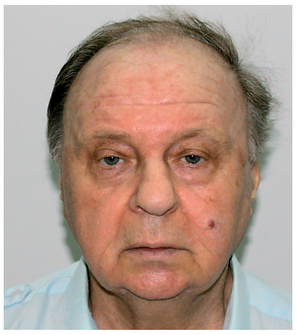
Б.Т.Величковский, Г.Г.Кругликов

Дискуссионные вопросы о влиянии частиц нанометрового диапазона на органы дыхания

Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1



B.T.Velichkovsky, G.G.Kruglikov

Debatable issues about effects of nanoparticles on respiratory system

Key words: natural and synthetic nanomaterials, biological aggression of nanoparticles of various size range, etiological factors of sarcoidosis attributable to nano-size.
Ключевые слова: наноматериалы природного и синтетического происхождения, биологическая агрессивность наночастиц различного диапазона, наноразмерные этиологические факторы саркоидоза.

Развитие нанотехнологий и расширяющееся применение наноматериалов в различных сферах деятельности обусловило возрастающее количество исследований биологического действия частиц указанных размеров. Воздействие наночастиц на организм человека не является новой проблемой для специалистов в области профессиональной и экологической медицины. Наночастицы входят в состав аэрозолей конденсации, образующихся при электро- и газосварке, электротермической плавке кремнийсодержащих ферросплавов и технически чистого кремния, кварцедувных работах, содержатся в выхлопных газах бензиновых и дизельных двигателей. Кстати, первичные размеры частиц табачного дыма обычных сигарет целиком находятся в пределах нановеличин. Чрезвычайно высокая поверхностная энергия наночастиц обуславливает их почти мгновенную коагуляцию в воздухе с образование оседающих хлопьев. Табачный дым становится видимым также благодаря процессу воздушной коагуляции его частиц. При образовании аэрозолей дезинтеграции возникающие наночастицы прилипают к поверхности более крупных пылинок и без специальной обработки не могут быть выделены в виде самостоятельной фракции [1].

Это явление заставило нас вернуться к рассмотрению механизма биологических эффектов лунного грунта. Постоянное присутствие в поле зрения астронавтов большого количества пыли при передвижении по поверхности Луны, наличие лунной пыли в искусственной атмосфере обитаемых отсеков заметно осложняло их деятельность и стало причиной жалоб после возвращения на Землю. В Советском Союзе были исследованы биологические эффекты образцов грунта из морского ("Луна-16") и материкового ("Луна-20") районов лунной поверхности. Установлено, что специфические особенности поверхности лунного грунта, подвергающегося постоянному воздействию "космического ветра", обусловили наличие у него определенной биологической активности, наиболее выраженной при интратрахеальном введении. Обнаружены изменения альвеолярных макрофагов, фагоцитировавших частицы лунного вещества, и умеренно выраженные клеточно-пролиферативные процессы с диффузным периваскулярным и перибронхиальным фиброзом легочной ткани. Наряду с этим в первые недели после введения выявились изменения некоторых гематологических и биохимических показателей, указывающие на слабо выраженное общетоксическое действие лунного вещества. Лунный грунт из морского района, в котором преобладали базальты, обладал большей биологической активностью, чем из материкового, богатого алюмосиликатами. Определенное значение могло иметь также то обстоятельство, что в образцах из морского района Луны содержалось 3 раза больше наноразмерного суперпарамагнитного железа [2].

Готовя материалы к юбилею лунной эпопеи – 40-летию со времени автоматической доставки лунного грунта, мы заподозрили, что особенности биологической активности исследованных образцов могут быть связаны с наличием в них большого количества наноразмерных частиц, прилипших к поверхности более крупных пылинок. Так, через сутки после введения в полости альвеолы видна частица лунного грунта из морского района с множеством "сателлитов" на поверхности (рис. 1). В этот же срок на альвеолярной выстилке обнаружена частица лунного грунта из материкового района со значительно меньшим количеством "сателлитов" на поверхности (рис. 2). Через 1 нед. частица лунного грунта в полости

