангиогенных влияний с одновременным увеличением повреждающего эффекта на эндотелий [74].

Негативные влияния компонентов табачного дыма: тяжелые металлы.

Соли тяжелых металлов, которые содержатся в табаке, могут вызывать структурные и функциональные повреждения. Факторы, которые влияют на количество металлов, поглощаемых табачными растениями из почвы, включают в себя нативные концентрации в ней, характер используемых удобрений, состав сточных вод, pH почвы. В табл. 11 представлены основные характеристики, механизмы токсического действия и канцерогенность наиболее значимых тяжелых металлов, содержащихся в табаке.

Одновалентные металлы (например, литий и бор) практически полностью фильтруются в клубочках и далее подвергаются адсорбции в проксимальных канальцах, вступая в конкурентные взаимоотношения с натрием и калием. Металлы с переходной валентностью (например, мышьяк) сначала метилируются в печени, затем фильтруются в клубочках. Двухвалентные металлы (например, кадмий и свинец), соединяются с сульфгидрильными группами специфических и неспецифических транспортных белков (табл. 12).

Процесс связывания тяжелых металлов с белками является одним из способов детоксикации. Молекулярная масса транспортера равная или более таковой у альбумина, ассоциируется с тем, что данный комплекс может пройти только через уже поврежденную базальную мембрану, что имеет значение для тех пациентов с ХБП или ОПП, которые продолжают курить. Вместе с тем, большинство белков, представленных в табл. 12 либо обладают малой молекулярной массой, либо синтезируются в канальцах почек. Преимущественно в клетках эпителия проксимальных канальцев

металлопротеазные комплексы подвергаются расщеплению в лизосомах. Свободные ионы металлов связываются с другими внутриклеточными лигандами (металлотиионеин, цистеин, глутатион) или лигандами мембранных протеинов базолатеральной и/или апикальной поверхности эпителия, которые выступают в роли «буфера». При концентрации свободных ионов металлов, превышающей пороговую, происходит пересыщение «буфера». Это ведет к связыванию металлом критических нуклеофильных группировок клетки, что проявляется генотоксичностью (нарушение структуры и процессов репарации ДНК, нестабильность хромосом, хромосомные aberrации), ферментотоксичностью (за счет связывания SH-групп ферментов или вытеснения эссенциальных металлов из металлоферментов) и мембранопатологическим действием [75].

В качестве ведущих патогенетических механизмов цитотоксического действия металлов в литературе рассматриваются: усиление перекисного окисления липидов, нарушение кальциевого гомеостаза и окислительного метаболизма клетки [76]. Основные факторы, которые вносят наибольший вклад в токсичность тяжелых металлов, включают в себя образование реакционноспособного кислорода (Reactive oxygen species, ROS) и реакционноспособного азота (Reactive nitrogen species, RNS), которые повреждают клеточные редокс-системы. ROS отличаются высокой химической реакционной способностью, включают свободные радикалы, такие как супероксид (O₂^{*}), гидроксил (OH^{*}), пероксил (RO₂^{*}) и алкоксил (RO^{*}), а также некоторые нерадикалы, такие как пероксинитрит (ONOO⁻) и H₂O₂, которые либо проявляют свойства сильных окислителей, либо легко превращаются в радикалы. Внутриклеточная генерация O₂^{*} в первую очередь происходит

Таблица 12

Молекулярная масса (указана средняя величина) некоторых транспортных белков тяжелых металлов

Белок-переносчик	Молекулярная масса
Специфические	
Металлотиионеин	6,5 кДа
Свинец-связывающий белок	27кДа
Трансферрин	80 кДа
Церулоплазмин	134 кДа
Транспортер двухвалентных металлов-1	66 кДа
Неспецифические	
Альбумин	69 кДа
Глутатион	263 Да

неферментативно посредством вмешательства окислительно-восстановительных компонентов, таких как семиубихинон (компонент митохондриальной цепи переноса электрона) или при участии ферментов – NADPH-оксидазы (NOX), ксантинооксидазы или аутоокисления. O_2^* в физиологических условиях действует относительно мягко и обладает невысокой способностью проникать через биологические мембраны. Однако, при взаимодействии с оксидом азота (NO) образуются высоко реакционноспособные промежуточные соединения – ONOO⁻ и OH^{*} [77].

