

Легкое дыхание

Дышать можно нервно, глубоко, прерывисто, трепетно, взволнованно, над картошкой (в качестве домашнего средства от простуды), дымом одуванчиков (как спел один дуэт) и отечества (как написал великий стихотворец). Увы, на практике выясняется, что в городах — особенно крупных — мы вдыхаем взвесь того, что именуется тонкой или ультратонкой пылью. Ученые называют это «проблема РМ (particulate matter — твердые частицы) 2,5», потому что речь идет о частицах размером в 2,5 микрона и меньше.



Михаил Мошкин

С таким «добавлением» к воздуху человечество знакомо давно: вулканы, например, появились не сегодня, равно как пыльные бури и лесные пожары. Цивилизация присоединила к этому продукты горения топлива в котельных и бойлерных, а также отходы от дизельных двигателей. Однако на субмикронном уровне интерес к этим явлениям возник в связи с нанотехнологиями, развитие которых невольно подстегнуло работы по определению токсических эффектов наночастиц.

«Проблемой РМ 2,5 занимаются во всем мире, — рассказывает заведующий отделом генофондов экспериментальных животных Института цитологии и генетики СО РАН доктор биологических наук Михаил Павлович Мошкин. — Ученые из Тайваня, к примеру, выяснили: если пронесется пыльная буря, то увеличивается смертность. Причем, в отношении респираторных заболеваний превышения от среднестатистического ожидаемого уровня нет, а вот в плане сердечно-сосудистых патологий — есть. В Нью Мексико также отмечено обострение последних в тех случаях, когда растет концентрация пыли в атмосфере. Плюс возникают некоторые ментальные расстройства — нет, с ума люди не сходят, но настроение меняется. Становится больше и случаев внезапной смерти. Даже сахарный диабет второго типа попадает в эту же линейку зависимости: процент диабетиков больше в тех областях США, где есть значительное количество пыли в воздухе. Эти связи, конечно, более сложны и, возможно, не так очевидны, но проблема обозначена».

Часть первая: откуда что берется...

«Мышите — не мышите»

Когда мы дышим, воздух вместе с теми «добавками» частиц, которые в нем есть, попадает в легкие, так что с причинно-следственной связью в плане респираторных заболеваний все, вроде бы, понятно. Однако дыхательная смесь идет также и в мозг — в том числе, и напрямую из носа. Ученые СО РАН решили посмотреть — а по какому пути и куда отправятся крохотные частички?

«Наш «кооператив» весьма обширен», — говорит Михаил Мошкин и начинает перечислять: «SPF-виварий ИЦиГ, Международный томографический центр, Институт катализа им. Г.К.Борескова, Институт теоретической и прикладной механики им. С.А.Христиановича, Институт ядерной физики им.Г.И.Будкера, Институт физики полупроводников им. А.В.Ржанова, Институт химической кинетики и горения им В.В. Воеводского, Институт химии твердого тела и механохимии, Институт химической биологии и фундаментальной медицины. Это только институты Сибирского отделения. Также вместе с нами работает Университет Эразмуса (Роттердам)» и Санкт-Петербургский университет», — заканчивает список Михаил Мошкин и говорит о планах привлечь также, например, и университеты Японии и Тайваня.

SPF-виварий выполняет функцию некоего ядра, ведь чтобы изучать поставленную проблему, необходимы животные хорошего качества, которых держат в соответствующих условиях. Если взять обычных и сделать им смыв из легких, то оказывается: там довольно много лейкоцитов, и при воздействии наночастицами трудно заметить какой-либо ответ. При работе с «чистыми» зверьками отклик на любое загрязнение виден сразу и отчетливо.

