

Звичка, що впливає на мозок: чи є вихід?

Ризики для здоров'я, пов'язані з тютюнокурінням, давно у фокусі уваги медико-біологічних наук та суспільства. Усвідомлення негативних і часто незворотних наслідків цієї згубної звички сформувало тренд на зменшення рівня куріння, зокрема в країнах Європи, із 2000 року (Європейське регіональне бюро ВООЗ, 2019). Не останню роль у популяризації проблеми серед населення відіграли численні наукові дослідження про вплив на організм нікотину та куріння загалом. Вони виявляють нові механізми шкідливого впливу тютюнового диму на організм загалом і мозок зокрема. Ці знання спонукають курців відмовитися від згубної звички.

Розробка приладів для зниження ризику від тютюнокуріння

Куріння – це не лише стереотипна поведінка, яку складно (але можливо) змінити зусиллям волі. Це залежність від нікотину, яку далеко не кожен курець здатен подолати. Чи є у цих людей вихід? Звісно. Один із них – зниження шкоди від куріння. Цю ідею впроваджують і провідні гравці тютюнового ринку. Вони пропонують курцям, які не можуть самостійно відмовитися від куріння, замінити сигарети на системи для нагрівання тютюну (СНТ). У цих портативних приладах під час нагрівання тютюну виділяється нікотин; оскільки відсутнє горіння тютюну, не утворюється дим із високим вмістом токсичних речовин (Schaller J.-P. et al., 2016). Замість тютюнового диму утворюється аерозоль, у якому значно (в деяких випадках – на >95%) знижений вміст токсичних сполук, притаманних диму звичайних сигарет.

Відсутність диму є беззаперечною перевагою СНТ, адже під час куріння традиційних сигарет дим, утворений унаслідок їхнього горіння, не лише потрапляє до легень курця, а й виділяється назовні, змушуючи людей навколо до пасивного куріння.

Розрізняють 3 компоненти сигаретного диму:

- основний потік диму – той дим, який вдихає курець безпосередньо під час затяжки;
- побічний дим – дим, який виділяється в навколишнє середовище з ділянки сигарети, що горить;
- вторинний (екологічний) дим – сукупність побічного диму (≈85%) та диму, що видихається курцем (≈15%) (Taylor A.E. et al., 1992).

За якісним складом побічний сигаретний дим схожий на основний потік диму. Втім, співвідношення різних компонентів побічного диму та їхній кількісний вміст відрізняються від аналогічних характеристик диму основного потоку. Побічний дим загалом містить більшу кількість тих самих токсичних речовин, притаманних диму основного потоку (Taylor A.E. et al., 1992; Tobacco Smoke and Involuntary Smoking, 2004). Однак деякі автори відзначають, що різні умови формування диму (наприклад, побічний дим утворюється на глі браку кисню) можуть сприяти тому, що одних компонентів може бути більше в основному потоці диму, а інших – у побічному (Chen X. et al., 2019). Що стосується хімічного складу диму, який потрапляє до легень курця, то він близький до диму основного потоку.

Як впливає на мозок сигарета та її альтернатива?

Останніми роками СНТ набувають все більшої популярності серед курців; їх потенційно можна розглядати як безпечнішу альтернативу традиційному курінню тютюну. Для цього існує низка підстав, деякі з яких розглянемо на прикладі впливу куріння на розвиток, морфологію та функціонування головного мозку, когнітивні функції, поведінку.

В одному з досліджень змін мозкових структур під впливом тривалого обкурювання лабораторних тварин (Nunez K. et al., 2016) фіксували низку нейротоксичних і нейродегенеративних ефектів тютюнового диму на білу речовину лобних часток мозку. Підвищувався рівень утворення ліпідних та білкових адуктів, різко змінювався якісний ліпідний склад мієліну, зокрема фосфоліпідів і сфінголіпідів.

Унаслідок тривалої дії сигаретного диму порушувалися процеси мієлінізації та нейрогенезу в мозку тварин, тобто порушуються швидкість й точність

передачі імпульсу в нейронах. Цей ефект був пов'язаний із пригніченням інсуліноподібного фактора росту (IGF), що забезпечує експресію мієлін-асоційованих генів, отже, й мієлінізацію нервових волокон у лобних частках півкуль мозку тварин. Цікаво, що рівень IGF у крові прямо корелює з рівнем інтелекту.