Кроме того, отмечается истощение звеньев антиоксидантной защиты – клеточных ферментов (супероксиддисмутаза, глутатион-трансфераза, каталаза), некоторых компонентов плазмы (трансферрин, церрулоплазмин, альбумин), водорастворимых антиоксидантных компонентов (мочевая кислота, билирубин, витамин С и жирорастворимые витамины – токоферол и бета-каротин). В исследованиях *in vivo* было показано, что введение животным больших доз солей кадмия, мышьяка приводило к гиперпродукции супероксидных анионов и накоплению метаболитов окислительной реакции. В частности, под действием ртути усиливалось перекисное окисление липидов в эритроцитах человека, что выражалось в повышении уровня малонового диальдегида и снижении фракции восстановленного глутатиона крови. Преинкубация клеток с метионином и цистеином защищала их от окислительного стресса, вызванного действием ртути, кадмия, меди, что демонстрировало ведущую роль инактивации SH-групп белков в индукции металлами свободно-радикального окисления. Активация свободно-радикального окисления под действием металлов может быть связана также с истощением естественных антиоксидантов (аскорбиновой кислоты и токоферола) в клетках и/или с изменением активности антиокислительных ферментов (каталазы и супероксиддисмутаза) [78].

При активации перекисного окисления липидов в почках страдают все структуры, от эндотелия капилляров клубочков до канальцев и интерстиция. В ответ на усиление процессов свободно-радикального окисления отмечается повышенный синтез простагландинов и цАМФ в клубочках, что сопровождается усилением клеточной пролиферации и возникновением протеинурии. Действие оксидантов на клетки проксимального эпителия приводит к снижению концентрации АТФ, повышению проницаемости клеточной мембраны, повреждению актинового цитоскелета, снижению

активности цитохром-С-оксидазы, никотинамид-аденин-динуклеотид-дегидрогеназы, АТФ-азы, никотинамид-аденин-динуклеотид-оксидазы и сукцинат-дегидрогеназы [79].

Перекисное окисление липидов, индуцированное действием солей ртути и кадмия, наиболее интенсивно протекает в митохондриях, вызывая нарушение их функции. Митохондрии являются мишенью для токсического действия солей тяжелых металлов, что подтверждается изменением их формы, структуры и размеров при морфобиоптических исследованиях почек и печени животных, подвергавшихся воздействию солей тяжелых металлов [80].

Это может быть связано с преимущественным распределением тяжелых металлов в митохондриальной фракции клеток. В основе ингибирующего действия металлов на функцию митохондрий может лежать их способность менять мембранный потенциал. Мембранный потенциал митохондрий определяется градиентом ионов водорода, продуцируемых митохондриальной электронной транспортной цепью. Коллапс электрохимического градиента может быть следствием повреждения, как дыхательной цепи митохондрий, так и цикла Кребса, поставляющего никотинамид-аденин-динуклеотид [81]. Кадмий способен ингибировать ферменты цикла лимонной кислоты электронной транспортной цепи: цитрат-синтазу, сукцинат-дегидрогеназу, цитохром-С-оксидазу. Его воздействие сопровождается снижением способности митохондрий окислять никотинамид-аденин-динуклеотид на 35%, стимулирует утечку протонов, снижая тем самым эффективность окислительного фосфорилирования. Нарушение функции митохондрий при воздействии ртути, кадмия, свинца, мышьяка в конечном итоге проявляется снижением продукции макроэргов, уменьшением соотношения АТФ/АДФ, падением активности АТФ-зависимых ферментных систем, электролитным нарушениям и, в конечном итоге, к изменению мембранного потенциала клетки.