«Мы в этой области новички, поэтому сделали не так много, — комментирует Михаил Мошкин. — Сначала был у нас такой эксперимент: мышей двух генетических линий посадили в специальные ингаляторы, сделанные у нас в лаборатории с участием ИХКИГ СО РАН, и десять раз по три часа животные дышали наночастицами двуоксида кремния (это обычный песок, просто очень мелкий). После этого мы проанализировали ткани, и выяснилось, что в обонятельных луковицах (это структура мозга, связанная с носом наиболее тесно) количество кремния в три с половиной раза больше, чем у контрольных зверьков. А вот из внутренних органов, куда это все могло попасть через легкие — в кровь и далее — только в почках мы увидели статистически значимый эффект. Самая же мощная реакция все-таки была со стороны мозга».



Томограф, который используют ученые

В прошлом году ученые поняли: это очень важное направление, которое нужно разрабатывать. Однако следовало еще получить наночастицы с определенными качествами: они должны обладать магнитным контрастом (что позволяет увидеть их, используя МРТ), а также быть нерастворимыми, в том числе и при тех показателях pH, которые встречаются в организме. Наконец, надо, чтобы частицы «умели» проникать из носовой полости в головной мозг. «Совместно с ИК СО РАН мы провели «поисковые» работы и получили материал, отвечающий всем этим требованиям, — говорит Михаил Мошкин. — Им оказался оксид марганца. Причем, его количество в тканях хорошо коррелирует с величиной сигнала: чем участок на картинке светлее, тем больше там вещества».

«...что-то там в носу»

А в носу, на самом деле, все весьма непросто. «Вот полость, ведущая к обонятельным луковицам, к ним идут обонятельные нервы (очень коротенькие), тут же есть и кровеносные сосуды, и тройничный нерв, — объясняет Михаил Мошкин. — Мы можем предполагать, что наши наночастицы продвигаются либо «в составе» вышеупомянутых обонятельных нервов, либо в так называемом периневральном пространстве — то есть, в некие щели между ними и другими оболочками. В конце концов, есть еще и решетчатая кость, которая отделяет мозг от носовой полости, она тонкая, и далеко не так плотно запечатана, как кажется, может, просачивается где-то и здесь».

Ученые смогли проверить несколько гипотез, касающихся движения частиц по обонятельным нервам. Если первые идут по последним, как по рельсам, то и, продолжая сравнение, могут попасть только туда, куда эти рельсы ведут. Другой очень важный момент: зная процесс захвата и следования материала, можно воздействовать на это, применяя различные химические ингибиторы или стимуляторы. «Словом, именно все перечисленное мы и проделали», — говорит Михаил Мошкин.

«Рельсы-рельсы, шпалы-шпалы»

Чтобы понять смысл исследований, необходимо немного ликбеза.

Итак, обонятельные луковицы: так они называются потому, что состоят из нескольких слоев. Первый — гломерулы, образующие клубочки, в которые приходят окончания обонятельных нервов. Причем, что очень важно, это синаптические окончания, и их очень много. Собственно, синапс наличествует на конце длинного отростка нервных клеток (аксоне). По последнему идут электрические импульсы, следуя туда, где находится запас веществ, называемых нейротрансммитерами. Они, как только электрический сигнал получен и «шлюзы» открыты, выходят в межсинаптическое пространство и передаются на следующий нерв.

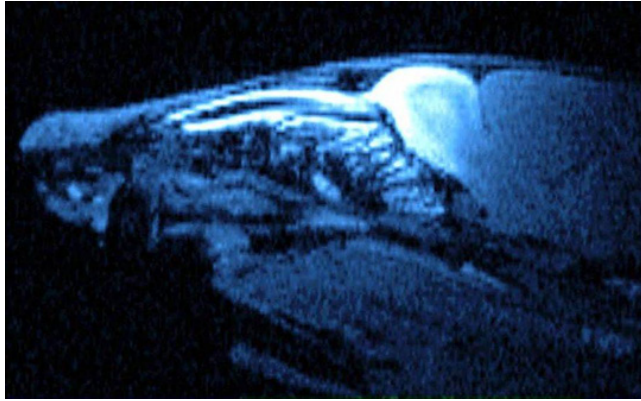
«В нашем же случае по нервному волокну идут наночастицы, упакованные в определенные пузырьки — везикулы — и каким-то образом перегружаются из одного нейрона в другой. Для тех, кто знает нейрофизиологию, это вызов: пока мы видим, что происходит такой переход, но как?» — говорит Михаил Мошкин.

