

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

На правах рукописи

Аникина Екатерина Валентиновна

**ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ
ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ АЭРОЗОЛЕЙ
С НЕНАМЕРЕННЫМИ НАНОЧАСТИЦАМИ**

3.2.4. Медицина труда

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Шпагин Илья Семенович

Новосибирск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ С НЕНАМЕРЕННЫМИ НАНОЧАСТИЦАМИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	13
1.1 Современные представления об этиологических факторах и патогенетических механизмах хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия производственных аэрозолей.	13
1.2 Роль и функция моноцитарно-макрофагального компонента в патогенезе хронической обструктивной болезни легких.	17
1.3 Влияние наночастиц на формирование воспалительного процесса при хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия производственных аэрозолей.	21
ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	25
2.1 Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда больных с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких.	25
2.2 Дизайн исследования, характеристика больных.	36
2.3 Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. .	43
2.4 Методы статистического анализа.	48
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП.	50
3.1 Симптомы и качество жизни.	50
3.2 Диагностика торакальных повреждений.	53
3.2.1 Общеклинические исследования.	53
3.2.2 Биохимические исследования.	56
3.3 Инструментальные методы исследования.	56
3.3.1 Функциональные показатели легких.	56
3.3.2 Ультразвуковое исследование сердца.	60

3.3.3. Рентгенологическое исследование легких.	62
3.4 Специальные исследования.	63
ГЛАВА 4 МЕЖСИСТЕМНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ И КЛЕТОЧНО- МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С УСЛОВИЯМИ ТРУДА.	71
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	77
ВЫВОДЫ.	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	98
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ПХОБЛ) характеризуется неуклонно прогрессирующей стойкой бронхообструкцией и эмфиземой, что приводит к инвалидизации и снижению продолжительности жизни больных [3].

По результатам эпидемиологических исследований, в общей популяции 15,8 % случаев смерти от ХОБЛ обусловлено влиянием профессиональных факторов [64].

Ведущим профессиональным фактором развития ХОБЛ является промышленный аэрозоль. По данным Росстата, 4,5 % всех работающих подвергаются воздействию аэрозолей преимущественно фиброгенного действия, 7,7 % – химического фактора [27], при этом в условиях производства токсичные вещества попадают в организм человека преимущественно ингаляционным путем. Длительное воздействие токсичных химических веществ и irritantов в виде пылей, газов, паров приводят к развитию профессиональных заболеваний органов дыхания. В современной профпатологии это наиболее тяжелая группа болезней, включающая в том числе жизнеугрожающие состояния [46, 71].

В последнее время увеличивается внимание к возможным рискам для здоровья, возникающим при воздействии аэрозолей с частицами, размеры которых лежат в нанодиапазоне (собираательно называемых наноаэрозолями, включая получаемые в качестве побочных продуктов при выполнении производственных процессов так называемые ультратонкодисперсные аэрозоли). Ненамеренные наночастицы входят в состав большинства промышленных аэрозолей, но их влияние на организм человека все еще малоизучено. В составе аэрозолей наночастицы находятся в свободном состоянии или в виде фрактальноподобных агрегатов [115].

Установлено, что наночастицы обладают высокой проникающей способностью и реактогенностью [7, 80, 98, 139]. В бронхолегочной системе они

запускают процессы воспаления [68], оксидативного стресса [55, 93], фиброза [89], что определяет возможность их участия в патогенезе ПХОБЛ с формированием отдельного фенотипа.

Профессиональная ХОБЛ отличается от ХОБЛ вследствие курения табака паттерном воспаления, функцией легких, выраженностью симптомов. Показана взаимосвязь клинических и патогенетических особенностей ПХОБЛ с профессиональным этиологическим фактором [21].

Изучение клинико-функциональных, клеточно-молекулярных особенностей профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия аэрозолей, содержащих ненамеренные наночастицы, является актуальной проблемой медицины труда. Данное исследование позволит выявить взаимосвязь клинико-функциональных и клеточно-молекулярных особенностей заболевания с условиями труда, характером промышленного аэрозоля, сформировать дополнительные критерии диагностики, улучшить профилактические мероприятия.

Степень разработанности темы исследования

Доказана этиологическая роль производственных аэрозолей и воздействия табачного дыма в развитии ХОБЛ [21, 38, 40, 55, 85, 87, 98, 124, 126], гетерогенность ПХОБЛ [98, 99]. Показана этиологическая обусловленность фенотипов ПХОБЛ [21, 22, 100].

Влияние производственных аэрозолей, содержащих ненамеренные наночастицы, на формирование клинико-функциональных и клеточно-молекулярных особенностей профессиональной хронической обструктивной болезни легких все еще изучено недостаточно.

В клинической практике в настоящее время имеются объективные трудности своевременной диагностики ПХОБЛ у работающих в условиях воздействия производственных аэрозолей с ненамеренными наночастицами, обусловленные неспецифичностью и общностью симптомов с ХОБЛ при табакокурении. Отсутствие специфического диагностического маркера у больных

ПХОБЛ усложняет своевременную диагностику. Таким образом, необходимо продолжить научный поиск диагностических маркеров профессиональной хронической обструктивной болезни легких.

Цель исследования

Выявить клинико-функциональные и клеточно-молекулярные особенности фенотипа профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия аэрозолей с ненамеренными наночастицами различного состава.

Задачи исследования

1. Проанализировать состав аэрозолей, содержащих ненамеренные наночастицы и условия труда у работников с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких.

2. Выявить клинико-функциональные особенности профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия аэрозолей с ненамеренными наночастицами в зависимости от состава.

