

**ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ЯАМ
БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ
ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ИХ
СУРГУУЛЬ**

☐ *Гар бичмэлийн эрхтэй*

Энхтайваны Одхүү

**Гуурсан хоолойн архаг үрэвслийн сэдрэлийн
үеийн гадаад амьсгалын үйл ажиллагаа ба
ийлдсийн зарим цитокины өөрчлөлт
(E 724700 Эмгэг физиологи)**

Анагаах ухааны магистрын зэрэг горилсон
нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар 2006

Энэхүү ажлыг ЭМШУИС (Захирал, профессор Ц.Лхагвасүрэн), Био-Анагаахын сургууль (Захирал, Дэд профессор Н.Хүрэлбаатар), Эрүүл ба Эмгэг физиологийн тэнхим (Эрхлэгч М.Эрдэнэтуяа), Бичил-амь, Дархлаа судлалын тэнхим (Эрхлэгч, дэд профессор Г.Батбаатар) Үйл-Оношийн лаборатори, Дархлаа судлалын лабораториудыг түшиглэн хийж гүйцэтгэв.

Магистрын ажлын удирдагч:

АУ-ны доктор М.Мөнхзол

Магистрын ажлын зөвлөх:

АУ-ны доктор, дэд профессор С.Мөнхбаярлах

Магистрын ажлын шүүмжлэгч:

АУ-ны доктор Д.Ичинноров

Био-Анагаах, НЭМ-ийн салбарын
эрдмийн зөвлөлийн нарийн бичгийн дарга

..... АУ-ны доктор, дэд профессор Г.Батбаатар

УДИРТГАЛ

Судалгааны ажлын үндэслэл:

Уушгины архаг бөглөрөлтөт өвчнүүдийн (УАБӨ) нэг гуурсан хоолойн архаг үрэвсэл (ГХАҮ) нь хөгжиж буй орнуудын эрүүл мэндийн тулгамдсан асуудлын нэг юм [1,2].

АНУ-ын Уушги Судлалын хүрээлэнгийн 2001 оны тайланд тус улсын 25-аас дээш насны хүн амын дунд УАБӨ-ний 12.1 сая тохиолдол, түүний 10.1 сая нь ГХАҮ-ийн тохиолдол байсныг мэдээлжээ. 2000 онд дээрх насны хүн амын 119 мянга нь УАБӨ-өөр нас барсан нь, нас баралтад хүргэж буй 4 дэх шалтгаан болсон ба энэ байдлаар цааш үргэлжилбэл 2020 онд нас баралтын 3 дах гол шалтгаан болно хэмээн тооцоолсон байна [3,4].

ГХАҮ үүсэхэд удамшил, хувь хүний урвалж чанар, бие бялдарын өсөлт хөгжил, тамхидалт, агаарын бохирдолт, үйлдвэржилт, уул уурхай, нийгмийн зэрэг олон хүчин зүйлс нөлөөлдөг [5,6,7].

ГХАҮ-ийн эмгэгжам нь архаг үрэвслийн үйл явцтай холбоотой ба үүнд цитокинууд голлох үүргийг гүйцэтгэдэг. ГХАҮ-ийн сэдрэлийн үед IL-1 β , IL-2, ба INF- γ зэрэг цитокинууд ихсэж уг өвчний эмгэгжамд ихээхэн нөлөөлдөг болохыг судлаачид тэмдэглэжээ [8,9,10,11].

Эрүүл Мэндийн Хөгжлийн Үндэсний Төвийн 2004 оны мэдээгээр амьсгалын тогтолцооны өвчин тохиолдлын тоогоор тэргүүлэх байрыг эзлэн (10.000 хүн амд 959.48), эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлэгсдийн дунд 2 дах (10.000 хүн амд 338.1), нас баралтын 5 дах гол шалтгаан (10.000 хүн амд 3.3) тус тус болж байна [12].