Кадмий обладает сходными биохимическими свойствами с кальцием. Он может нарушать гомеостаз Ca^{2+} и опосредованную последним сигнализацию несколькими путями. Во-первых, кадмий может угнетать активность Ca^{2+} -АТФазы клеточной мембраны, способствуя накоплению внутриклеточного кальция. Вместе с тем, он предотвращать транслокацию кальция в эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи путем ингибирования Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматической и эндоплазматического. Во-вторых, он активизирует

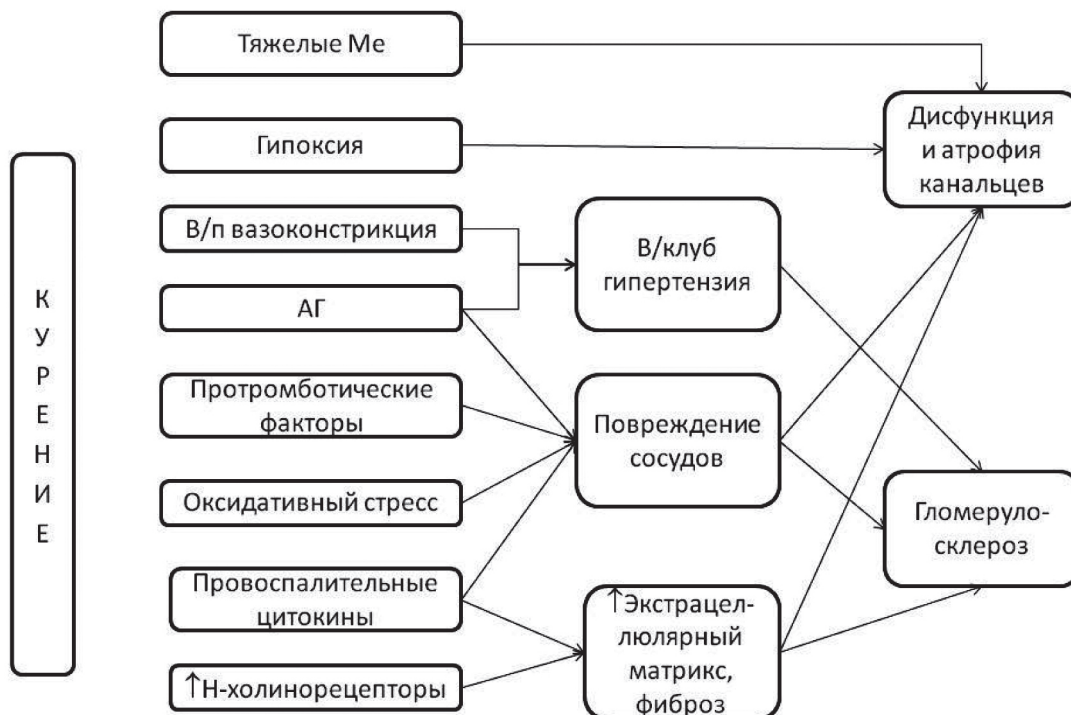


Рис. 4. Схема возможных механизмов повреждения почек при курении табака [85]. Примечания: Тяжелые Me – тяжелые металлы, В/п вазоконстрикция – внутрипочечная вазоконстрикция, АГ – артериальная гипертензия, В/клуб гипертензия – внутриклубочковая гипертензия.

взаимодействие фосфолипазы С с G-белком специфического рецептора, что сопровождается образованием инозитолтрифосфата и выходом Ca^{2+} в цитоплазму. Концентрация внутриклеточного Ca^{2+} является триггером сокращения и обуславливает степень напряжения гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что способствует повышению артериального давления [82] – одного из важнейших факторов развития и прогрессирования ХБП.

Среди остальных компонентов табачного дыма следует упомянуть о нитрозаминах. Они образуются как в процессе обработки табака, так и во время курения посредством N-нитрозации вторичных и третичных аминов. В табачном дыме содержатся летучие, нелетучие и табакоспецифические нитрозамины. Около 45% всего их количества переходит в сигаретный дым из табака, а остальная часть образуется из никотина и других алкалоидов посредством пиролиза во время курения.

Механизм клеточного повреждения обусловлен тем, что N-нитрозосоединения функционируют как:

- 1) алкилирующие агенты и мощные мутагены,
- 2) индукторы аддуктов ДНК,
- 3) медиаторы апоптоза,
- 4) индукторы одноцепочечных разрывов ДНК,
- 5) активаторы системы ксантиноксидазы, обеспечивающей активацию оксидативного стресса.