3. Определить клеточно-молекулярные особенности при профессиональной хронической обструктивной болезни легких при воздействии производственных аэрозолей, содержащих ненамеренные наночастицы различного состава.

4. Выявить ассоциации клинико-функциональных показателей с клеточно-молекулярным составом крови, условиями труда и характером аэрозоля у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких.

5. Разработать дополнительные критерии диагностики профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия аэрозолей с ненамеренными наночастицами в зависимости от их состава на основании клинико-функциональных и клеточно-молекулярных параметров.

Научная новизна

Впервые доказано влияние ненамеренных наночастиц различного состава на фено- и эндотип профессиональной хронической обструктивной болезни легких.

Установлено, что в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов фенотип ХОБЛ отличается наибольшей тяжестью одышки по mMRC, сухим кашлем с пароксизмами, низким уровнем качества жизни, вентиляционной функцией легких с наибольшей тяжестью бронхообструкции и статической легочной гиперинфляцией, максимальной легочной гипертензией, наименьшими значениями DLco/Va. Клеточно-молекулярными основами фенотипа являются эозинофильный тип воспаления, преобладание «классических» моноцитов, высокая экспрессия моноцитами периферической крови CCR5, повышение в сыворотке крови PIIINP, IL-5, MMP-9.

Характерными особенностями фенотипа ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами кремния являются наименьшая тяжесть одышки, выраженный сухой кашель, значительное снижение DLco/Va при наименьшей тяжести бронхообструкции и легочной гиперинфляции. Особенности клеточно-молекулярных механизмов развития заболевания являются пауцигранулоцитарный тип воспаления, преобладание доли «неклассических» моноцитов, значительный уровень экспрессии CCR2 моноцитами периферической крови, повышение концентрации в сыворотке крови PIIINP, FGF-2 и sVCAM-1.

Научно обоснованы дополнительные маркеры влияния ненамеренных наночастиц различного состава на особенности профессиональной хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях их воздействия.

Выявлены ассоциации клинико-функциональных показателей с клеточно-молекулярным составом, условиями труда и характером производственного аэрозоля. Таким образом, определены межсистемные взаимосвязи массовой концентрации наночастиц металлов и «классических моноцитов» ($B = 1,6$), наночастиц кремния и «неклассических моноцитов» ($B = 1,2$), $p < 0,001$. Массовая концентрация наночастиц металлов была

ассоциирована с уровнем интерлейкина-5 ($B = 1,3$), $p < 0,001$, наночастиц кремния – с PIIINP ($B = 2,2$) и sVCAM-1 ($B = 1,7$), $p < 0,001$.

Диагностическим критерием ХОБЛ в условиях воздействия производственного аэрозоля, содержащего наночастицы металлов, является сочетание повышенной доли «классических моноцитов» и интерлейкина-5.

В диагностике ХОБЛ у работающих в условиях воздействия наночастиц кремния можно использовать преобладание доли «неклассических моноцитов», повышение концентрации в сыворотке крови PIIINP и sVCAM-1.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в доказательстве влияния аэрозолей с наночастицами металлов или кремния на формирование отдельных фенотипов профессиональной хронической обструктивной болезни легких, что позволит прогнозировать течение заболевания. Данные будут полезны при разработке индивидуальной терапевтической стратегии для больных ПХОБЛ.

Практическая значимость результатов исследования заключается в определении маркеров развития ПХОБЛ у работающих в условиях воздействия аэрозолей с ненамеренными наночастицами различного состава при проведении экспертизы связи ХОБЛ с условиями труда при установлении профессионального заболевания.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования основана на системном подходе и направлена на выявление значимых взаимосвязей в системе «производственная среда – организм работающих», а именно связи воздействия аэрозолей с ненамеренными наночастицами металлов или кремния на рабочем месте с клинико-функциональными и клеточно-молекулярными характеристиками ПХОБЛ. Фенотип и эндотип ПХОБЛ описан в сравнении с ХОБЛ у курильщиков табака.

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач было проведено комплексное клинико-гигиеническое исследование с применением современных гигиенических, клинических, функциональных, лабораторных методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Фенотип хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов отличается наибольшей тяжестью одышки по mMRC, сухим кашлем с пароксизмами, низким уровнем качества жизни, вентиляционной функцией легких с наибольшей тяжестью бронхообструкции и статической легочной гиперинфляцией, максимальной легочной гипертензией, наименьшими значениями DLco/Va. Клеточно-молекулярными основами фенотипа являются эозинофильный тип воспаления, наибольший уровень «классических» моноцитов, высокая экспрессия CCR5 моноцитами периферической крови, повышение в сыворотке крови PIIINP, IL-5, MMP-9.

2. Фенотип хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами кремния характеризуется наименьшей тяжестью одышки, выраженным сухим кашлем, значительным снижением DLco/Va при наименьшей тяжести бронхообструкции и легочной гиперинфляции. Особенности клеточно-молекулярных механизмов развития заболевания являются пауцигранулоцитарный тип воспаления, преобладание доли «неклассических» моноцитов, значительный уровень экспрессии CCR2 моноцитами периферической крови, повышение концентрации в сыворотке крови PIIINP, FGF-2 и sVCAM-1.