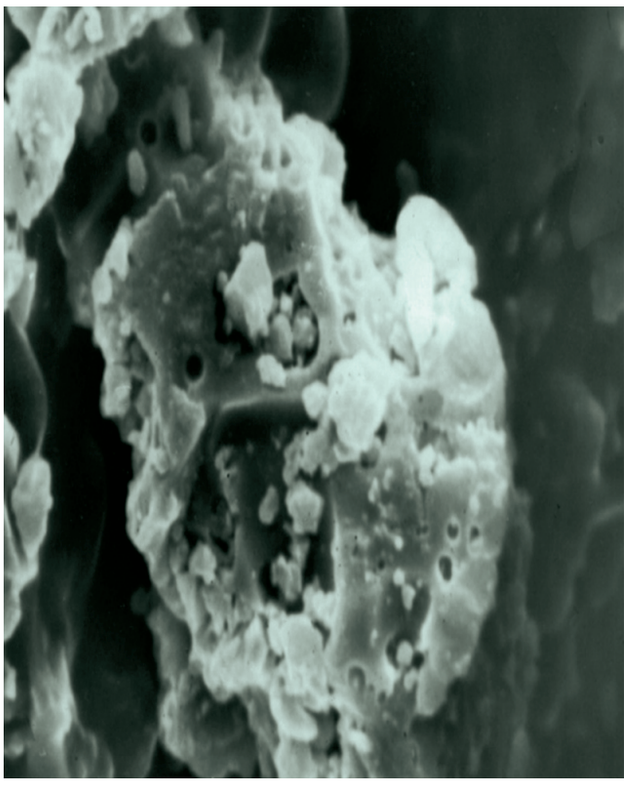


Рис. 1. Частица лунного грунта в полости альвеолы с множеством "сателлитов" на поверхности; × 3 000

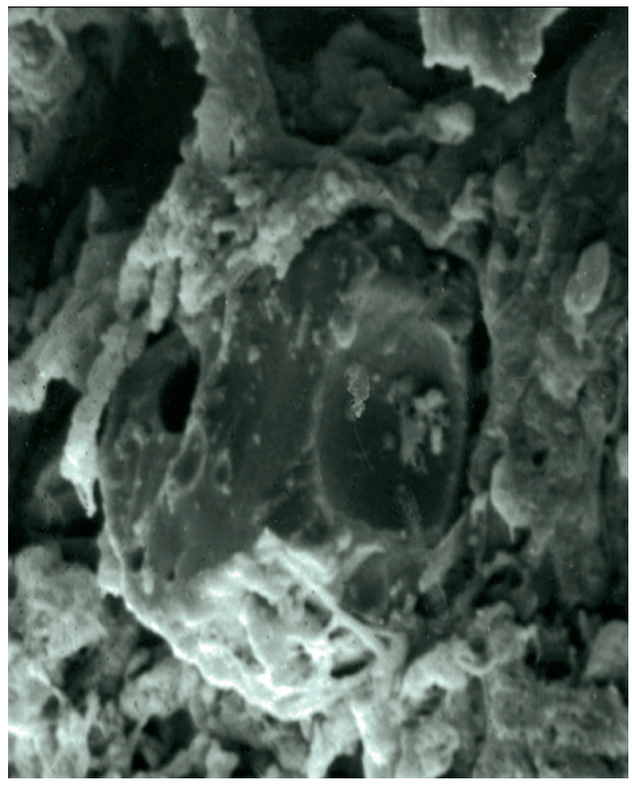


Рис. 2. Частица лунного грунта в полости альвеолы со значительным количеством "сателлитов" на поверхности; × 2 000