Данная группа веществ представляет особый интерес в связи с канцерогенностью.

Впервые канцерогенные свойства N-нитрозаминов были достаточно подробно описаны P.N. Magee в 1962 г. [83]. Для этого класса производных аминов характерен органотропизм действия, определяемый их химической структурой: – алкилнитрозомочевина вызывает опухоли печени, метилнитрозогуанидин – желудка, бутилбутанолнитрозамин – опухоли мочевого пузыря, метилнитрозамин – рак почки и т.д. [84]. Однако, вопросы онконефрологии не рассматриваются в рамках данной статьи.

В завершение представляем схему возможных механизмов повреждения почек при курении табака (рис. 4).

Следует еще раз подчеркнуть, что наши представления о взаимосвязи курение-почка в значительной степени умозрительны. Это связано с огромным количеством содержащихся в табачном дыме веществ. Имеющаяся информация по отдельным компонентам изложена в данном обзоре. Однако, мы ничего не знаем об их взаимодействиях, особенно при использовании разных сортов табака.

Результаты, полученные в эксперименте на животных невозможно полностью перенести на человека, особенно когда речь идет о хронической болезни почек, ведь в самом деле, животные не

курят и не едят сигареты. Введение никотина внутривенно или помещение животного в специальную камеру, в которую поступает табачный дым, с точки зрения этики выглядят не очень красиво. Кроме того, уже говорилось о том, что, например, клиренс никотина весьма изменчив. Поэтому, в подобных условиях ожидать получения сравнимых результатов острых экспериментов довольно затруднительно. Для интерпретации хронических влияний необходим относительно длительный период наблюдения за курильщиками. В течение этого времени организм человека будет испытывать разнообразные воздействия, которые полностью весьма трудно учесть. Курильщики, как правило, не относятся к лицам, ведущим здоровый образ жизни по целому ряду таких параметров, которые сами по себе рассматриваются в качестве факторов риска неинфекционных заболеваний. Все сказанное не опровергает известных фактов, но лишь подчеркивает необходимость проведения более тщательных исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- World Development Indicators database, World Bank, 15 December 2017
- Игнатова О. Сигареты выходят из моды. Российская газета – Федеральный выпуск №7411 (245)
- WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. Geneva: World Health Organization; 2017; 135
- Gandini S., Botteri E., Iodice S. et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122(1):155-164.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266
- Shibuya K., Ciecierski C., Guindon E. et al. WHO Framework Convention on Tobacco Control. *BMJ*. 2003;327(7407):154-157
- Gaworski C.L., Oldham M.J., Wagner K.A. et al. An evaluation of the toxicity of 95 ingredients added individually to experimental cigarettes: approach and methods. *Inhal Toxicol*. 2011;23 Suppl 1:1-12. doi: 10.3109/08958378.2010.543187
- Андреева Т.И., Красовский К.С. Табак и здоровье. – Киев, 2004.: 224 с.
- Neergaard J.M., Singh P., Job J., Montgomery S. Waterpipe smoking and nicotine exposure: a review of the current evidence. *Nicotine Tobacco Research*. 2007; 9: 987-994
- Cobb C.O., Ward K.D., Maziak W., Shihadeh A.L., Eisenberg T. Waterpipe tobacco smoking: an emerging health crisis in the United States. *American Journal of Health Behaviour*; 2010; 34: 275-285
- O'Connor R.J. Non-cigarette tobacco products: What have we learned and where are we headed? *Tob Control*. 2012 March; 21(2): 181–190. doi:10.1136/tobaccocontrol-2011-050281
- Streppel M.T., Boshuizen H.C., Ock M.C. et al. Mortality and life expectancy in relation to long-term cigarette, cigar and pipe smoking: the Zutphen Study. *Tob Control*. 2007;16(2):107-113. DOI: 10.1136/tc.2006.017715
- Rabinoff M., Caskey N., Rissling A. et al. Pharmacological and Chemical Effects of Cigarette Additives. *Am J Public Health*. 2007; 97(11): 1981–1991. doi: 10.2105/AJPH.2005.078014
- Huang S.J., Xu Y.M., Lau A.T.Y. Electronic cigarette: A recent update of its toxic effects on humans. *J Cell Physiol*. 2017 Dec 7. doi: 10.1002/jcp.26352. [Epub ahead of print]
- Colombo E.S., Davis J., Makvandi M. et al. Effects of nicotine on cardiovascular remodeling in a mouse model of systemic hypertension. *Cardiovascular toxicology* 2013; 13(4):364-369
- Golli NE, Jrad-Lamine A, Neffati H et al. Impact of e-cigarette refill liquid exposure on rat kidney. *Regulatory toxicology and pharmacology*. RTP 2016; 77:109-116
- Rubenstein DA, Hom S, Ghebrehwet B, Yin W. 2015. Tobacco and e-cigarette products initiate Kupffer cell inflammatory responses. *Molecular immunology* 67(2 Pt B):652-660
- Lauterstein D.E., Tijerina P.B., Corbett K. et al. Frontal Cortex Transcriptome Analysis of Mice Exposed to Electronic Cigarettes During Early Life Stages. *International journal of environmental research and public health* 2016;13(4):417
- Benowitz NL, Henningfield JE. Establishing a nicotine threshold for addiction. The implications for tobacco regulation. *N Engl J Med*. 1994;331(2):123-125
- Sofuoglu M., LeSage M.G. The Reinforcement Threshold for Nicotine as a Target for Tobacco Control. *Drug Alcohol Depend*. 2012; 125(1-2): 1–7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.04.023
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*. 1996;334(1):13-18 DOI: 10.1056/NEJM199601043340103
- Pinto-Sietsma S.J., Mulder J., Janssen W.M. et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in non-diabetic persons. *Ann Intern Med* 2000; 133: 585–591
- Halimi J.M., Giraudeau B., Vol S. et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int*. 2000; 58(3):1285-1292
- Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance. *Panarelli W, De Santo NG: Microalbuminuria in nondiabetic from serum creatinine*. *Nephron* 1976; 16:31–41
- Halimi J-M., Philippon C., Mimran A. Contrasting renal effects of nicotine in smokers and never-smokers. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:940–944
- Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL et al. Tobacco, hypertension, and vascular disease: risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int* 2000; 57: 2072–2079
- Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S et al. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62: 956–962
- Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2934–2941
- Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003; 14: 479–487
- Fox CS, Larson MG, Leip EP et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844–850
- Baggio B, Budakovic A, Perissinotto E et al. Atherosclerotic risk factors and renal function in the elderly: the role of hyperfibrinogenemia and smoking. Results from the Italian Longitudinal Study on Ageing (ILSA). *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 114–123
- Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 263–271
- Ishani A, Grandits GA, Grimm RH et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1444–1452
- Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007; 71: 159–166
- Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 313–324
- Nogueira JM, Haririan A, Jacobs SC et al. Cigarette smoking, kidney function, and mortality after live donor kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 907–915