3. Выявлены наиболее тесные взаимосвязи массовой концентрации наночастиц металлов с долей классических моноцитов CD14+CD16-, IL-5. Массовая концентрация наночастиц кремния связана с долей неклассических моноцитов CD14DimCD16+, сывороточными уровнями PIIINP и sVCAM-1. Диагностическим критерием ХОБЛ в условиях воздействия производственного

аэрозоля, содержащего наночастицы металлов, является сочетание повышенной доли «классических моноцитов» и IL-5. В диагностике ХОБЛ у работающих в условиях воздействия наночастиц кремния можно использовать преобладание доли «неклассических моноцитов», повышение концентрации в сыворотке крови PIIIINP и sVCAM-1.

Степень достоверности

Достоверность данных подтверждается достаточным объемом выборки, использованием апробированных лабораторных и инструментальных методов, сертифицированных наборов реагентов, применением современной компьютерной программы для статистической обработки полученных данных.

В консультативно-диагностическом центре ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» в течение 2019–2021 гг. было обследовано 210 человек, из них: 70 пациентов с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких, 70 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ от воздействия курения табака и 70 человек – здоровые доноры без профессиональных факторов риска здоровью.

Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными.

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на: научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы гигиены, токсикологии и медицины труда», посвященной 90-летию образования ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора (Новосибирск, 2020); 3-м Международном молодежном форуме «Профессия и здоровье» (Суздаль, 2020); 29-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием (Москва, 2019); 14-м Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2019); Всероссийской научно-практической онлайн конференции «Профилактика сердечно-сосудистых и

респираторных заболеваний» (Новосибирск, 2020); 7-м съезде терапевтов Сибири (Новосибирск, онлайн, 2020); ATS International Conference (online, 2020); European Respiratory Society Annual Congress (online, 2020); Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 60-летию образования Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований (Ангарск, 2021); 14-м Всероссийском конгрессе «Здоровье человека в 21 веке. Качество жизни» (Набережные Челны, 2022).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Экология, экологическая медицина/медицина труда» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2023).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Клеточно-молекулярные и цитогенетические механизмы профессиональных, сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний в трудоспособном возрасте. Подходы к профилактике», номер государственной регистрации АААА–А19–119070390017-8.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты, выводы и положения работы включены в программы преподавания дисциплин специалитета «профессиональные болезни», «факультетская терапия, профессиональные болезни», «госпитальная терапия», программы профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по специальности «профпатология» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 4 публикации в научных журналах и изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах категории K1, входящих в список изданий, распределенных по категориям K1, K2, K3, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 139 источниками, из которых 107 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 19 таблиц и 1 рисунка.

Личный вклад автора

Автором проведен отбор больных для участия в исследовании, сформированы группы, проведено клиническое обследование пациентов, тестирование, оценка результатов исследования функции внешнего дыхания, рентгенологического исследования грудной клетки, выполнена статистическая обработка данных, интерпретация результатов.

Совместно проведены специальные исследования: иммунофенотипирование моноцитов методом проточной цитофлуориметрии с ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», на базе лаборатории биохимии нуклеиновых кислот, по гранту Российского фонда фундаментальных исследований № 19-04-00836 «Влияние наночастиц неорганической пыли на функциональные свойства макрофагов при хронической обструктивной болезни легких» (2019–2021 гг.).

ГЛАВА 1 ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ АЭРОЗОЛЕЙ С НЕНАМЕРЕННЫМИ НАНОЧАСТИЦАМИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Наличие профессионального контакта с промышленными аэрозолями, дымами, химическими веществами, газами, парами увеличивает риск развития ХОБЛ в 3 раза по сравнению с лицами без экспозиции независимо от табакокурения [97].

На данный момент недостаточно данных свидетельствующих об ассоциации с определенными профессиональными этиологическими факторами основных значимых клинико-функциональных и клеточно-молекулярных показателей ХОБЛ. Неизвестны маркеры, характеризующие ХОБЛ при наличии в аэрозоле ненамеренных наночастиц различного состава.

1.1 Современные представления об этиологических факторах и патогенетических механизмах хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия производственных аэрозолей

Профессиональная ХОБЛ – полиэтиологичное состояние. Любой компонент промышленного аэрозоля, обладающий повреждающим или ирритантным действием, может быть причиной развития ПХОБЛ. Увеличение риска связано с воздействием веществ с высокой иммуногенностью – кремнийсодержащей и органической пыли, ароматических углеводородов, минеральных масел [95, 96].

Основой патогенеза ХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей является аномальное персистирующее воспаление бронхолегочной системы в ответ на воздействие ингалированных повреждающих факторов. Биологические свойства различных компонентов промышленных аэрозолей влияют на патогенез и фенотип ХОБЛ [21].

Проведенные исследования SCAPIS Pilot (The Swedish CArdioPulmonary BioImage Study) и MESA Lung Study, доказавших профессиональный генез ХОБЛ,

не дифференцировали промышленные аэрозоли по составу и определяли изучаемый этиологический фактор как «пары, газы, пыли, дымы (VDGF)» [99, 101].

В формировании ХОБЛ в условиях воздействия производственного аэрозоля большое значение имеют химический состав, физические, биологические свойства промаэрозоля, концентрация в воздухе рабочей зоны и, особенно в случае воздействия аэрозолей преимущественно фиброгенного действия (АПФД) и других факторов, имеющих кумулятивный характер действия, суммарная экспозиционная доза – пылевая нагрузка (ПН) за весь период профессионального контакта с фактором [14, 97].

Дисперсность частиц промышленного аэрозоля значима в развитии ПХОБЛ. Согласно отечественной классификации частицы пыли по размерам подразделяют на крупнодисперсные, диаметром более 15 мкм, среднедисперсные – от 5 до 15 мкм, и мелкодисперсные – от 1 до 5 мкм. В зависимости от дисперсности пыль задерживается или преимущественно в верхних дыхательных путях (частицы с размерами более 5 мкм), или проникает в глубокие отделы легкого (в альвеолы – частицы менее 2 мкм) [11].