Есть еще большое количество систем, помогающих транспорту, например, кальциевые каналы. Они открываются, когда обонятельный рецептор «цепляет» молекулу запаха, и дают отмашку для начала целого каскада процессов. Словом, там работает сложнейший механизм, и наночастицы интересны также и тем, что их размеры становятся сопоставимы с размерами основных молекулярных машин, которые работают в организме.

«Занимаясь процессами движения по «рельсам», мы сделали еще и такое очень важное наблюдение: попав в обонятельные луковицы, даже через четверо суток пыль все равно остается в мозге мыши и никуда не выводится, — рассказывает Михаил Мошкин. — Это актуально для использования мельчайших частичек в качестве способа доставки лекарственных препаратов, чем многие сейчас занимаются. Надо понимать: если вы хотите таким образом через нос «пронести» то или иное действующее вещество, то проявится оно не через двадцать минут и не через час, а через сутки, двое, трое — в зависимости от того, где вы хотите его увидеть».

Помехи на линии

Итак, наночастицы путем закапывания суспензии в нос мыши, оказались в обонятельных луковицах — причем, в достаточно больших количествах. Проникли в «тонкие материи» нервных клеток и окончаний и «засветились» на томографе. Можно ли помешать этому транспорту, основанному на естественных процессах в нашем организме? Разумеется! Если ввести зверькам хлорид кобальта, который блокирует кальциевый канал (а начало движения хемо-сигнала начинается, как уже говорилось, с его открытия), и пресечь выполнение стартового этапа, то дальше не пойдут ни частицы, ни ионы марганца. Есть еще сахароза — очень простая вещь, она блокирует образование везикул, необходимых для дальнейшего движения (см. Нобелевскую премию за 2013-й год). Еще можно разрушить транспорт таким ядом как колхицин (правда, не стоит им увлекаться, а то получится как в анекдоте про топор как лучшее средство от головной боли).



Томографический снимок: самые светлые участки - скопления пыли

По словам Михаила Мошкина, имеется и ряд других ингибиторов, которые мешают логистике: например, изофлюран (весьма распространенный наркоз). Он влияет и на кальциевые токи, и на работу аппарата нейронов. «Это знание будет полезно в практической плоскости, — поясняет ученый, — если доктор решит назначить какие-то наночастицы через носовую полость, причем, под изофлюрановым наркозом, то должен понимать, что процесс будет заблокирован».

Часть вторая: ...и что из этого получается

«...и ставит, и ставит им градусники!»

Мельчайшая фракция, пропутешествовав к мозгу, без сомнения, дает нежелательные и более того — негативные эффекты. По словам Михаил Мошкина, одна из самых распространенных реакций — воспалительная, которая характеризуется повышением температуры, в том числе, и «локальной». В своем исследовании ученые задались вопросом: а можно ли увидеть ее в обонятельных луковицах с помощью разработки ИФП СО РАН — тепловизора. «Это один из лучших в мире инструментов, с высокой чувствительностью и динамичностью», — отмечает биолог.

Как выясняется из реплики специалиста, на голых мышах такие наблюдения вести проще, поэтому взяли именно их. Наночастицы были введены в одну ноздрю и появились в ожидаемом месте. «Одновременно мы измеряли температуру от кончика носа до холки. Возле первого, естественно, похолоднее, а дальше она увеличивается и на первый день одинаково себя ведет и в контрольной группе, и в опытной. А вот на третьи сутки мы видим: во второй температура выше. Через семь дней все нормализуется. Это воспаление мы отметили. К тому же, для нас была интересна и сама возможность такого наблюдения», — комментирует Михаил Мошкин.