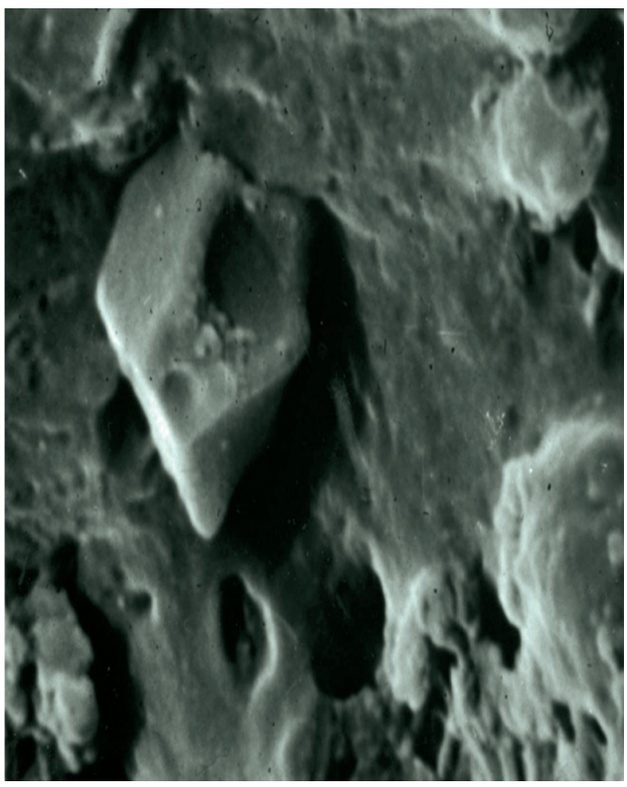


Рис. 3. Частица лунного грунта в альвеоле с единичными "сателлитами" на поверхности; × 2 000

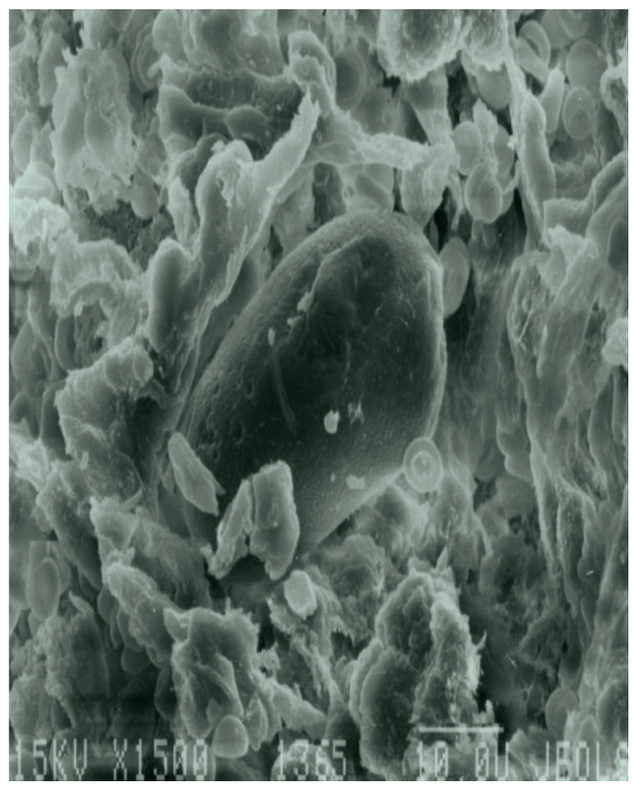


Рис. 4. Частица лунного грунта в интерстициальной ткани практически без "сателлитов" на поверхности; × 1 500

альвеолы несет уже единичные "сателлиты" (рис. 3), а через 3 нед. в интерстициальной ткани имеются частицы лунного грунта практически без "сателлитов" (рис. 4). Нельзя исключать, что повышенная биологическая активность грунта морского района Луны обусловлена более значительным количеством на поверхности частиц "сателлитов" из наноразмерного суперпарамагнитного железа.