В международной научной литературе принято подразделение частиц (particular matter, PM) на PM₁₀ – крупные частицы диаметром менее 10 мкм, PM_{2,5} – мелкие частицы диаметром менее 2,5 мкм, PM_{0,1} – ультрамелкие частицы диаметром менее 0,1 мкм [110].

В последнее время увеличился интерес к выделению, определению физико-химических свойств повреждающих компонентов промышленных аэрозолей мелкодисперсного типа. При анализе состава промаэрозолей, образующихся в ходе распространенных технологических процессов, наличие наночастиц (НЧ) побуждает интерес к исследованию механизма их действия на органы дыхания.

Наночастицы представляют собой класс частиц, размеры которых во всех трех измерениях менее 100 нм (Laurent et al., 2010). В зависимости от общей формы эти материалы могут быть 0D, 1D, 2D или 3D (Tiwari et al., 2012). Важность этих материалов была осознана, когда исследователи обнаружили, что

размер может влиять на физико-химические свойства вещества.

Ненамеренные наночастицы входят в состав многих промышленных аэрозолей. Они образуются при сгорании дизельного топлива, сварочных работах, плазменных процессах, дроблении камня и других производственных процессах. [7, 98].

Механизм развития профессиональной ХОБЛ в целом рассматривается как результат аномальной персистирующей воспалительной реакции в ответ на действие ингалированных повреждающих частиц или газов производственной среды [30].

Риск развития и тяжесть профессионально обусловленной ХОБЛ увеличиваются при нарастании дозы агента и длительности контакта, но при этом не существует безопасных уровней воздействия поллютанта, так как особенности воспалительной реакции зависят и от реактивности организма, в том числе генетически обусловленной. Прекращение воздействия поллютанта может снизить активность, но не остановить воспаление [127].

В основе воспаления при хронической обструктивной болезни легких формируются реакции неспецифического иммунного ответа, ключевой клеткой которых является макрофаг, оказывающий активность на другие клетки и медиаторы воспаления [5, 106].

Воспаление при ХОБЛ представляет собой, в первую очередь, распознавание паттерн-распознающими рецепторами (PRR), расположенными на поверхности альвеолярных макрофагов, дендритных клеток, эпителиальных клеток, молекулярных паттернов [57].

Токсичные компоненты могут активировать PRR как напрямую, так и повреждая клетки дыхательных путей с выбросом молекулярного паттерна, ассоциированного с повреждением DAMP (HMGB 1, HSP, внеклеточная АТФ и др.) [107].

Активация PRR макрофага приводит к выбросу IL-1 β , для активации которого из про-IL-1 β в цитоплазме клетки необходимо формирование NLRP 3 инфламмосомы – цитоплазматической белковой структуры, состоящей из белка

ASC, каспазы 1, NOD-подобного рецептора (NLR) про-IL-1 β , про-IL-18 [123].

Выброс IL-1 β активирует другие макрофаги, которые секретируют провоспалительные цитокины и хемокины (ФНО α , IL-8, эотаксин, IL-5, GM-CSF, MCP 1, RANTES, MIP-1 β), эндотелиальные клетки, которые экспрессируют на своей мембране молекулы адгезии (VCAM-1, ICAM-1) [78], привлекающие в дыхательные пути нейтрофилы, эозинофилы, Т-лимфоциты CD8+, NK-клетки и обеспечивающие их активацию и выживание [45, 67, 117]. В результате происходит дальнейшее повреждение легочной ткани, так как уровень и активность протеиназ превышает возможность антипротеиназ контролировать их эффект [57].

Персистирующий характер воспаления и дисрегуляция репаративных процессов при ХОБЛ приводят также к избыточному образованию фиброзной ткани и гипертрофии гладкомышечных клеток в стенке бронхиол, вследствие избыточного образования измененного межклеточного матрикса, обусловленного действием цитокинов семейства TGF β (TGF β , CTGF, PDGF, EGF, FGF, VEGF, HGF) [39, 130].

Компоненты специфического иммунного ответа также участвуют в воспалении при ХОБЛ: количество цитотоксических эффекторных Т-лимфоцитов адаптивного иммунного ответа – CD8+ Т-лимфоцитов, которым презентируют антиген МНС-I дендритные клетки, увеличено в стенках бронхиол и межалвеолярных септах [48, 84]. Привлечение вышеуказанных клеток в ткань легких осуществляется, преимущественно, за счет хемокина CXCL10, количество которого повышено в дыхательных путях больных ХОБЛ, по сравнению со здоровыми лицами; одновременно CD8+ Т-лимфоциты активно экспрессируют его рецептор CXCR3 [73, 94, 133].

Таким образом, опубликованы результаты исследований, которые выявили ассоциацию вида экзогенного этиологического фактора и проявлений ХОБЛ. Авторы данных исследований определили особенности клинического течения болезни. Опубликованы результаты единичных исследований, в которых изучали взаимосвязь вида поллютанта и других значимых исходов ХОБЛ – частоты

обострений, риска летального исхода. Случаи ХОБЛ, связанные с воздействием промышленных аэрозолей или табакокурения, различаются механизмами воспаления, функцией легких, частотой обострений, легочной гипертензией, тяжестью симптомов и рассматриваются как разные фенотипы [1, 4, 18, 23, 24, 100, 101, 123].