Ученые работают с тепловизорами, созданными в ИФП СО РАН

Еще одна интересная «находка», которую ученые будут разрабатывать далее, так как требуется дополнительный ряд экспериментов. Если посмотреть на мышинный головной мозг через томограф, то можно увидеть там небольшую полость — так называемый четвертый желудочек. Его дно образуют нейроны, управляющие дыханием, и туда тоже попадают введенные в нос наночастицы. Когда они там появляются, зверек начинает дышать реже, чем другие, нормальные. Мышь перестает делать это вовсе, если пыли становится совсем много: то есть, происходит та самая внезапная смерть. «Я могу сказать, что сегодня никому в мире не приходит в голову объяснять ее случаи накоплением мелких частиц в четвертом мозговом желудочке», — констатирует Михаил Мошкин, подчеркивая: «И мы тоже очень осторожно об этом говорим, ведь прошли только первые наблюдения, и дальше мы будем вести уже прицельные исследования».

Результат, касающийся терморегуляции, также предстоит проверить и перепроверить. Ученые взяли восемь мышей, которым внедрили в брюшную полость крохотные капсулки с высокотехнологичной начинкой. Эти капсулки измеряют температуру тела и запоминают ее, а когда опыт закончен, животное можно поместить в специальную «трубку» с намотанной антенной и считать информацию за весь период. (Этот прибор придумал и «спаял» сотрудник ИЦиГ СО РАН кандидат биологических наук Дмитрий Валерианович Петровский). Так вот: специально подготовленным зверькам три раза капали в нос наночастицы. В первую итерацию ученые увидели, что температура тела после манипуляции падает в среднем на целых пять градусов! «Иными словами, мы видим нарушение терморегуляции. Сейчас, конечно, будем продолжать исследования, тем более, было отмечено, что при последующих введениях суспензии реакция слабеет и сходит на нет», — рассказывает Михаил Мошкин.

Сознательное и бессознательное

Как говорит мировая практика, иногда процессы воспаления, вызываемого наночастицами, ведут к нейродегенерации. «Мы очень слабо себе пока представляем, как проходят внутриклеточные взаимодействия с белками. Понятно: идет проникновение в нейроны, что вызывает определенные эффекты, но дабы понять механизмы, надо узнать, с какими структурами идет связывание», — комментирует биолог. Как раз по этой части у сибирских ученых начались работы с Медицинским центром Университета Эразмуса. «Там работает мой сын, он большой специалист по белковым взаимодействиям, и мы уговорили его начать работать с нами», — улыбается Михаил Мошкин. Для начала был проделан ряд опытов: использовали культуру клеток человека, из которых дальше выделили внутриклеточные белки. Их держали время какое-то с тремя типами наночастиц, полученных в ИК СО РАН. Затем все это отцентрифугировали, посмотрели, что осело на дно, а что осталось «плавать» сверху. Осадок был образован белками, связавшимися с наночастицами. И его, и жидкость подвергли протеомному анализу, который позволил понять какие из 2600 белков вступили во взаимодействие с наночастицами, а какие нет. С частицами наиболее активно сливались плохо организованные белки, с беспорядочно торчащими «нитеями». Те же, которые оформлены в плотные «клубочки», не стали вступать в, без сомнения, опасные связи. (Здесь можно порассуждать о том, что даже на микроуровне в нехорошую компанию попадают, как правило, менее устойчивые члены сообщества).

Однако вернемся к теме. С развитием болезней Паркинсона и Альцгеймера, важнейших нейропатологий, от которых люди не излечиваются, ассоциированы два именно плохо организованных белка: амилоид-бета и

синуклеин-альфа. «То есть, получается: они вполне готовые кандидаты на то, чтобы ассоциироваться с наночастицами, — говорит Михаил Мошкин, — и здесь возникает следующий вопрос: не является ли вообще говоря их накопление в мозге одним из факторов, которые провоцируют развитие синдромов, названных выше?»