Подтверждением подобного мнения служат результаты экспериментальных исследований, проведенных в Екатеринбурге группой ученых под руководством проф. *Б.А.Кацнельсона* [3]. Синтез магнитных наночастиц осуществляли при строгом дозировании исходных компонентов, что позволяет получать частицы различного размера при достаточно узким распределении их по фракциям. Авторы оценили влияние частиц магнетита (Fe_3O_4) нанометрового (10 нм и 50 нм) и микрометрового (1 мкм) диапазона. Об уровне биологической активности судили по результатам сдвигов клеточного состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа через 24 ч после интратрахеального введения указанных частиц, а также по состоянию организма после многократных внутрибрюшинных инъекций тех же материалов. Обнаружено, что при равных массовых дозах железосодержащие магнитные частиц наноразмеров обладают значительно более выраженной биологической агрессивностью, чем частицы микрометрового диапазона, хотя и вызывают более активную и эффективную защитную реакцию альвеолярного фагоцитоза. Известно, что для активации макрофагов необходимо одновременное многоточечное связывание частиц с клеточной мембраной. Указанное условие при равной массовой дозе выполняется тем успешнее, чем меньше диаметр частиц. В пределах самого нанометрового диапазона зависимость биологической агрессивности от размера частиц является неоднозначной. Как в легких, так и в печени выраженность и распространенность гистопатологических изменений под действием магнетита 50 нм несколько выше, чем под действием более растворимого и быстрее выводимого магнетита 10 нм.

Характеристика патологических изменений, развивающихся в легких и печени под влиянием наноразмерных частиц магнетита дает основание обсудить возможную роль подобных субстанций в этиологии саркоидоза. Согласно опубликованному в 1999 г. консенсусу по саркоидозу Американского торакального общества, Европейского респираторного общества и Всемирной ассоциации саркоидоза, это заболевание относится к числу доброкачественных, системных хронических интерстициальных процессов, характеризующихся развитием в органах и тканях продуктивного воспаления и эпителиоидно-клеточных гранулем, претерпевающих фиброзирование или рассасывание. Чаще всего поражаются легкие и внутригрудные лимфатические узлы. Этиология саркоидоза не известна.

Результаты многолетних исследований ЦНИИ туберкулеза РАМН (Москва) указывают на связь саркоидоза с туберкулезом [4]. У 51 % больных саркоидозом в крови, мокроте или жидкости бронхоальвеолярного лаважа с помощью специальной окраски и люминесцентной микроскопии были выявлены зернистые формы микобактерий (ЗФМБ). Наличие в крови, мокроте или бронхоальвеолярных смывах ЗФМБ является маркером неблагоприятного течения заболевания. У таких пациентов часто возникают рецидивы и внелегочные поражения. ЗФМБ обнаруживались практически с одинаковой частотой у больных как туберкулезом, так и саркоидозом. Микобактерии туберкулеза в мокроте при саркоидозе, напротив, выявляются чрезвычайно редко. Туберкулиновая проба Манту на 2 ТЕ оказалась положительной только у 4 % больных. При введении лабораторным животным ЗФМБ, выделенных у пациентов как с саркоидозом, так и с туберкулезом, было обнаружено, что в легких развиваются изменения, подобные эпителиоидно-клеточной гранулеме. Вместе с тем имеются существенные различия между этими заболеваниями. И дело не только в том, что у подавляющего числа больных саркоидозом отсутствует положительная реакция на туберкулин, в саркоидных гранулемах не возникает характерного для туберкулеза казеозного некроза, специфическая противотуберкулезная терапия не дает положительного эффекта, а, напротив, вызывает ухудшение течения саркоидоза. Самое главное отличие – отсутствие у больных саркоидозом контагиозности и эпидемиологической опасности.

Явные клинические и эпидемиологические различия туберкулеза и саркоидоза породили большое количество отечественных и зарубежных публикаций, в которых с негодованием отрицается возможная роль ЗФМБ в этиологии указанного заболевания. Первопричина противоречий, по нашему мнению, заключается в том, что академик РАМН *А.Г.Хоменко*, отстаивавший связь развития саркоидоза с ЗФМБ туберкулеза, не проанализировал биологические особенности последних. Эти данные содержатся в фундаментальных исследованиях президента АМН СССР *В.Д.Тимакова* и его последователей о L-формах бактерий [6–8]. Образование невирулентных и неконтагиозных форм возбудителей хронических инфекционных заболеваний является главным инструментом сохранения соответствующего вида, особенно в условиях влияния специфической химиотерапии. Выживаемость бактерий обеспечивается временной утратой тех их свойств, которые активируют защитные силы организма, особенно иммунную систему. Указанными свойствами, прежде всего, являются вирулентность и контагиозность бактерий. Когда у значимого числа особей защитные силы организма оказываются ослабленными, агрессивные способности бактерий восстанавливаются. Мы полагаем, что L-формы бактерий, облегчающие их персистенцию, не безразличны для организма. Они, как минимум, угнетают мощные механизмы самоочищения органов дыхания. Без этого было бы невозможно их длительное пребывание в организме. Для подавления процесса самоочищения авирулентные формы бактерий действуют как нерастворимые корпускулярные наночастицы, подобные фиброгенной пыли. Последняя, как известно, активирует макрофаги, генерирующие бактерицидные свободные радикалы. При длительном избыточном образовании такие радикалы приводят к развитии эпителиоидно-клеточных гранулем и интерстициального фиброза. То же самое происходит и при саркоидозе. Подобным образом влияют на организм не только ЗФМТ,