В исследованиях Шпагиной Л. А. и соавт., Васильевой О. С. и соавт., Paulin L. M. et al. была установлена взаимосвязь биологических свойств внешних этиологических факторов – промышленных аэрозолей или курения табака – с биомеханизмами и клинико-функциональными проявлениями ХОБЛ [4, 21, 101].

По данным доступной литературы этиология формирования хронической обструктивной болезни легких табакокурения и ХОБЛ от воздействия производственного аэрозоля изучена в более полном объеме. Вместе с тем о клеточно-молекулярных особенностях недостаточно научно обоснованных данных.

Недостаточно разработаны маркеры, дифференцирующие ХОБЛ от воздействия производственного аэрозоля и табакокурения, что вызывает сложности в проведении экспертизы при установлении профессионального диагноза.

1.2 Роль и функция моноцитарно-макрофагального компонента в патогенезе хронической обструктивной болезни легких.

Альвеолярные макрофаги играют ключевую роль в развитии воспалительного процесса в дыхательных путях. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких отмечается значимое увеличение количества макрофагов (в 5–10 раз) в дыхательных путях, паренхиме легких, бронхоальвеолярной жидкости, мокроте [32, 37].

Клеточно-молекулярные исследования выявили ранее недооцененную гетерогенность моноцитов, их функциональное разнообразие, что определенно имеет значение в патогенезе различных заболеваний человека. Первоначально

моноциты идентифицировались на основе морфологических и цитохимических особенностей, а затем методом проточной цитофлуориметрии, основанным на регистрации светорассеяния и флуоресценции света с идентификацией маркеров клеточной поверхности – CD 14, CD 16 и др. [103]. Распределение субпопуляций моноцитов и макрофагов обнаруживается при различных заболеваниях, как инфекционного, так и неинфекционного генеза.

Моноциты – предшественники тканевых макрофагов, образующиеся в костном мозге, где последовательно дифференцируются из коммитированных полиолигопотентных (бипотентных) клеток-предшественниц гранулоцитов и макрофагов (КОЕ-ГМ) и моноолигопотентных клеток-предшественниц макрофагов (КОЕ-М). Попадая в кровоток, переходят из кровеносного русла в ткани с последующим созреванием в различные типы макрофагов. [6, 72].

Генерация моноцитов в красном костном мозге происходит под контролем гемопоэтинов, одни из которых угнетают митотическую активность предшественников моноцитов (простагландин E, IFN- α и IFN- β), другие – активируют (IL-3, IL-4, колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF). Позитивную регуляцию гемопоэза на ранних его стадиях осуществляют IL-1 β , IL-6, IL-11, IL-12, в то время как TGF- β , MIP и TNF тормозят выход стволовых кроветворных клеток из фазы G0 в клеточный цикл [113].

Альвеолярные макрофаги секретируют множество хемокинов и цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), который индуцирует экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, способствуя миграции различных воспалительных клеток. Данные клетки также продуцируют АФК, металлопротеиназы (ММП) и катепсины разрушающие альвеолярные структуры и индуцирующие медиаторы фиброза, такие как TGF- β 1, запускающий ремоделирование дыхательных путей [40]. Макрофаги активируются сигаретным дымом и другими раздражителями, освобождая медиаторы воспаления. Выявлена положительная корреляция между числом макрофагов в дыхательных путях и тяжестью ХОБЛ [2].

Проведенные недавние исследования были сосредоточены на различных фенотипах макрофагов при ХОБЛ [86]. Макрофаги метаболизируют L-аргинин в оксид азота через индуцируемые азотные оксидсинтазу (iNOS) или орнитин через аргиназу-1. M1 макрофаги экспрессируют iNOS и секретируют провоспалительные цитокины, такие как интерферон γ и IL-22, для опосредования 1 типа воспаления [88]. Напротив, макрофаги M2 экспрессируют аргиназу-1 и секретируют цитокины Th2, такие как IL-4, IL-10, и IL-13, чтобы опосредовать фиброз тканей, выполнять восстановление, и вызывают противовоспалительную реакцию в дыхательных путях [87].

Классические моноциты не несут CD16-антиген (CD14⁺⁺CD16⁻), а неклассические моноциты имеют меньший размер и экспрессируют CD16 на поверхности (CD14⁺CD16⁺⁺) [124].

Последующие два десятилетия дали значительное представление о роли каждой клеточной субпопуляции моноцитов в развитии, течении и исходах заболеваний. В 2010 году была принята номенклатура, согласно которой выделено три субпопуляции моноцитов крови человека в зависимости от экспрессии на поверхности низкоаффинного рецептора Fc-гамма (CD16) и корецептора липополисахарида (CD14): CD14⁺⁺CD16⁻ «классическая», CD14⁺⁺CD16⁺ «промежуточная» и CD14⁺CD16⁺⁺ «неклассическая» [15, 16].

На сегодняшний день в литературе также имеются данные о выделении субпопуляции переходных CD14⁺CD16⁻ моноцитов, но их свойства и функции изучены мало.

Наибольшую субпопуляцию моноцитов крови составляют классические CD14⁺⁺CD16⁻ моноциты (примерно 83–85 % от всех моноцитов), являющиеся по своей сути «клетками-мусорщиками», обладающие выраженной фагоцитарной и бактерицидной активностью, продукцией активных форм кислорода, оксида азота, миелопероксидазы, лизоцима, а также хемокинов IL-8, CCL2, CCL3 и экспрессируют его родственный рецептор CCR2, который имеет решающее значение для эмиграции моноцитов из костного мозга и «возвращающихся домой» моноцитов [122].