37. Scott L.J., Warram J.H., Hanna L.S. et al. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2842–2849
38. de Boer I.H., Sibley S.D., Kestenbaum B. et al. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 235–243
39. Perry Jr. H.M., Miller J.P., Fornoff J.R. et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25 (4 Pt 1): 587–594
40. Sud M., Tangri N., Levin A. et al. CKD stage at nephrology referral and factors influencing the risks of ESRD and death. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(6):928-36. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.008
41. Obi Y, Kimura T, Nagasawa Y et al. Impact of age and overt proteinuria on outcomes of stage 3 to 5 chronic kidney disease in a referred cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1558–1565
42. Orth S.R., Stockmann A., Conrad C. et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: 926–931
43. Khalil M.A.M., Tan J., Khamis S. et al. Cigarette Smoking and Its Hazards in Kidney Transplantation *Adv Med* 2017;2017:6213814. doi: 10.1155/2017/6213814;
44. Sözen F., Aydemir S., Erdal R., Haberal M. Smoking Behaviors of Renal Transplant Recipients: An Analysis of 113 Patients. *Exp Clin Transplant* 2016;14(Suppl 3):95-99;
45. Underwood P.W., Sheetz K.H., Cron D.C. et al. Cigarette smoking in living kidney donors: donor and recipient outcomes. *Clin Transplant.* 2014;28(4):419-422. doi: 10.1111/ctr.12330
46. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology.* 2012;116(3):522-538. doi: 10.1097/ALN.0b013e31823c1067
47. Delmonico F, Council of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. *Transplantation.* 2005; 79 (6 Suppl): S53-66
48. Keles M., Avsar U., Avsar Z. et al. Effect of kidney transplantation on smoking habits of kidney donors. *Transplantation Proceedings* 2015; 47 (5): 1302-1305
49. Kasiske B.L., Chakker A.H., Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J. of the American Society of Nephrology* 2000; 11 (9): 1735-1743
50. Global Adult Tobacco Survey Collaborative Group. Tobacco Questions for Surveys: A Subset of Key Questions from the Global Adult Tobacco Survey (GATS), 2nd Edition. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2011: 42
51. Howard R. Microrisks for medical decision analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 1989; 5: 357–370
52. Spiegelhalter D. How old are you, really? Communicating chronic risk through 'effective age' of your body and organs. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2016 Aug 5;16:104. doi: 10.1186/s12911-016-0342-z
53. Pan A., Wang Y., Talaei M. et al. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):958-67. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00316-2
54. Aucella F., Cignarelli M., Lamacchia O., Gesualdo L. Environment, Smoking, Obesity, and the Kidney In: Claudio Ronco Rinaldo Bellomo John Kellum, eds. *Critical Care Nephrology*, 2nd ed. Saunders, 2009: 1320-1324
55. Benowitz N.L., Hukkanen J., Jacob P. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacology.* 2009; 192: 29-60
56. Moran V.E. Cotinine: Beyond that Expected, More than a Biomarker of Tobacco Consumption. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 173
57. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 2005;57(1):79-115
58. Loukola A., Hallfors J., Korhonen T., Kaprio J. Genetics and smoking. *Curr Addict Rep.* 2014; 1: 75-82
59. Mishra A., Chaturvedi P., Datta S. et al. Harmful effects of nicotine. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2015 Jan-Mar;36(1):24-31. doi: 10.4103/0971-5851.151771