но и L-формы бруцеллеза и других хронических инфекций. Поэтому различные L-формы тоже могут стать причиной развития саркоидоза.

По этиологическому фактору саркоидоз не является единым заболеванием. По этому признаку в нем можно выделить 2 самостоятельных патологических процесса: 1-й представляет собой классический саркоидоз, обусловленный авирулентными, устойчивыми формами микроорганизмов, а 2-й свойственен больным "химическим" гранулематозом, в организм которых проникли наноразмерные неорганические вещества (красители, аэрозоли конденсации малотоксичных веществ, ингалируемые нерастворимые наноразмерные лекарственные препараты). Частота возникновения измененных авирулентных форм бактерий в последние годы увеличивается. С указанным процессом связана возрастающая распространенность саркоидоза и его рецидивирующего и прогрессирующего течения. Течение "химического" гранулематоза относительно более благоприятное. В этом случае возможна спонтанная регрессия заболевания, т. к. мобилизуются мощные механизмы самоочищения организма.

Поскольку саркоидоз представляет опасность для больного, снижает качество его жизни, с персистенцией в организме ЗФМБ и L-форм возбудителей необходимо бороться. Неэффективна ни специфическая химиотерапия, ни противовоспалительные препараты. Необходим поиск новых путей. Возможно, перспективными окажутся средства, повышающие устойчивость макрофагов и эффективность механизмов самоочищения органов дыхания [5].

Литература

1. *Величковский Б.Т.* Об экспресс-методе прогнозирования возможности патологического влияния наночастиц на организм. Пульмонология 2009; 4: 5–10.
2. *Кустов В.В., Белкин В.И., Кругликов Г.Г.* Биологические эффекты лунного грунта. Проблемы космической биологии 1989; 61: 3–103.
3. *Кацнельсон Б.А.* (ред) Разработка нормативно-методического обеспечения и средств контроля содержания наночастиц на объектах производственной сферы. Екатеринбург; 2010.
4. Саркоидоз как системный гранулематоз / *Хоменко А.Г., Ерохин В.В., Филиппов В.П. и др.* М.: Медицина; 1999.
5. *Бухарин П.В.* Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина; 1999.
6. *Бухарин П.В., Гинзбург А.Л. и др.* Механзмы выживания бактерий, М.: Медицина; 2005.
7. *Тимаков В.Д., Каган Г.Я.* L-формы бактерий. Семейство Micoplasmataceae и проблема микробного персистирования. Журн. микробиол. 1977; 4: 3–11.
8. *Величковский Б.Т.* Экологическая пульмонология. Роль свободнорадикальных процессов. Екатеринбург; 2003.

Информация об авторах

Величковский Борис Тихонович – д. м. н., акад. РАМН, проф. РГМУ им. Н.И.Пирогова; тел.: (495) 434-82-19; e-mail: borisvel@proc.ru

Кругликов Герман Григорьевич – д. б. н., проф. кафедры гистологии и эмбриологии педиатрического факультета РГМУ им. Н.И.Пирогова; тел.: (495) 434-41-74, (495) 434-41-83

Поступила 29.10.10
© Величковский Б.Т., Кругликов Г.Г., 2011
УДК 616.24-02