

SISTEME DE APĂRARE PULMONARĂ ÎMPOTRIVA POLUĂRII

Maria Greabu*, R. Olinescu*, B. Voiculescu**, D. Crocnan*

REZUMAT

Implicarea substanțelor chimice poluante în patologia aparatului respirator este unanim acceptată. Expunerea cronică la poluanți atmosferici este cauza sau factorul agravant în numeroase afecțiuni pulmonare. Poluarea respiratorie nu numai că predomină, dar permite și o alarmare a celor expuși. Datorită suprafeței foarte mari a arborelui pulmonar, a vascularizației și structurii anatomice, pe calea respiratorie pot pătrunde și sunt absorbite o mare cantitate de substanțe chimice poluante gazoase sau aerosoli, particule solide (praf, fum). Volatilitatea și liposolubilitatea determină penetrarea gazelor în plămâni. Gazele și vaporii nereactivi, cum sunt solvenții organici au o metabolizare redusă, în schimb, acizii, bazele și gazele iritante au o reactivitate mare generând leziuni profunde.

Pe cale evolutivă, natura a permis înzestrarea aparatului respirator cu o serie de obstacole mecanice și mecanisme biochimice complexe de adaptare și apărare.

Cuvinte cheie: plămâni, poluare, sisteme de apărare.

ABSTRACT

Pulmonary defense systems against pollution

The involvement of chemical polluting substances in the pathology of the respiratory system is unanimously accepted. The chronic exposure to atmospheric pollutants is the key factor in many lung diseases. Respiratory pollution is not only prevailing but also it permits an alarm to the exposed subjects. As a result of the great surface of the pulmonary tree, of vascularisation and anatomical structure, on the respiratory way can penetrate and can be absorbed gaseous chemical pollutants or aerosols, solid particles (dust, smog). The volatility and liposolubility determine the gas penetration in lungs. The gases and not reactive vapors, like organic solvents, have a reduced metabolism, but the acids, bases and irritating gases have a great reactivity and generate profound lesions.

On the scale of evolution, nature permitted the respiratory system to develop a series of complex mechanical and biochemical mechanisms for adaptation and defense.

Key words: lungs, pollution, defense systems.

Generalități

Substanțele chimice poluante ajung la plămâni pe două căi: direct, prin aerul inspirat și indirect, prin circulația sangvină. Odată ajunse în plămâni substanțele chimice poluante vor interfera cu procesele biologice funcționale (schimbul de gaze, oxigen - bioxid de carbon), cu cele biochimice asociate producând în final modificări structurale, leziuni, care stau la baza unor boli cum sunt pneumonia, astmul bronșic, edemul pulmonar sau adenocarcinomul. Multe din acestea au un caracter acut, profesional, legat de expunerea la solvenții volatili, gaze, fumuri și pulberi, deși modificări de tip cronic duc la boli specifice, cum sunt asbetoza și silicoza. Edemul pulmonar poate fi produs și în cursul utilizării oxigenului în condiții hiperbarice, în tehnologia aerospațială sau în tratamentul medical intensiv (nou-născuți, reanimare). Leziuni acute sau cronice pot apărea, indirect, prin circulația sangvină. Tratamentul medical cu citostatice (bleomicină, ciclofosamidă), antibiotice, antihipertensive pot da, în unele cazuri, complicații pulmonare. Efectele nocive în aceste cazuri sunt legate de o expunere mai mult sau mai puțin cu caracter profesional, intensând grupe mai restrânse de populație. Despre acest domeniu există numeroase studii medicale și ecologice [1, 10, 17].

Domeniul cel mai interesant este cel legat de expunerea

poluantă, cronică la noxele chimice existente în mediul ambiant, în atmosferă. Aceste noxe chimice sunt foarte variate, atât ca structură chimică, cât și ca sursă. Există astfel surse tipice mediului ambiant, cum sunt fumul de țigară, smogul, gazele de eșapament sau cele rezultate din arderea incorectă a combustibililor fosili. Dar, pe lângă acestea, în atmosferă se suprapun și deșeurile chimice de proveniență industrială, surse radioactive sau erupții vulcanice.

Tabelul I evidențiază varietatea surselor de poluare și structura chimică a componentelor, particule solide, CO, NO₂, SO₂, hidrocarburi, fenoli și Pb.