60. Liu C.C., Yeh H.I. Nicotine: A Double-Edged Sword in Atherosclerotic Disease. *Acta Cardiol Sin.* 2014;30(2):108-113
61. Jaimes E.A., Tian R.X., Joshi M.S., Raij L. Nicotine augments glomerular injury in a rat model of acute nephritis. *Am J Nephrol.* 2009;29(4):319-26. doi: 10.1159/000163593
62. Arany I., Grifoni S., Clark J. S., Csongradi E., Maric C., Juncos L.A. (2011) Chronic nicotine exposure exacerbates acute renal ischemic injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 301, F125–F133 doi: 10.1152/ajprenal.00041.2011
63. Ateyya H., Nader M.A., Attia G.M., El-Sherbeeney N.A. Influence of alpha-lipoic acid on nicotine-induced lung and liver damage in experimental rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017;95(5):492-500. doi: 10.1139/cjpp-2016-0366
64. Biondo-Simões Mde L., Spelling N.W., Ioshii S. et al. The influence of nicotine on the population of fibroblasts in cutaneous scars in rats. *Acta Cir Bras.* 2009;24(6):466-470
65. Holbourn K.P., Acharya K.R., Perbal B. The CCN family of proteins: structure-function relationships. *Trends Biochem Sci.* 2008;33(10):461-473. doi: 10.1016/j.tibs.2008.07.006
66. Takeuchi H., Kubota S., Murakashi E. et al. Nicotine-induced CCN2: from smoking to periodontal fibrosis. *J. Dent. Res* 2010; 89, 34-39
67. Hirano K. The roles of proteinase-activated receptors in the vascular physiology and pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(1):27-36
68. Coburn R.F. The measurement of endogenous carbon monoxide production. *J Appl Physiol* 2012; 112: 1949–1955
69. Stamellou E., Storz D., Botov S. et al. Different design of enzyme-triggered CO-releasing molecules (ET-CORMs) reveals quantitative differences in biological activities in terms of toxicity and inflammation. *Redox Biol.* 2014;2:739-748. doi: 10.1016/j.redox.2014.06.002
70. Kourti M., Jiang W.G., Cai J. Aspects of Carbon Monoxide in Form of CO-Releasing Molecules Used in Cancer Treatment: More Light on the Way. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9326454. doi: 10.1155/2017/9326454
71. Qiao L., Zhang N., Huang J.L., Yang X.Q. Carbon monoxide as a promising molecule to promote nerve regeneration after traumatic brain injury. *Med Gas Res.* 2017;7(1):45-47. doi: 10.4103/2045-9912.202909
72. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова* 2014; (2): 133-143
73. Tanaka T., Nangaku M. The role of hypoxia, increased oxygen consumption, and hypoxia-inducible factor-1 alpha in progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19(1):43-50. doi: 10.1097/MNH.0b013e318238328eed
74. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Терапевтический архив* 2007; 79 (6): 10-16
75. Orr S.E., Bridges C.C. Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5). pii: E1039. doi: 10.3390/ijms18051039
76. Li W.J., Yang C.L., Chow K.C., Kuo T.W. Hexavalent chromium induces expression of mesenchymal and stem cell markers in renal epithelial cells. *Mol Carcinog.* 2016;55(2):182-192. doi: 10.1002/mc.22268
77. Jan A.T., Azam M., Siddiqui K. et al. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):29592-630. doi: 10.3390/ijms161226183
78. Carocci A., Catalano A., Lauria G. Lead Toxicity, Antioxidant Defense and Environment. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2016;238:45-67. doi: 10.1007/398_2015_5003
79. Modaresi A., Nafar M., Sahraei Z. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis.* 2015;9(3):165-179
80. George B, You D, Joy MS, Aleksunes LM. *Adv Drug Deliv*