С

помощью такого прибора можно узнать, как дышит мышь

Косвенным подтверждением этого является американская статистика: нейротоксичные ионы марганца способствуют развитию болезни Паркинсона у постоянно дышащих этим элементом сварщиков на 17 лет раньше, чем у остальной части популяции. Есть и шведские наблюдения: они говорят о том, что если люди на производстве сталкиваются с металлическими частичками, то это является важным фактором в развитии того же заболевания.

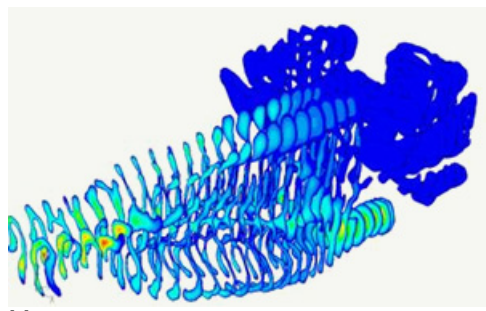
Еще по результатам исследований, которые проводил Михаил Мошкин с коллегами, оказалось: при продолжительном введении наночастиц мышам можно наблюдать асимметричное поражение структур головного мозга. «Вот нормальный зверек: если его поднять за хвост, он будет достаточно хаотично дрыгать лапами, — комментирует биолог, — но если сделать это с животным, у которого произошло нарушение отдельных участков, допустим, слева, можно увидеть быстрые вращательные движения. Такое наблюдается при некоторых вирусных поражениях, и на бытовом уровне называется «вертячкой», но в данном-то случае речь не идет о вирусах, а о наночастицах!».

Часть третья: предусмотрено природой

Совершенно очевидно: раз существуют животные, обитающие в норах и вынужденные день за днем, час за часом рыть землю зубами, постоянно находясь в облаке разноразмерной пыли, то должен существовать и природный механизм их защиты.

«Есть такой замечательный зверь: обыкновенная слепушонка (ее можно увидеть около Искитима), — рассказывает Михаил Мошкин. — Они проживают колониями, и поскольку питаются подземными корнями растений, то вынуждены постоянно вгрызаться в почвы, в том числе, и сухие. Рот у слепушонок в это время закрыт специальной мембраной, к тому же, все грызуны дышат исключительно носом. Поэтому в него и попадает та мельчайшая фракция, что образуется в процессе».

У биологов родилась идея: совместно с ИТПМ СО РАН, где изучают аэродинамику носовой полости, проверить: а не будет ли отличаться способность к восприятию наночастиц у видов, которые существуют в практически перманентном пылевом облаке.



Модель носа слепушонки

«Для того, чтобы проверить, есть ли особенности организации воздушных потоков у слепушонки, мы реализовали целое исследование. Сейчас эта работа прошла первое рецензирование в журнале «Записки Королевского научного общества Великобритании, — говорит Михаил Мошкин. — В качестве референтного животного взяли мыш, которая живет на поверхности. Получили десятки электронных сканов носовых полостей обоих видов зверьков, из чего в ИТПМ СО РАН сконструировали трехмерные структуры, а затем были сделаны численные аэродинамические модели. Это гигантская работа! Итоговые характеристики показывают: у слепушонок обонятельный эпителий расположен там, где почти нет воздушных токов, это «заводь». У мышей на нее есть некоторый намек, а у человека и того нет».

Далее на моделях ученые посмотрели, как идет осаждение частичек разного размера. Было установлено: в целом у роющего землю зверька на всей поверхности носа их оседает больше, чем у мыш, но если посмотреть на область конкретно обонятельного эпителия, все меняется с точностью наоборот. Получается, что нос слепушонки устроен таким образом, чтобы максимально вылавливать пыль, дабы она не шла в легкие, но и более глубоко ее не пропускать. «Мы увидели еще и такую вещь — чем интенсивнее дыхание, тем больше частиц оседает у слепушонки, и тем меньше у мыш. То есть, когда первая роет, то «фильтр» работает более активно, чтобы не частички не шли дальше, — объясняет Михаил Мошкин. — Есть и такой интересный момент: зверьки различаются по такой характеристике как соотношение максимальной скорости вдоха и выдоха. Наземный грызун вдыхает быстро, а выдыхает помедленнее, подземный же — наоборот».