Sistemele de apărare

În urma expunerii organismului la o multitudine de agenți nocivi existenți în aer sunt mobilizate multiple sisteme de apărare, diferențiate prin natura noxelor și lungimea traiectului respirator. Ca și în cazul altor țesuturi ale organismului, se observă o adaptare pentru o expunere cronică și la concentrații moderat crescute ale agenților nocivi. Această adaptare pornește de la nivel molecular și celular până la cel al întregului aparat respirator, exemplul cel mai elocvent fiind cel al fumătorilor sau al personalului expus profesional la pulberi și fum.

Se știe că un adult are nevoie de aproximativ 6 l de aer

*Dr. Biochim. R. Olinescu, Conf. Dr. Maria Greabu, Dr. Biofiz. D. Crocnan - Departamentul de Biochimie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila"

**Asist. Dr. B. Voiculescu - Departamentul de Anatomie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila"

Tabel I.

Substanțe chimice poluante din atmosferă

SURSA	COMPONENTI CHIMICI
Acțiunea eoliană și climatică	Particule minerale, vegetale, animale, gaze (CO_2 , H_2S , NH_3 , CH_4) etc.
Erupțiile vulcanice	Particule solide, gaze (SO_2); vapori
Centrale termoelectrice	Pulberi de cărbune; cenușă; gaze (SO_2 , H_2S , NO_2 , CO , fum, Hg, As, F, etc.)
Combinat siderurgice	Pulberi de cărbune, minereuri, gaze (SO_2), oxizi de Fe, Mn, etc.
Fabrici de ciment	Pulberi de materii prime, combustibili
Industria chimică	Gaze și vapori, în special Cl_2 , SO_2 , SO_3 , H_2S , solvenți, hidrocarburi, etc.
Gaze de eșapament (auto)	CO , NO_2 , Pb, hidrocarburi, aldehide, particule solide
Instalații casnice de încălzit	Particule solide, cenușă, CO , SO_2

pe minut, utilizând aproape 250 ml oxigen și eliminând 200 ml CO_2 . Ținând seama că aceste cifre pot fi modificate chiar de 20 ori în efort, se admite că plămânii sunt vehiculați zilnic de aproximativ 20000 l aer. Această cifră impresionantă sugerează nivelul expunerii aparatului respirator la o cantitate imensă de particule solide, bacterii, substanțe chimice etc. Datorită structurii sale aparatul respirator reușește să facă față la o gama largă de pulberi, fum și bacterii prin cili vibratili, păr, mucus și sisteme imunologice.

În funcție de natura poluanților atmosferici se deosebesc:

- agenții netoxici, cum ar fi pulberii, fum și la care organismul are o reacție de tip "corp străin", implicând sisteme mecanice, imunologice;
- agenți iritanți, toxici, cum sunt gazele, aerosolii și unele particule care determină reacții fizico-chimice, imunologice cu țesuturile atacate;
- bacterii, spori, paraziți, ce stimulează sistemele imunologice;
- alergeni cu structură organică complexă și care prin expunere repetată determină un răspuns exagerat din partea organismului prin implicarea unor procese imunologice și biochimice. Reacții alergice pot fi date și provocate atât de unii poluanți chimici organici, cât și de spori de mușci, sau păianjeni minuscule (250 μ), *Dermatophagoides pteronyssinus*, existenți în praful de casă.

În fața acestei invazii de factori nocivi existenți în aer, organismul utilizează mai multe reacții de apărare, atât la nivel local, cât și la cel al întregului organism. Astfel, în general, o expunere la factori poluanți determină o reacție emotivă, implicând o descărcare de catecolamine din terminațiile nervoase simplice (nonadrenalina) și din medulosuprarenală (adrenalina). Acțiunea acestora se exercită complex, prin receptorii existenți în țesuturi, determinând o vasoconstricție la nivelul pielii, plămânilor și rinichilor (α -adrenergică) și o vasodilatație a capilarelor din creier (β -adrenergică). Tahicardia, tahipneea, hipertensiunea pot fi de multe ori asociate cu această expunere, dar în cazul adaptării sau a unui nivel mic de poluanți, aceste reacții nu au loc.