Неклассические CD14+CD16++ моноциты в литературе упоминаются как провоспалительные, поскольку они обладают высокой способностью продуцировать провоспалительные цитокины, такие как TNF- α , и их количество увеличивается при различных воспалительных заболеваниях, таких как атеросклероз [44, 119]. Данная субпопуляция составляет в циркулирующей крови всего лишь до 7–11 % от общего количества моноцитов, тогда как основная их часть находится в маргинальном пуле крови вдоль эндотелия сосудов [91]. Субпопуляцию неклассических моноцитов называют «патрулирующей», поскольку клетки способны прикрепляться к эндотелиальной выстилке сосудов и, передвигаясь вдоль капилляров, мелких вен и артерий, осуществляют контроль за состоянием эндотелия и локальную защиту от вирусных и других антигенов, окисленных липопротеинов и поврежденных клеток. Особенности поверхностной экспрессии адгезивных и хемокиновых рецепторов связана с повышенной тропностью к эндотелию и высокой миграционной активностью CD14+CD16++. Экспрессируя большое количество молекул главного комплекса гистосовместимости МНС-II и костимулирующих молекул, они обладают относительно слабой фагоцитарной активностью, но эффективно презентруют антигены Т-лимфоцитам, и секретируют IFN- α [16].

Остаются недостаточно изученной промежуточная субпопуляция моноцитов, поскольку в большинстве клинических и экспериментальных исследований, проведенных до принятия номенклатуры, эти клетки либо игнорировались, либо анализировались совместно с неклассическими CD14+CD16++ моноцитами [20, 119]. Процентное содержание в крови CD14++CD16+ составляет 4–5 % [31]. Особенностью данной субпопуляции является высокая экспрессия HLA-DR, CX3CR1 и рецепторов CD11c, умеренная CD64, CCR2 и CD62L, что формирует промежуточный фенотип этих клеток и определяет их функциональные характеристики. Данная субпопуляция моноцитов обладает иммунорегуляторной функцией – оказывает выраженное стимулирующее действие на Th-клетки [120]. Они, совместно с неклассическими

моноцитами, являются главными продуцентами провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-12 [119, 120].

Экспрессия антигена и продуцирование цитокинов каждой субпопуляцией моноцитов является основой в классификации данных клеток.

1.3 Влияние наночастиц на формирование воспалительного процесса при хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия производственных аэрозолей

В последнее время появляется все больше доказательств этиологической роли ненамеренных наночастиц в развитии ХОБЛ [26, 68, 128, 129].

Наночастицы – это частицы, хотя бы один из размеров которых меньше или равен 100 нм. Отличительной биологической особенностью от более крупных частиц является двумерная структура, обладающая особым электрофизическим состоянием. Уникальные свойства наночастиц заключены в поверхностных эффектах (связаны со свойствами атомов на поверхности НЧ) и квантовых эффектах (характерны для материалов с делокализованными электронами) [8, 9, 38, 102]. Данные эффекты обуславливают особую химическую реакционную способность наночастиц и наноматериалов (а, следовательно, и их биологическое действие), механические, оптические, электрические, магнитные и иные свойства нанопrodukта. Достигнуто согласованное мнение о том, что НЧ более токсичны, чем крупные частицы того же химического состава и кристаллической структуры, потому при их вдыхании развиваются наиболее выраженные воспалительные реакции в легких [9].

Наночастицы достигают дистальных отделов респираторного тракта, обладают очень высокой проникающей способностью и реактогенностью [139].

Ненамеренные наночастицы входят в состав многих промышленных аэрозолей. Они образуются при сгорании дизельного топлива, сварочных работах, плазменных процессах, дроблении камня и других [7, 100]. Физические и

химические свойства наночастиц, отличаются от более крупных структур, обуславливая особенности их взаимодействия с организмом человека.

Известна их способность индуцировать процессы воспаления и оксидативного стресса, что определяет возможность участия в патогенезе профессиональной бронхолегочной патологии [55, 80]. В том числе они способны проникать через клеточные мембраны и гематотканевые барьеры, и после ингаляции обнаруживаются в легких, печени, селезенке, лимфоузлах, сердце [114].

При ингаляционном воздействии аэрозоля с наночастицами диоксида титана, доказаны особенности их патогенных свойств: высокая проникающая способность, высокая реактогенность при очень большой суммарной площади поверхности, гигиенические свойства (зависят от суммарной площади поверхности в большей степени, чем от концентрации), низкая биотрансформация и клиренс – возможность кумуляции, неизвестны безопасные уровни воздействия. В аэрозоле наночастицы содержатся в виде агломератов или сорбированы на крупных частицах. Имеется сложность методик детекции и определения концентраций наночастиц в воздухе рабочей зоны [46, 83].

Гистологические изменения в легких наблюдались у крыс после инстилляций наночастиц оксида никеля, отмечалось сужение альвеолярных ходов и альвеол, облитерация бронхиол инфильтрацией мононуклеарных клеток. В частности, в группах с высокими дозами были обнаружены пенистые макрофаги с белковыми отложениями в альвеолах. Следовательно, НЧ оксида никеля вызывали острую и хроническую инфильтрацию воспалительных клеток в легких и уплотняющую секрецию иммунных клеток у крыс [68].