Rev. 2017;116:73-91. doi: 10.1016/j.addr.2017.01.005

81. Alevriadou B.R., Shanmughapriya S., Patel A. et al. J R Soc Interface. 2017;14(137). pii: 20170672. doi: 10.1098/rsif.2017.0672

82. Островская С.С. Токсические эффекты кадмия. Вестник проблем биологии и медицины. 2014; 3(2): 33-37

83. Magee P.N., Farber E. Toxic liver injury and carcinogenesis. Methylation of rat-liver nucleic acids by dimethylnitrosamine in vivo. Biochem J. 1962; 83:114-124

84. Lin X., Wood C.G., Shao L. et al. Risk assessment of renal cell carcinoma using alkaline comet assay. Cancer. 2007;110:282-288

85. Orth S.R., Hallan S.I. Smoking: A Risk Factor for Progression of Chronic Kidney Disease and for Cardiovascular Morbidity and Mortality in Renal Patients—Absence of Evidence or Evidence of Absence? Clin J Am Soc Nephrol 3: 226-236, 2008. doi: 10.2215/CJN.03740907

Сведения об авторах:

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а.
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru

Prof. Alexandr Sh.Rumyantsev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia, 199106, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a.
Saint Petersburg State University, Department of Faculty Therapy.
Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru

Мария Леонидовна Лындина, канд. мед. наук
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а,
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, ассистент. Тел.: (812) 326-03-26,
E-mail: A777KA@gmail.com

Maria L. Lyndina MD, PhD Assistant professor
Affiliations: 199106, Russia, St-Petersburg, 21 line V.O., build 8a, Saint Petersburg State University, Department of Faculty Therapy, assistant professor. Phone (812) 326-03-26; E-mail: A777KA@gmail.com

Проф. Шишкин Александр Николаевич, д-р мед. наук
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а,
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, заведующий. Тел.: (812) 326-03-26, E-mail: alexshishkin@bk.ru

Prof. Alexandr N. Shishkin MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106, Russia, St-Petersburg, 21 line V.O., build 8a, Saint Petersburg State University, Department of Faculty Therapy, head. Phone (812) 326-03-26; E-mail: alexshishkin@bk.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.08.2017

Принята в печать: 21.12.2017

Article received: 01.08.2017

Accepted for publication: 21.12.2017