Специалисты также проверили: если большое количество наночастиц закапать прямиком в нос, пойдут ли они по уже установленному пути? Ответ на этот вопрос: да. Раз уж попало на обонятельный эпителий, то с одинаковой эффективностью для обоих видов грызунов проследует дальше. Но эксперименты, в которых мыш и слепушонки дышали в течении двух часов содержащими марганец аэрозолями, показали, что накопление этого магнитоконтрастного материала в обонятельных луковицах первых зверьков было в несколько раз больше по сравнению со вторыми.

Сейчас ученые хотят узнать: не может ли быть слепушонка тем самым объектом, на котором удастся понять, какие еще в природе сложились механизмы, чтобы защитить существо от дыхания пылью. Понятно, что морфологически обусловленные способы для человека ничего в плане прикладной пользы не дадут — не будешь же себе перекраивать нос! «Но! — поднимает палец Михаил Мошкин, — никогда эволюционные приспособления к той или иной среде не ограничиваются чем-то одним, они всегда комплексные. Сейчас мы начинаем изучать физиологические и биохимические механизмы того, как все это взаимодействует с наночастицами и в легких слепушонки, и в мозге. Однако это только первые шаги».

Фото: из презентаций М. Мошкина

Источник: COPAN.info

Автор: Екатерина Пустолякова © Babr24.com НАУКА И ТЕХНИКА, МИР 4936 09.12.2013, 13:08 997

URL: <https://babr24.com/?ADE=121411> Bytes: 20648 / 19716 Версия для печати

 [Порекомендовать текст](#)

Поделиться в соцсетях:

Также читайте эксклюзивную информацию в соцсетях:

- [Телеграм](#)
- [ВКонтакте](#)

Связаться с редакцией Бабра:
newsbabr@gmail.com

Автор текста: **Екатерина
Пустолякова.**

НАПИСАТЬ ГЛАВРЕДУ:

Телеграм: [@babr24_link_bot](#)
Эл.почта: newsbabr@gmail.com

ЗАКАЗАТЬ РАССЛЕДОВАНИЕ:

эл.почта: bratska.net.net@gmail.com

КОНТАКТЫ

Бурятия и Монголия: Станислав Цырь
Телеграм: [@bur24_link_bot](#)
эл.почта: bur.babr@gmail.com

Иркутск: Анастасия Суворова
Телеграм: [@irk24_link_bot](#)
эл.почта: irkbabr24@gmail.com

Красноярск: Ирина Манская
Телеграм: [@kras24_link_bot](#)
эл.почта: krsyar.babr@gmail.com

Новосибирск: Алина Обская
Телеграм: [@nsk24_link_bot](#)
эл.почта: nsk.babr@gmail.com

Томск: Николай Ушайкин
Телеграм: [@tomsk24_link_bot](#)
эл.почта: tomsk.babr@gmail.com

[Прислать свою новость](#)

ЗАКАЗАТЬ РАЗМЕЩЕНИЕ:

Рекламная группа "Экватор"
Телеграм: [@babrobot_bot](#)
эл.почта: equatoria@gmail.com

СТРАТЕГИЧЕСКОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО:

эл.почта: babrmarket@gmail.com

[Подробнее о размещении](#)

[Отказ от ответственности](#)

[Правила перепечаток](#)

[Соглашение о франчайзинге](#)

[Что такое Бабр24](#)

[Вакансии](#)

[Статистика сайта](#)

[Архив](#)

[Календарь](#)

[Зеркала сайта](#)