При исследовании коэкспрессии белков Hsp70 (подавление аутофагии) и LC3 (маркер активности аутофагии) в клеточных культурах A549 (альвеолярного эпителия) и клетках THP-1 (моноцитов/макрофагов), выращенных в среде с добавлением 100 мкг/мл четырех типов твердых частиц: наночастиц углерода; наночастиц углерода, покрытых бензпиреном; частицами углерода; частицами городской пыли. Результаты исследования дают представление о молекулярных

механизмах, регулирующих протеостаз в клетках, и недостаточной защите от аутофагии [52].

Ненамеренные наночастицы также вызывают воспаление, оксидативный стресс, индуцируют фиброобразование [55, 93].

При воздействии наночастиц оксида меди выявлено неблагоприятное воздействие, в частности определено нарушение регуляции матриксометаллопротеиназы-3 (ММР-3) – важного медиатора легочного фиброза. Доказано, что воздействие наночастиц меди вызывает генерацию активных форм кислорода, активацию протеинкиназы, активируемой митогенами, и активацию ММР-3, что приводит к эпителиально-мезенхимальной трансформации в клетках. Данные полученных результатов обеспечили дальнейшее понимание механизмов, участвующих в различных токсических эффектах, вызванных металлическими наночастицами, включая эпителиально-мезенхимальную трансформацию и легочный фиброз [89].

При экспозиции клеточной культуры бронхиального эпителия человека (BEAS-2B) наночастицами углерода в дозах меньше цитотоксических отмечались следующие эффекты: необратимое снижение пролиферативной способности клеток, накопление белков, блокирующих клеточный цикл p21 и p16, потеря гистондеацетилазы SIRT1 и коннексина-43, потеря межклеточных щелевых контактов. Эта потеря функциональности была связана с уменьшением коннексина-43 на плазматической мембране. Поскольку экспериментальная система была выбрана для изучения эффектов наночастиц углерода в отсутствие воспалительных клеток, данные показывают, что кумулятивное длительное воздействие на эпителий легких низкими дозами наночастиц, полученных при сжигании, может способствовать старению эпителия [76].

В доступной литературе данные о роли наночастиц в развитии фенотипа профессиональной хронической болезни легких ограничены. Известны результаты пилотных клинических исследований, показавшие, что наночастицы могут быть причиной бронхообструктивных заболеваний легких [19, 41].

Возможность влияния наночастиц на фенотип ХОБЛ показана при исследовании больных ХОБЛ с профессиональным риском здоровью относительно контрольной группы, где проводилась оценка концентрации ультрамелких (менее 100 нм) частиц в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) и сыворотке крови. По результатам исследования у больных ХОБЛ концентрация наночастиц в КВВ была значительно меньше, в сыворотке – больше, чем у здоровых. В группе пациентов с ХОБЛ концентрация наночастиц в КВВ была меньше при фенотипе с обострениями [136].

Так, наблюдение группы работающих в условиях контакта с нанокompозитными материалами показали, что при завершении рабочей смены снижается ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, в конденсате выдыхаемого воздуха увеличивается концентрация медиаторов воспаления – фактора некроза опухолей альфа, лейкотриенов В₄, D₄, E₄ [59].

По результатам экспериментальных исследований установлена способность наночастиц модифицировать аллергическое воспаление и увеличивать тяжесть течения бронхиальной астмы [72].

Транскриптомный анализ показал, что значительное количество генов (1 717) по-разному экспрессировались после многократного длительного воздействия низких доз наночастиц серебра на клетки бронхиального эпителия человека. Секвенирование РНК и анализ транскриптома выявил повышение экспрессии генов коллагенов (COL1A1, COL1A2, COL6A2, COL11A1, COL16A1, COL18A1, COL21A1) и факторов роста (TGFβ1, PDGF, PGF), что приводит к фиброобразованию, нарушению регуляции эпителиально-мезенхимальной трансформации [112].

ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких

Больные профессиональной хронической обструктивной болезнью легких работали на предприятии машиностроения (код ОКВЭД 30.30.32). Экспертиза связи заболевания с профессией осуществлена в центре профессиональной патологии г. Новосибирска (ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2»). Профессии обследуемых: плавильщики, сварщики, шихтовщики, формовщики, обрубщики, шлифовщики.

Влияние экзогенного этиологического фактора на формирование специфического эндотипа и фенотипа ХОБЛ подразумевает наличие взаимосвязей параметров производственных аэрозолей и наиболее значимых характеристик заболевания, что определило целесообразность анализа условий труда исследуемых больных профессиональной ХОБЛ [12].

В рамках проводимого исследования сотрудниками ФГБУН Институт неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН Сапрыкиным А. И., Цыганковой А. Р. проведены забор проб аэрозолей воздуха рабочей зоны, фракционирование и изучение распределения наночастиц по размерам, определение общего химического состава наночастиц аэрозоля. Таким образом, конкретизирован преобладающий компонент производственного аэрозоля, воздействующий на работников в зависимости от профессиональной деятельности.

Отбор проб производился во время технологических операций, сопровождающихся наибольшим выделением промышленных аэрозолей в воздух рабочей зоны. Место проведения: цеха производства деталей и комплектующих изделий крупного авиастроительного предприятия. Точки отбора проб твердых аэрозолей воздуха рабочей зоны расположены в едином помещении, разделенном

на соответствующие участки («Шлифовальный участок», «Пескоструйный участок», «Домна»). Характер выполняемых работ – выплавка сталей, ковка, шлифовка деталей, сварка. Характеристика места отбора: помещение высотой 12 м, шириной 36 м, длиной 90 м, общий объем воздуха $\sim 38\,000\text{ м}^3$. Виды работ: выплавка, ковка, шлифовка, – проводятся в общем воздушном пространстве. Вытяжная вентиляция подведена только к рабочим местам, где производят шлифовку деталей. Работы проводятся со сталями различных марок, в состав которых входят черные (С20, у8А, 30хГСА и др.) и цветные (АК8, БР-Б2, ВТ-6 и др.) металлы. Объем пробы 200–600 л. Систему устанавливали в месте пробоотбора, термостатировали и на протяжении 10–40 минут пропускали воздух через склянку Дрекселя, наполненную поглотительным раствором (использована деионизованная вода объемом 50 мл для предотвращения растворения твердых частиц аэрозоля). Выполняли физико-химические исследования полученного раствора.