Dacă prin expunerea la agenți poluanți se produc modificări ale presiunilor parțiale ale O_2 și ale CO_2 , scăderea O_2 și creșterea CO_2 determină deschiderea sfincterului precapilar, care se închide în cazul unei tendințe inverse ale concentrației celor două gaze. În afară de acest mecanism de tip *feed-back* mai intervin prostaglandine și unele substanțe eliberate din celulele sangvine, cum sunt histamina, chinine, serotonina. În cursul adaptării, intervin atât reacții la nivel local, cât și cele generale, prin intermediul catecolaminelor. Vasoconstricția generată de acești hormoni poate fi privită ca

o reacție de apărare, care însă prelungită poate duce la hipoxie și acidoză. Vasoconstricția capilară este neutralizată de organism prin modificarea presiunii parțiale a O_2 și apariția acidozei care determină dilatarea sfincterelor precapilare. Din cauză că sfincterul de la capătul venos al capilarului este mai puțin sensibil, va rămâne în continuare închis, determinând astfel instalarea unei staze în organele în care se produsese o vasoconstricție. Aceste reacții neurohormonale și circulatorii pot să nu apară în cazul unei expuneri cronice la concentrații subliminale, dar pot exista unele din modificările prezentate, și trebuie admise mari variații de sensibilitate individuale. Aceste reacții, atât la nivelul circulației generale, cât și la cel al aparatului respirator sunt nespecifice și pot fi întâlnite în diverse situații cum sunt: efort fizic, stres, șoc, etc.

Reacția organismului la pulberi și fibre (azbest)

Structura aparatului respirator permite organismului să evite o mare cantitate de pulberi, fibre, particule de nisip etc. Particule mai mari de 10 μ sedimentează repede în partea superioară a aparatului respirator, orificiile nazale, cavitatea bucofaringială. Îndepărtarea particulelor solide se realizează în primul rând prin perii, cili vibratili existenți, înglobarea acestor particule în mucusul care captează aceste căi. Îndepărtarea are loc rapid, cili vibratili au aproximativ 1200 mișcări pe minut, iar viteza de deplasare a masei de mucus este de cca. 15 mm pe minut.

În aceste condiții, contează și viteza de mișcare a aerului inspirat, aceasta variind în funcție de segmentul străbătut. Viteza de circulație a aerului este maximă în trahee și în zonele de turbulență de la confluența vaselor deoarece diametrul este mare, dar scade mai ales în alveole, unde secțiunea crește mult. Scăderea circulației aerului în alveole permite reținerea, depunerea particulelor de praf.

Reținerea particulelor solide de către cili vibratili, înglobarea în mucus și îndepărtarea prin expectorații fac parte dintr-un sistem complex de reacții de apărare, denumite *clearance*, prin care se realizează o protecție parțială față de pulberi și alte particule solide. Îndepărtarea particulelor prin *clearance* durează mai mult timp, deosebindu-se o perioadă rapidă de 3 - 12 ore, prin care se evacuează particulele reținute în partea superioară a căilor respiratorii. Particulele reținute în arborele bronșic sunt evacuate după 12 - 24 ore sau mai mult, în funcție de natura, compoziția chimică și dimensiunile particulelor. Prezența gazelor alături de pulberi poate prelungi *clearance*-ul cu săptămâni sau luni, datorită afectării unora din componentele acestui sistem (exemplu, mișcarea cililor vibratili). O anumită cantitate din pulberi, în special cele cu

dimensiuni sub 1 μ , sunt reținute în masa alveolară.

La nivelul alveolar intervine un alt fenomen legat de protecția organismelor, cel de fagocitoză. La acest nivel, fagocitoza îndeplinește mai multe roluri: de protecție a membranelor alveolare, deosebit de sensibile, de prevenire a pătrunderii particulelor în spațiul interalveolar, unde ar crea focare nocive și, în fine, de captare a particulelor și transportare până la stratul de mucus din căile respiratorii, unde pot fi evacuate.