Эрс тэс уур амьсгал, агаарын бохирдол, ажлын байр, гэр орны эрүүл ахуйн шаардлага хангаагүй нөхцөл, хүн амын эрүүл мэндийн боловсрол дутмаг, тамхидалт их (нийт эрэгтэйчүүдийн 67,8%, эмэгтэйчүүдийн 24%, ЭМЯ-2001он) зэрэг хүчин зүйлс нь ГХАҮ үүсэхэд нөлөөлж байна.

Сүүлийн жилүүдэд хүүхдийн гуурсан хоолойн бөглөршилт үрэвслийн үеийн ийлдсийн цитокины талаар судалсан ажил (Н.Энхбаяр

нар 2005) байгаа хэдий ч насанд хүрэгсдийн дунд энэ төрлийн судалгаа хомсхон байна.

Дээрхээс үндэслэн ГХАҮ-д нөлөөлөх хүчин зүйлс, уг өвчний үе дэх гадаад амьсгалын үйл ажиллагааны (ГАҮА) өөрчлөлт болон уг өвчний эмгэгжамд цитокины оролцоог судлах нь эмнэлзүйн практикт, оношлогоо, эмчилгээ, урьдчилан сэргийлэх ажилд ихээхэн ач холбогдолтой хэмээн үзлээ.

Судалгааны ажлын зорилго:

Гуурсан хоолойн архаг үрэвсэл үүсэхэд нөлөөлөх хүчин зүйлс, уг өвчний сэдрэлийн үеийн гадаад амьсгалын үйл ажиллагаа болон ийлдсийн зарим цитокины өөрчлөлт, тэдгээрийн хоорондын хамаарлыг судалснаар уг өвчний эмгэгжамын зарим хүчин зүйлсийг тогтоох зорилго тавьсан юм.

Судалгааны ажлын зорилт:

Зорилгоо хэрэгжүүлэхийн тулд дараах зорилтуудыг дэвшүүлэн тавьсан. Үүнд:

1. ГХАҮ-ийн үүсэлд нөлөөлөх хүчин зүйлсийг тодорхойлох,
2. ГХАҮ-ийн сэдрэлтийн үеийн гадаад амьсгалын үйл ажиллагааг тодорхойлох,
3. ГХАҮ-ийн сэдрэлтийн үеийн ийлдсийн зарим цитокиныг тодорхойлох,
4. ГХАҮ-ийн сэдрэлтийн үеийн гадаад амьсгалын үйл ажиллагааны өөрчлөлт болон ийлдсийн цитокин хоорондын хамаарлыг судлах.

Судалгааны ажлын шинэлэг тал:

ГХАҮ-д нөлөөлөх хүчин зүйлс, гадаад амьсгалын үйл ажиллагаа, ийлдсийн зарим цитокины өөрчлөлтийг тодорхойлон, эмгэгжамын зарим хүчин зүйлийг судалсан судалгааны ажлуудын нэг юм.

Судалгааны ажлын практик ач холбогдол:

ГХАҮ-ийн үе дэх ГАҮА-ны өөрчлөлт болон ийлдсийн цитокиныг уялдуулан судалснаар уг өвчний эмгэгжамын өөрчлөлтийг тодруулан улмаар оношлогоо, эмчилгээ болон урьдчилан сэргийлэх асуудлыг зөв шийдэхэд дөхөмтэй болно.

Хамгаалахаар дэвшүүлж буй асуудлууд

1. Асуумж судалгаагаар ГХАҮ-ийн үүсэлд нөлөөлөх хүчин зүйлсийг тодорхойлох,
2. ГХАҮ-ийн сэдрэлтийн үеийн гадаад амьсгалын үйл ажиллагааны өөрчлөлтийг тамхидалт болон уг өвчний эмнэлзүйн үе шаттай нь уялдуулан судлах
3. ГХАҮ-ийн сэдрэлтийн үеийн ийлдсийн зарим цитокиныг тодорхойлж, гадаад амьсгалын үйл ажиллагаа, тамхидалтын хоорондын шүтэлцээг илрүүлэх улмаар уг өвчний эмгэгжамын зарим хүчин зүйлсийг судлах