Сигаретний дим також знижував інтенсивність утворення сульфатидів олігодендроцитами – різновиду сфінголіпідів. У нормі сульфатиди створюють одну з найбільших ліпідних фракцій мембрани олігодендроцитів, що формують мієлін у головному мозку. Сульфатиди залучені до трансмембранного транспорту білків, забезпечують пластичність нейронів і формування пам'ятного сліду, підтримують мієлін, а також передають гліально-аксональні сигнали. Без цього типу ліпідів порушується структура мієліну, знижується швидкість поширення імпульсів аксонами – ознаки процесу демієлінізації у мозку. Отже, можна припустити суттєве зниження когнітивних функцій.

На думку авторів, вищезазначені ознаки дегенерації білої речовини мозку мишей спричинені впливом найбільш специфічних для тютюну та найбільш токсичних його нітрозамінів: 4-(N-нітрозометиламіно)-1-(3-піридил)-1-бутанону (NNK) і N'-нітрозонорнікотину (NNN). Ці сполуки входять до складу побічного тютюнового диму та диму основного потоку.

Ці токсини зумовлюють дегенеративні захворювання, що прогресують та пов'язані з ушкодженням тканин, запаленням, порушенням передачі сигналу IGF та регуляції ліпідного обміну, розвитком оксидативного й нітрозативного стресу.

Схожі спостереження проводили й інші групи дослідників. R. Yu та співавт. (2016) спостерігали дегенерацію білої речовини мозку мишей унаслідок обкурювання тварин тютюновим димом. Вона проявлялася в зниженні об'єму білої речовини внаслідок порушення її оновлення чи частковій втраті мієлінової оболонки аксонів. Такий нейродегенеративний ефект сигаретного диму досягався за рахунок зниження здатності олігодендроцитів виживати й адаптуватися в умовах оксидативного стресу. Зазначене зниження функціонування цих гліальних клітин спричинялося тим, що NNK тютюнового диму пригнічувало регуляторний вплив на клітини інсуліноподібного фактора росту.

Також тютюновий дим, впливаючи на зрілі та незрілі олігодендроцити, пригнічував експресію генів, пов'язаних із утворенням і підтримкою зрілого мієліну. Наслідком такого ефекту сигаретного диму можуть бути порушення функціонування аксонів нейронів і формування поведінкового дефіциту.

В усіх схожих дослідженнях констатується факт, що вираженість ураження мозку дією тютюнового диму прямо залежить від тривалості його впливу на організм.

З огляду на результати цих і схожих досліджень можна спрогнозувати, що курці, які не можуть кинути згубну звичку, застосовуючи СНТ, можуть знизити шкоду від нейротоксичної дії сигаретного диму, а саме нітрозамінів NNK та NNN. По-перше, згідно з дослідженнями, ініційованими виробниками СНТ, зокрема Philip Morris International (Schaller J.-P. et al., 2016), та незалежними дослідниками (Rola Salman B.S. et al., 2019; Gideon St. Helen et al., 2018), вміст NNK і NNN в аерозолі СНТ (комерціалізований під брендом IQOS), який вдихає курець, на 97 та 96% відповідно менший, ніж

в основному потоці диму стандартної сигарети 3R4F. По-друге, якщо вторинний дим звичайних сигарет – суміш побічного диму з високою концентрацією токсичних сполук, а також видихуваного курцем токсичного диму, то неминучий і його нейротоксичний вплив на людей навколо за рахунок пасивного куріння. У СНТ вторинний дим складається лише з незначного об'єму видихуваного аерозолі основного потоку, який містить у рази менші концентрації згубних для нервової тканини сполук. Отже, знижується шкода від токсичного впливу продуктів нагрівання тютюну не лише для курця, а й для людей навколо.

Ще одне цікаве спостереження зафіксували K. Nunez і співавт. (2016) та R. Yu і співавт. (2016). Дегенерація білої речовини мозку під впливом тютюнового диму, яку спостерігали на експериментальних тваринних моделях, мала схожі ознаки з порушеннями білої речовини під час розвитку хвороби Альцгеймера. Крім того, більшість хворих – курці. Нейротоксичний ефект тютюнового диму, зокрема NNK і NNN, провокував та прискорював розвиток деменцій, а також хвороби Альцгеймера.

З огляду на факт низького вмісту в основному потоці аерозолі СНТ (під брендом IQOS) нітрозамінів слід ретельніше вивчити ефективність застосування курцями цього СНТ для відтермінування розвитку хвороби та її клінічних проявів.

Порушення когнітивних функцій пов'язане не лише з дегенеративними змінами білої чи сірої речовини мозку. Ще однією ознакою зниження розумових функцій є мітохондріальна дисфункція. В нейронах гіпокамп та в інших клітинах організму вона може бути спричинена дією токсичних сполук вторинного сигаретного диму – пасивного куріння (Raber J. et al., 2021).