Fagocitoza la nivelul alveolelor este realizată de macrofage, care utilizează aceleași mecanisme biochimice și biologice ca și leucocitele polimorfonucleare din sânge. În cazul când particulele solide reușesc să depășească parțial sistemul de apărare prin macrofage, se creează focare nocive, care evoluează spre stări patologice mai mult sau mai puțin specifice, cum sunt silicoza, azbestoza sau berilioza, după natura chimică a particulelor sau fibrelor depuse la nivelul alveolar. În funcție de cantitatea particulelor constituite în focare, de asocierea cu gaze toxice, ele pot pătrunde și în sânge, organe, ganglioni limfatici.

Silicoza și azbestoza, deși sunt socotite boli profesionale, aparțin prin natura și mecanismele de producere noxelor poluante, cronice. De abia în ultimii ani s-au elucidat mecanismele de producere al acestor boli, cu atât mai mult

cu cât în cazul azbestului, pe lângă fibroza pulmonară a fost asociat și carcinomul pulmonar. Ceea ce a surprins cercetătorii a fost faptul că azbestul înghițit nu rămâne în organism, pe când fibrele respective ajunse în organism pe cale respiratorie produc fibroză și cancer. Azbestul așa cum este folosit în industrie (frâne automobile) sau în filtrarea apei potabile, este un conglomerat format mai ales din crocidol (88%) și crocidolit (10%) ambele minerale fiind evaluate ca posedând un potențial cancerigen și admise în aer doar sub 0,01 mg/m³.

În 1986, Goodlick și Kane [4] au elucidat mecanismul de producere a fibrozei pulmonare și eventual a carcinomului. Ei au demonstrat că fibrele microscopice de azbest sunt fagocitate de macrofagele pulmonare, dar că în cazul unei cantități mari, deficite imune, scăderea rezistenței organismului, acest sistem este depășit. Macrofagele continuă să producă radicali liberi ai oxigenului într-o cantitate mult prea mare pentru cantitatea redusă de enzime protectoare existente în plămâni.

Din datele prezentate în **tabelul II** reiese capacitatea fibrelor de azbest (crocidolit) de a stimula producerea de radicali liberi ai O₂, responsabili de reducerea colorantului NBT, care este însă mai redusă decât cea datorită zimosanului, utilizat ca standard.

Tabelul II

Evaluarea capacității fagocitare a macrofagelor pulmonare (test Nitro-Blue Tetrazoliu) față de microfibrele de crocidolit, după Goodlick [4]

CONDIȚII	TEST NBT, % CELULE CU GRANULAȚII DE COLORANT
Macrofage, controlate 10 ⁶ cel/ml	4,0 ± 0,2
+ crocidolit 75 μ g/ml	33,7 ± 4,6
+ crocidolit + SOD(200 μ g)	7,0 ± 2,5
+ zimosan 50 μ g	76,2 ± 8,5
+ zimosan + SOD	1,8 ± 0,3
+ crocidolit + deferoxamină	32,6 ± 3,7

Incubarea macrofagelor la 37°C a durat 1 oră

Se observă, de asemenea, proprietatea superoxid dismutazei (SOD) de a inhiba eficient (ca și în cazul zimosanului) activarea O₂. În fine, remarcăm efectul parțial inhibitor al deferoxaminei (chelator al Fe³⁺) de a micșora activarea O₂ în asociere cu prezența crocidolitei. Înglobarea particulelor de TiO₂ netoxice nu produce activarea O₂ de către macrofage decât în prezența unor concentrații mici (10⁻⁶ M) de Fe³⁺.

Prin formarea radicalului superoxid, acesta poate trece rapid în H₂O₂ sau ¹O₂, iar în prezența Fe³⁺ prin cuplarea reacțiilor Haber-Weiss și Fenton se produce și OH. Implicarea radicalului OH în producerea unor modificări morfologice, atacarea ADN și a altor macromolecule este amplu dovedită [4, 18].

Același mecanism biochimic stă la baza silicozei și beriliozei, așa cum au dovedit cercetările recente [2, 5]. Astfel, Gupta și Kaw [5] au demonstrat prezența unor mari cantități de peroxizi lipidici în plămâni șobolanilor expuși cronic la particule de siliciu până la dezvoltarea fibrozei pulmonare caracteristice. Or, după cum se știe, formarea peroxizilor lipidici este o consecință a producerii activării O₂. De altfel, producerea unei cantități crescute de radicali ai oxigenului

în macrofagele pacienților cu silicoză a fost demonstrată și prin măsurători de chemiluminiscentă celulelor recoltate prin lavaj bronșic [14].