Судалгааны ажлыг хэлэлцүүлсэн байдал

1. Судалгааны ажлын сэдэв, аргачлалыг ЭМШУИС-Био-АС-ийн Эрүүл ба Эмгэг физиологийн тэнхмийн 2005 оны 05-р сарын 25-ний өдрийн хурлаар (протокол №11) батлуулсан.
2. Судалгааны ажлын үр дүн, дүгнэлтийг ЭМШУИС-БАС-ийн Эрүүл ба Эмгэг физиологийн тэнхмийн 2006 оны 04-р сарын 12-ны өдрийн хурлаар (протокол №15) танилцуулж, магистрын урьдчилсан хамгаалалтанд оруулахыг зөвшөөрсөн.
3. ЭМШУИС-ийн Био-Анагаахын ёс зүйн дүгнэлт гаргуулах хурлаар орж зөвшөөрөгдсөн болно.
4. Шастины Клиникийн Төв Эмнэлэгийн “Багажийн оношлогоо эрүүл мэндийн тусламж үйлчилгээнд тэргүүлэх салбар болох нь” сэдэвт онол практикийн бага хуралд “Гуурсан хоолойн архаг үрэвсэлд нөлөөлөх хүчин зүйлс ба гадаад амьсгалын үйл ажиллагааны зарим үзүүлэлт” илтгэл хэлэлцүүлсэн.
5. ЭМШУИС-ын “Эрдмийн чуулган-48” эрдэм шинжилгээний хуралд “Гуурсан хоолойн архаг үрэвслийн сэдрэлийн үеийн гадаад амьсгалын үйл ажиллагаа ба ийлдсийн зарим цитокины өөрчлөлт” сэдэвт илтгэл хэлэлцүүлсэн.

НОМ ЗҮЙ :

1. David M. Chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology and Evaluation. 2001
2. World health organization. The world health report 2005.
3. National Heart, Lung, and Blood Institute. Chronic obstructive pulmonary disease. 2004
4. R.J.Halbert, Sharon Isonaka et.al Interpreting COPD prevalence Estimates: What is the true burden of disease. Chest 2003; 123; 1684-1692
5. Jadwiga A. Wedzicha. Exacerbations: Etiology and Pathophysiologic Mechanisms. Chest 2002; 121: 136-141
6. A J White, S Gompertz and R A Stockley. Chronic obstructive pulmonary disease.6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2003; 58; 73-80.
7. Чучалин А.Г. Эмфизема. В кн: Хронические обструктивные болезни легких. М: ЗАО "Изд-во БИНОМ": СПб: Невский Диалектик; 1998. 6-13
8. Chung K.F., Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal 2001; 18: 50s-59s.
9. Mossman TR., Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu Rev Immunology 1989; 7: 145-173
10. Sad S., Mossman TR. Interleukin (IL) 4, in the absence of antigen stimulation, induces anergy-like state in differentiated CD8+ TC1 cells: loss of IL-2 synthesis of other cytokines. J Exp Med 1995; 182: 1505-1515.
11. E-J.D. Oudijk, J-W.J. Lammers, L. Koenderman. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 22: Suppl. 46, 5s-13s
12. Эрүүл Мэндийн Хөгжлийн Үндэсний Төв. Эрүүл мэндийн үзүүлэлтүүд-2004. <http://www.moh.mn>