Вплив екстрактів тютюнового диму на нейрональні мітохондрії спричиняє порушення в ланцюжку перенесення електронів у комплексах I, II та/або III. Отже, активується утворення вільних радикалів кисню, пригнічується окислювальне фосфорилування, а в клітині формується брак АТФ. Також спостерігаються швидке зростання перекисного окиснення ліпідів мітохондріальної мембрани, набрякання мітохондрій та вивільнення з них цитохрому С – маркера загибелі клітини.

Хоча достеменно невідомий точний механізм згубного впливу на мітохондрії токсичних компонентів тютюнового диму, але можна припустити, що склад і вдихуваного, і видихуваного аерозолі СНТ із меншою імовірністю спричинятиме мітохондріальну дисфункцію в активних та пасивних курців. Клінічними ознаками цього можуть бути загальна слабкість, непереносимість навантажень, астенія, зниження м'язового тону, судом, тремор тощо.

Відтермінування негативних ефектів

Окрім того, що в аерозолі СНТ, який вдихають курці, знижений вміст >50 небезпечних для здоров'я сполук (Schaller J.-P. et al., 2016; Gideon St. Helen et al., 2018), він, на відміну від тютюнового диму, не посилює токсичного ефекту нікотину на структуру центральної нервової системи.

В своїй роботі B.J. Hall і співавт. (2016) досліджували вплив нікотину під час вагітності самиць щурів на особливості поведінки їхніх дитинчат у дорослому молодому віці. Одній групі тварин упродовж усього гестаційного періоду вводили екстракт вторинного сигаретного диму з таким розрахунком, аби концентрація нікотину в крові відповідала рівню, характерному для пасивного куріння. Іншій групі самиць упродовж вагітності вводили очищений нікотин у кількості, що відповідала пасивному курінню. Третій групі тварин вводили очищений нікотин у кількості, щоб його вміст у крові тварин у 10 разів перевищував цей показник під час пасивного куріння.

Впродовж 4-40 тиж після народження молодих шурів спостерігали за виконанням ними поведінкових тестів. Виявилося, що в усіх тварин були значно порушені когнітивні та поведінкові функції: гіперактивність, дефіцит робочої пам'яті, порушення обробки емоцій навіть при низькому рівні їхніх проявів.

Характер поведінки молодих шурів, матері яких отримували екстракт вторинного тютюнового диму, дуже нагадував риси поведінки решти молодих тварин, матері котрих отримували впродовж вагітності лише нікотин. Однак очікувалося, що негативні ефекти екстракту вторинного тютюнового диму на когнітивні функції та поведінку шурів-дітей матимуть таку саму вираженість, як і негативні ефекти меншої дози чистого нікотину. Насправді результат шкідливого впливу екстракту диму на нейромережі мозку плода, які відповідають за формування поведінки та когнітивних функцій, був зіставним зі шкідливим ефектом 10-кратної дози чистого нікотину.

Описані результати дослідження дозволяють припустити, що сотні та тисячі сполук, які містяться в тютюновому димі, роблять свій внесок у порушення розвитку нервової системи, однак роблять це за рахунок посилення нейротоксичного впливу нікотину та/або власного безпосереднього впливу на ті самі нервові структури, на які впливає нікотин.

Одним із компонентів тютюнового диму, який посилює ефект нікотину на процеси диференціювання нервових структур під час ембріонального розвитку, є бензо(а)пірен (Slotkin T.A. et al., 2013).

Загрозливе «сусідство»

Ідея про те, що хімічні компоненти тютюнового диму можуть посилювати ефекти нікотину в головному мозку, знаходить своє підтвердження й у інших дослідженнях. Наприклад, М. Сапо та співавт. (2020) спостерігали відсутність підвищення чутливості нікотинових рецепторів під

час тривалого введення в організм курців лише нікотину. Однак, коли нікотин потрапляв до організму разом із тютюновим димом, відбувалося підвищення чутливості одразу декількох підтипів холінорецепторів. Такий вплив сигаретного диму посилював у курців нікотинову залежність.

Описані дослідження наводять на думку про те, що застосування курцями СНТ послабить токсичний вплив нікотину як на них самих, так і на потенційних пасивних курців за рахунок зниженого вмісту в аерозолі типових компонентів тютюнового диму (Akiyama Y., Sherwood N., 2021). Зокрема, вміст в аерозолі СНТ бензо(а)пірену знижений порівняно з димом еталонної сигарети 3R4F на 94% (Gideon St. Helen et al., 2018). Хоча нікотин не є канцерогеном, слід наголосити на такому: незважаючи на суттєво менші кількості в аерозолі СНТ хімічних сполук, нікотин все ж таки присутній, тому IQOS чи інша СНТ не усуває проблему, пов'язану із впливом нікотину на нервову систему неповнолітніх, а також плода, а знижує шкоду організму від такого впливу (Hall B.J. et al., 2016) і не призначений для споживання неповнолітніми та вагітними.