Trebuie remarcat că, etiologia acestor boli rezultate prin expunerea organismelor la factori poluanți implică fagocitoza, una din armele cele mai eficiente imunologice. Producerea peroxizilor lipidici în concentrație mare la persoane expuse pulberilor din atmosferă, fie profesional, ori prin cumulare treptată are loc prin acțiunea speciilor reactive ale O₂ asupra lipidelor nesaturate din compoziția surfactantului care cimentează alveolele pulmonare. Acest surfactant este un complex lipoproteic bogat în dipalmitoil fosfatidicolină și alte fosfolipide [17]. Implicarea speciilor activate ale O₂ în producerea fibrozei pulmonare a fost confirmată și în cazul altor pulberi cumulate în plămâni [20] și are loc concomitent cu stimularea sintezei collagenului și creșterea producerii țesutului conjunctiv [9, 11]. Leucocitele polimorfonucleare ale pacienților expuși la factori poluanți emit o chemiluminiscentă crescută [9, 11].

Și în cazul stirenului, s-a observat o creștere a activării oxigenului, concomitent cu oxidarea lui și producerea de peroxizi lipidici. Creșterea formării peroxizilor lipidici are loc

după o scădere semnificativă a glutationului din sânge și țesuturi. Același tablou, de asociere a citotoxicității unor particule solide cu scăderea grupărilor sulfhidril din țesuturi a mai fost demonstrat în cazul extractelor obținute din emanațiile colective de la vehicule cu motoare Diesel. După cum a arătat Li [12], vehiculele echipate cu motoare Diesel emit gaze de eșapament cu compoziție mult mai nocivă decât cele echipate cu motoare ce folosesc benzină. Extractul din

gazele de eșapament produce o micșorare dramatică a viabilității celulelor din plămâni și ficat. Se observă efectul benefic al compușilor ce conțin grupări SH libere, cum sunt glutatioul redus, cisteina și 2-mercaptoetanol. Li a mai arătat că citotoxicitatea extractelor este micșorată nu numai de compuși tiolici, dar și de proteine, serum albumină datorită capacității de legare și de neutralizare a acestor compuși.

Tabelul III Efectul unor compuși ce conțin grupare SH asupra citotoxicității unor extracte obținute din gazele emise de motoare Diesel, după Li [12]

COMPUS SH	CONCENTRAȚIA	COEFICIENT DE SUPRAVIEȚUIRE
Control	0,2 mg/ml	0
Glutation redus	8 mM	0,86
Glutation oxidat	8 mM	0
Cisteină	8 mM	1,101
Serină	8 mM	0
2-mercaptoetanol	4 mM	1,06
Etilen glicol	4 mM	0

Astmul și alergiile respiratorii

Ca și în cazul alergiilor respiratorii, în apariția astmului bronșic pot fi implicate expunerea la substanțe chimice poluante, cât și consecințele fagocitozei efectuată de macrofagele pulmonare. Poluarea crește sensibilitatea organismului la alergenele din atmosferă, determinând reacții imunologice care vor induce instalarea unei hipersensibilizări. Lista poluanților din atmosferă implicați în fenomenele alergice cuprinde o gamă largă începând cu aerosolii din deodorante, spray-uri cosmetice, insecticide cu piretru sau cu compuși organosoforici, detergenți, agenți de albire ce conțin clor, medicamente etc. Aceste substanțe chimice intră în combinație cu praful și pulberile existente în atmosferă.

Deși substanțele chimice, organice sau anorganice, nu produc alergii, s-a observat încă de acum 20 de ani, reacții alergice cu manifestări respiratorii sau cutanate la acești compuși. Se admite, în general, existența unei reacții de tipul celei de mai jos, ce poate avea loc atât în absența cât și în prezența luminii.

h ν

Substanța chimică + Proteină -> Antigen (complex covalent).

Odată format complexul covalent între o proteină și o substanță chimică, în organism, în funcție de condițiile locale, acesta se comportă ca antigen, acționând asupra limfocitelor sau altor sisteme imune. Această alergie de contact a fost demonstrată și în cazul fotoalergiilor, hipersensibilității întârziate etc.