13. Н.Энхбаяр, Г.Батбаатар нар. Гуурсан хоолой бөглөрших хам шинжээр хүндэрсэн хүүхдүүдэд ийлдсийн зарим цитокин тодорхойлсон дүн. Монголын Анагаах Ухаан 2005 он. 12-14
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2005
15. World COPD Day 2002. Facts of chronic obstructive pulmonary disease.
16. I.Ceveri, S.Accordini, et.al Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in adults. Eur Respir J 2001; 18: 85-92
17. Marc Miravittles, Cristina Murio, Tina Guerrero, et al. Cost of Chronic Bronchitis and COPD. Chest 2003; 123:784-791
18. Robbins Pathology of Basis Disease. 2005
19. Чучалин А.Г. Болезни курящего человека. Тер. арх. 1998; 3: 5-13
20. Ивчик Т.В., Кокосов А.Н., Янчина Е.Д., и другие. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология: 2002, Vol.12, № 4: 78-81.
21. Antero Heloma, Markku Nurminen et al. Smoking Prevalence, Smoking-Related Lung Diseases, and National Tobacco Control Legislation. CHEST 2004; 126:1825–1831
22. Brigitte WM Willemse^{1, 2}, Nick HT ten Hacken², Bea Rutgers¹, et al. Association of current smoking with airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asymptomatic smokers. Respiratory Research 2005, 6:38
23. Prescott E., Bjerg A.M., Andersen P.K. et al. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. Ibid. 1997; 10(4): 822-827
24. Fusun Alatas, Necla Ozdemir, Sinan Erginel, et al. The Effects of Smoking on Glutathione levels in Bronchoalveolar Lavage Fluid. Tr.J. of Medical Sciences 1999; 29:643-647

25. Gupta D, Aggarwal AN, Jindal SK. Pulmonary effects of passive smoking: the Indian experience. Tobacco induced diseases. Vol. 1, No. 2: 129-136.
26. Новиков К.Ю., Сахарова Г.М., Чучалин А.Г. Респираторный статус у больных хроническим бронхитом во время отказа от табакокурения. Пульмонология: 2002, Vol.12, № 4: 78-81.
27. David B Coultas. Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update. Health effects of passive smoking.
28. Maurizio Rizzi, Margherita Sergi, et al. Environmental Tobacco Smoke May Induce Early Lung Damage in Healthy Male Adolescents. Chest 2004; 125: 1387-1393
29. Anderson Hr, Spix C, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. Eur. Respir J 1998; 11: 992-993
30. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for the elderly in Birmingham, Alabama. Am J Epidemiol 1994;139:589-598
31. Hnizdo E. Loss of lung function associated with exposure to silica dust and with smoking and its relation to disability and mortality in South African gold miners. Br. J. Industr. Med. 1992; 49: 472-479.
32. Attfield M.D., Hodous T.K. Pulmonary function of US coal miners related to dust exposure estimates. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 605-609
33. Daplin J.C., Polio J.C., et al. Influence of barn drying of folder on respiratory symptoms and lung function in dairy farmers of the Doubs region of France. Thorax 1994; 49: 50-53
34. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A selfcomplete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis 1992; 145(6):1321-1327.
35. Donaldson GC, Seemungal T et al. Effect of environmental temperature on symptoms, lung function and mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 1999;13:844-49

36. A J White, S Gompertz and R A Stockley. Chronic obstructive pulmonary disease.6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58; 73-80.
37. Monso E., Rosell A., et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999; 13: 233-235
38. Черняк А.В., Авдеев С.Н., Пашкова Т.Л., Айсанов З.Р. Бронходилатационный тест у больных с хронической обструктивной болезнью легких Пульмонология: 2002, Vol.12, № 4: 78-81.
39. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22(4):672-688.
40. Bhowmik A, Seemungal TA et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114-20
41. Robert A. Stockley, Neutrophils and the Pathogenesis of COPD. *Chest* 2002; 121: 151-155
42. S.Gompertz, O'Brein et al. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001; 17: 1112-19.
43. Г.Батбаатар. Дархлаа Судлалын үндэс 2005. сурах бичиг
44. Daneiel D'Ambrosio, Andrea Lellem, et al. Localization of Th-cell subsets in inflammation: differential thresholds for extravasation of Th1 and Th2 cell. *Immunology today* 2000; 21: 183-186
45. Sergio Romagnani, Short Analytical Review: Th1 and Th2 in Human Diseases. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1996; 80: 225-235
46. Masanori Asada, Mutsuo Yamaya et al. Interleukin-1 Gene Polymorphisms Associated With COPD. *Chest* 2005; 128: 1072-1073.
47. Andrew H. Lightman, Jayne Chin et al. Role of interleukin-1 in the activation of T-lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 85: 9699-9703.