Наукові дебати та майбутні дослідження

Наразі точаться активні дискусії щодо легалізації СНТ у різних країнах. З одного боку, режим нагрівання тютюну в СНТ і справді знижує уміст низки шкідливих або потенційно шкідливих речовин в аерозолі, що вдихає користувач. Цей список має 58 пунктів, 40 з яких внесено до переліку токсичних сполук Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), що налічує 98 найменувань. Незалежні дослідження здебільшого підтверджують дані, представлені виробником СНТ – компанією Philip Morris International. Такі висновки дозволяють говорити про перспективи цієї СНТ як засобу зниження шкоди від куріння (Davis B. et al., 2019, Lachenmeier D.W., 2018; Rola Salman B.S. et al., 2018, Akiyama Y., Sherwood N., 2021).

У деяких працях зазначено, що під час нагрівання тютюну в IQOS утворюються сполуки, яких немає у складі диму еталонних сигарет. Автори публікації заявляють, що після очистки, згідно з інструкціями, фільтра IQOS реестрували процес піролізу решток тютюну та плавлення полімерно-плівкового фільтра з виділенням формальдегідного ціаногідрину вже при 90 °C (Davis B. et al., 2018), але повторна перевірка (Glabasnia A., Guy P., Goujon-Ginglinger C., Maeder S., 2018) не виявила в аерозолі IQOS наявності формальдегідного ціаногідрину. На переконання А. Glabasnia та співавт., дослідження В. Davis відзначається недостатньою точністю інтерпретації даних і хибністю висновків, адже в ньому, наприклад, не застосовували еталонні сполуки для порівняння результатів хімічного аналізу аерозолу СНТ, не використовували мас-спектрометрію – один із найінформативніших методів аналітичної хімії тощо.

Розвиток технологій доставки нікотину на основі нагрівання тютюну винятково як засобу зменшення шкоди від куріння видається перспективним. Зниження шкідливого впливу на мозок, а також на когнітивні функції є очевидним, адже навіть наявні успіхи доводять, що насправді існують можливості знизити в аерозолі СНТ уміст токсичних продуктів горіння тютюну, тому сама технологія має потенціал. Подальші лабораторні дослідження мають бути спрямовані на з'ясування всіх переваг і недоліків наявного продукту, перевірку гіпотез щодо ефективності зниження шкоди від куріння вже на цьому етапі розробки СНТ. R&D-напрямок має урахувати всі «за» та «проти» і вивести технологію на вищий щабель якості.

Список літератури знаходиться в редакції.

37

Галицький Експозитум® 2022

ЛВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

24-26 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ (вул.Коперника, 17)

27 МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Акувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Засоби санітарії та дезінфекції

В рамках виставки:

- VI спеціалізована експозиція «Реабілітація»

ПАРТНЕР ФОРУМУ: **A'S PHILIPS**

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ: **МЕДТЕХНІКА**

ЗА ПІДТРИМКИ: Міністерство охорони здоров'я України
Департамент охорони здоров'я ЛОДА

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: **Гал-ЕКСПО®**
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

ТЕЛ.: (032) 2949112, 2949113

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

24-26 ТРАВНЯ 2022

Палац мистецтв, вул.Коперника, 17

ЛВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

27 МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ЗА ПІДТРИМКИ: Міністерство охорони здоров'я України
Департамент охорони здоров'я ЛОДА

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ: **МЕДТЕХНІКА**

Багато років поспіль Форум та виставка є найбільшим у західному регіоні спеціалізованим проєктом, який представляє сучасне медичне та реабілітаційне обладнання, фармацевтичні препарати, вироби медичного призначення, сучасні методики лікування, новітні технології, практичну платформу для навчання й обміну досвідом фахівців з України та ближнього зарубіжжя.

У програмі: науково-практичні конференції, фахові школи, майстер-класи, демонстрації нових технологій, матеріалів, спеціалізована експозиція «Реабілітація».

Для участі та відвідування необхідно зареєструватись на сайті:
<http://www.galexpo.com.ua/galmed/>

ІНФОРМАЦІЯ

Тел.: +380 (32) 294-91-12, +380 (67) 671-14-36

E-mail: nml@galexpo.lviv.ua

Facebook: <https://www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum>

Сайт: <http://www.galexpo.com.ua/galmed/>