Odată format, antigenul va declanșa stimularea macrofagelor și mastocitelor pulmonare ce vor elibera o cascadă de substanțe cu acțiune adesea contradictorii. Aceste substanțe cuprind complexul de leucotriene LTC₄, LTD₄ și LTE₄ cunoscut sub denumirea de *slow reacting substances of anaphylaxis* (SRS-A), prostaglandine, tromboxani și histamină. Declanșarea acestor reacții în cascadă este consecința formării complexului antigen-Imunoglobulină E. Majoritatea mediatorilor reacției anafilactice au o acțiune bronhoconstrictoare puternică, în special SRS-A, și prostaglandine de tipul PGF₂. Fără a intra în mecanismele

declanșate în cursul producerii spasmului bronșic, trebuie menționat că în acest caz, organismul luptă chiar și la acest nivel prin eliberarea unor substanțe bronhodilatatoare așa cum este prostaglandina PGE₂. În crizele de astm bronșic însă, generarea de substanțe cu efect bronhoconstrictor depășește cu mult pe cea a celor cu acțiune inversă.

Activarea O₂ este esențială în obținerea din acid arahidonic a leucotrienelor, prostaglandinelor și tromboxanilor, cu efecte bronhoconstrictorii. Această reacție bronhoconstrictoare, implicând o gamă largă de substanțe endogene, poate fi privită și ca o reacție a organismului de apărare, în scopul micșorării pătrunderii unor noxe și a neutralizării acestora.

Declanșarea reacției alergice, a crizei astmatice depinde de balanța dintre substanțele endogene cu acțiune bronhoconstrictoare (SRS-A) și cele dilatatoare (PGE₂), ori cu caracter inhibitor asupra reacției alergice determinate de IgE. Astfel, acidul 5, 8, 11, 14 eicosatetraenoic inhibă eliberarea de histamină atât la astmatici, cât și în manifestările cutanate. Acțiunea inhibitoare se exercită și la nivelul lipoxigenazei, care favorizează producerea de leucotriene.

Stimularea macrofagelor pulmonare de către particule solide și generarea de radicali ai O₂ asociată acestora sunt strâns legate de biosinteza de mediatorii ai reacției alergice proveniți din acidul arahidonic. Cele două căi metabolice sunt controlate de enzime dependente de O₂ și pot fi influențate prin medicamente ce inhibă selectiv una din cele două căi. Astfel, aspirina, indometacinul, fenilbutazona inhibă ciclooxygenaza, dar care la unele persoane pot declanșa crize astmatice specifice, datorită unei stimulări prea puternice a căii lipoxigenazei generatoare de leucotriene cu acțiune vasoconstrictoare. În condiții normale, la nivelul căilor aeriene superioare, acidul arahidonic din fosfolipidele membranare este convertit mai ales în PGE₂ cu acțiune vasodilatatoare. În cazul unei sensibilizări este activată mai ales calea lipoxigenazei [6, 7, 8].

O etapă esențială în cursul căii metabolice catalizată de lipoxigenază este producerea leucotrienelor cu acțiune bronhoconstrictoare și anume, cea în care LTA₄ trece în leucotrienele componente ale SRS-A. Această etapă este catalizată de o enzimă asemănătoare glutatiol-S-transferazei. Organismul mai poate controla formarea SRS-A și prin

competiția dintre cele două posibilități de metabolizare a LTA_4 , cât și prin variația condițiilor de acțiune a GSH-S-transferazei, cum sunt modificări ale structurii terțiare a enzimei sau furnizarea de GSH. Astfel de modificări ale acestor enzime au fost observate în organismul hipersensibilizat. GSH este coenzimă atât pentru GSH-S-transferază, cât și pentru glioxalază. Or substratul efectiv al glioxalazei, S-lactoil-GSH inhibă eliberarea histaminei indusă de IgE prin modificarea afinității receptorilor respectivi.

Revenind la reacția de transformare a LTA_4 , menționăm că cealaltă cale catalizată de o hidrolază duce la formarea LTB_4 leucotrienă cu mare capacitate chemotactică față de macrofage și leucocite PMN, contribuind la mobilizarea acestor celule în focarul infecției.