48. А.С.Симбирцев, Биология семейства интерлейкина-1 человека. Иммунология 1998; 3:9-16
49. Steven D. Shapiro, COPD unwound. *The New England Journal of medicine* 2005; 352: 2016-2019.
50. Teresa D, Tetley. Macrophages and pathogenesis of COPD. *Chest Journal* 2002; 121:156-159.
51. MacNee W, Rahman I, Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Trends Mol Med* 2001; 7:55-62.
52. Di Stefano A, Caramori G, Oates T, Capelli A, Lusuardi M, Gnemmi I, Ioli F, Chung KF, Donner CF, Barnes PJ, *et al.* Increased expression of nuclear factor-kappaB in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; 20:556-563.
53. Rahman I. Oxidative stress, transcription factors and chromatin remodeling in lung inflammation. *Biochem Pharmacol* 2002; 64:935-942.
54. MacNee W, Rahman I. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Trends Mol Med* 2001; 7:55-62.
55. Rahman I, Oxidative stress, transcription factors and chromatin remodeling in lung inflammation. *Biochem Pharmacol* 2002; 64:935-942
56. Kaliannan Raju, Brian A *et al.* A central role for IL-2 in fate determination of mature T cells-I: role in determining the Th1/Th2 profile in primary T cells cultures. *International Immunology. Vol. 13, 12:1453-1459*
57. David M. Kemeny, Beejal Vyas, *et al.* CD8+ T cell subsets and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Med* 1999; 160: 33-37
58. Saetta M. Di Stefano A, Turato G, *et al.* CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit care Med* 1998; 157:822-26.
59. Chen B, Feng Y *et al.* Clinical usefulness of serum IFN-gamma level in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Hua Hi Yi Ke Da Xue Bao* 1999; 3:304-5
60. Elizabeth L. Hardaker, Alicia M. Bacon, *et al.* Regulation of TNF- α and IFN- γ induced CXCL10 expression: participation of the airway smooth

- muscle in the pulmonary inflammatory response chronic obstructive pulmonary disease. *The FASE Journal* 2004;18: 191-193.
61. Di Stefano A, Caranori G et al. Increased expression of nuclear factor-kappaB in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J* 2002;20:556-563
62. Millie Hughes-Fulford, Augusto Cogoli et al. Induction of synthesis of the interleukin-2 receptor. *Exploration Systems Mission Directorate Education Outreach* 2006; 3:140-145.
63. J.Benjamini et.al. Cytokines. Cellular and molecular immunology 1997; 240-260
64. Temann U-A, Prased B, et al. A novel role for murine IL-4 in vivo: Induction of MUC5AC gene expression and mucin hypersecretion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16:471-478.
65. Dabbagh K, Takayema K, et al. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999;162:6233-37
66. Zhu J, Qui YS, et al. Bronchial eosinophilia and gene expression for IL-4, IL-5 and eosinophil chemoattractants in bronchitis. *Am J Respir Crit care Med* 2000; 164:109-116.
67. Sukran Atikcan, Ahmet Selim Yurdakul, et al. Expression of Adhesion Molecules in Non-smokers, Smokers and Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turkish Respiratory Journal* 2004;5:164-168
68. Eams BE, Sousa AR, et al. Subepithelial immunopathology of large air ways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15:512-16
69. Jeffery PK, Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. *Chest* 2000; 117:251-56.
70. Mueller R, Chanez P, et al. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med* 1996; 90:79-85

71. Mullen JBM, Wright JL, et al. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *BMJ* 1985;291:1235-39.
72. Grasshoff WF, Sont JK, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bronchiolar mast cells and macrophages. *Am J Respir Crit care Med* 1980; 122:265-71.
73. Carpagnano G.E, Kharitonov S.A, et al. Increased inflammatory markers in the exhalid breath condensate of cigarette smokers. *Eur Respir J* 2003; 21:589-593.
74. Noguera A, Batle S, et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax J* 2001; 56:432-437.
75. Brigitte WM Willemse, Nick HT ten Hacken, et al. Association of current smoking with airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asymptomatic smokers. *Respiratory research* 2005; 6:38