Desigur, în cursul alergiilor respiratorii și astmului bronșic se produc mult mai multe reacții înglobând și mastocitele, celulă intens secretoare (histamină, PG, LT, PAF), enzime lizozomale, proteaze, sistemele efectoare umorale (kinine, plasmine) și celulare (PG, tromboxani). Toți acești factori contribuie la individualizarea reacțiilor alergice.

BIBLIOGRAFIE

1. Fernandez J.A., P.D. Hamilton, *Cancer Res.* (1982), 42, 609
2. Finlayson J.B., J.N. Pitts, *Science* (1976), 192, 4235
3. Geer E.G., *J. Neurochem.* (1983), 40, 1330
4. Goodlick L.A., A.B. Kane, *Cancer Res.* (1986), 46, 5558

5. Gupta G.S., P.L. Keew, *Eur. J. Respir. Dis.* (1983), 63, 183
6. Greabu Maria, R. Olinescu, D. Crocnan: Farmacia, (1997), 4, 69
7. Greabu Maria, R. Olinescu: Farmacia, (1996), 3 - 4, 59
8. Greabu Maria, D. Crocnan, R. Olinescu: Laborator clinic, *in press*
9. Herstberg T.W., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1981), 60, 360
10. IARC, *Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology, Scient. Publ.* Nr. 69, Lyon, 1985
11. Jacson S.W., Molec., *Cell Biol.* (1981), 1, 843
12. Li A.P., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, (1981), 57, 55
13. Nechifor M., S. Tască, L. Babeș: Leucotrienele, *Ed. Militară, București*, (1987)
14. Olinescu R., Maria Greabu: Chemiluminiscenta și Bioluminiscenta, *Editura Tehnică București*, (1987)
15. R. Olinescu: Radicali liberi în fiziopatologia umană, *Ed. Tehnică, București*, (1994), p. 180
16. Sun F.F., K.F. Austen, *Fed. Proc.* (1986), 46, 204
17. Stich H.F.: Carcinogens and Mutagens in the Environment, *CRC Press, Boca Raton Fla.* (1982)
18. Varani J., R. Kundel, *Lab. Invest.* (1985), 53, 599
19. Weityman S.A., B.J. Ggracefals, *Archiv. Biochem. Biophys.* (1984), 228, 373
20. Zanker K.S., V. Breumiger, *Progress in Respirat. Res.* (1982), 15, 84

Apariții editoriale

OZENA

Dr. Pantelimon Miloșescu
Medic primar ORL, Spital "N. Gh. Lupu"
Editura Hermes, București, 1999

Ozena este o afecțiune a căilor respiratorii superioare și în mod deosebit a foselor nazale, cu atrofia mucoaselor, cruste fetide și tulburări respiratorii. Datorită mirosului neplăcut pe care-l degajă bolnavul, predispune la tulburări psihice, creând în acest fel probleme familiale și sociale, bolnavii devenind handicapați, fapt pentru care este considerată ca un flagel alături de sifilis, tuberculoza pulmonară și cancer.

Lucrarea de față tratează istoricul acestei afecțiuni, patogenia, metabolismele, morfopatologia, clinica și posibilitățile terapeutice.

În mod deosebit, este de menționat prezentarea concepțiilor clasice și actuale privind etiopatogenia ozenei, în care se insistă pe caracterul infecțios al acesteia. Deși, agentul patogen *Klebsiella ozenae* este cunoscut, sunt necesare unele cunoștințe cu privire la factorii de virulență, mărimea gradientului de infectare microbiană, precum și influența multiplicității infecției și a asociației microbiene asupra apariției bolii. Aceasta are loc sub influența unor factori externi și interni ca nivelul scăzut de viață, defectele congenitale nazale, predispoziția ereditară, bolile infecto-contagioase în antecedente, rinosinuzitele acute și cronice repetate, atrofia mucoasei nazale de diferite etiologii etc.

Materialul prezentat se adresează atât medicilor otorinolaringologi, cât și medicilor de diferite specialități, de medicină generală, cercetătorilor din domeniile microbiologiei, imunologiei, precum și celor dornici de a se documenta în cunoașterea acestei afecțiuni.

Fiind o lucrare cu adevărat trăită, o recomand cu multă căldură celor interesați în cunoașterea acestei afecțiuni cu un pronunțat caracter social.

Prof. dr. Dorin Sarafoleanu