Разделение частиц по размерам проведено методом фугования поглотительного раствора в планетарной центрифуге (10 мин, 1 500 об/мин) с последующим исследованием верхней части раствора, содержащей ультрамелкие частицы. Общий химический (элементный) состав твердых аэрозолей воздуха рабочей зоны определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (АЭС ИСП). Поглотительный раствор объемом 3–50 мл выпаривали во фторопластовой чашке в боксе из оргстекла с принудительной тягой в потоке обеспыленного воздуха при нагревании под инфракрасной лампой. Объем концентрата после упаривания составлял 50–100 мкл. Для предотвращения потерь в виде летучих соединений и растворения твердых частиц в процессе концентрирования добавляли 14 М HNO_3 (марки ос. ч. 27-5), дополнительно очищенную перегонкой без кипения. Использовали спектрометр высокого разрешения iCAP-6500 фирмы «Thermo Scientific».

Размеры частиц подтверждали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) в сочетании с энергодисперсионным анализатором

(сканирующий электронный микроскоп Zeiss EVO MA 15 фирмы «Karl Zeiss», увеличение в 2 000–8 000 раз).

По физико-химическим свойствам основных компонентов выделили две группы аэрозолей – с преобладанием частиц металлов и с преобладанием частиц кремния.

По результатам исследования концентрация наночастиц в воздухе рабочей зоны составила от 5 до 625 нг/л. В дальнейшем для расчетов брали суммарную концентрацию наночастиц в воздухе рабочей зоны.

На рабочих местах плавильщиков ($n = 22$) и сварщиков ($n = 14$) преобладали наночастицы металлов, концентрация наночастиц кремния была наименьшей. Наибольшая массовая концентрация наночастиц алюминия составила 0,0031 мкг/мл, наночастиц железа – 0,0042 мкг/л, наночастиц хрома – 0,00021 мкг/мл.

На рабочих местах шихтовщиков ($n = 5$), формовщиков ($n = 9$), обрубщиков ($n = 7$), шлифовщиков ($n = 13$) наибольшей была массовая концентрация наночастиц кремния, концентрация наночастиц металлов была наименьшей. Концентрация наночастиц, содержащих кремний (в поглотительном растворе), составила 0,036 (0,30; 0,41) мкг/мл. Максимальная разовая концентрация пыли, содержащей диоксид кремния, в воздухе рабочей зоны — 26,9 (23,7; 28,3) мкг/м³. Среднесменная разовая концентрация пыли, содержащей диоксид кремния, в воздухе рабочей зоны равнялась 15,1 (12,1; 16,9) мкг/м³.

По результатам исследования содержания ненамеренных наночастиц в воздухе рабочей зоны группа ПХОБЛ была разделена на подгруппы в зависимости от воздействия наночастиц металлов ($n = 36$) и кремния ($n = 34$).

Для оценки фактических концентраций химических веществ, пылей, уровней воздействия других неблагоприятных производственных факторов проанализированы санитарно-гигиенические характеристики условий труда работников с данными аттестации рабочих мест, составленные экспертами Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области при проведении экспертизы

связи заболевания с профессией на момент первичной диагностики профессионального заболевания.

Гигиенический анализ условий труда выполнен согласно Р.2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (действует на момент проведения исследования). При определении условий труда также использованы следующие нормативно-правовые документы:

- приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 18.05.2020) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда», действовал до 01.04.2021;

- приказ Минздрава России от 28.01.2021 № 29н (ред. от 01.02.2022) «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры» (зарегистрирован в Минюсте России 29.01.2021 № 62277), действует с 01.04.2021;

- приказ Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»;

- Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.3532-18 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны», утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской

Федерации от 03.02.2018 № 25, зарегистрированы в Минюсте 20.04.2018, регистрационный № 50845, действовали до 01.03.2021;

- СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания», утвержден Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 2, зарегистрирован в Минюсте 29.01.2021, регистрационный № 62296, действует с 01.03.2021;

- ГОСТ 12.1.016-79 «Воздух рабочей зоны. Требования к методам измерения концентраций вредных веществ»;

- ГОСТ Р 54578-2011 «Воздух рабочей зоны. Аэрозоли преимущественно фиброгенного действия»;

- Методические указания «Контроль содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны» № 3936-85;

- Методические указания № 4945-88 по определению вредных веществ в сварочном аэрозоле. (Твердая фаза и газы);

- Методические указания по определению вредных веществ в воздухе, выпуски 1–5, 22 (МУ № 1611-77-1719-77. – М., 1981, МУ № 4469-87-4536-87. – М., 1988);

- ГОСТ Р ИСО 7708-2006 «Качество воздуха. Определение гранулометрического состава частиц при санитарно-гигиеническом контроле»;

- ГОСТ Р ИСО 15767-2007 «Точность взвешивания аэрозольных проб»;

- ГОСТ Р 54578-2011 «Воздух рабочей зоны. Аэрозоль преимущественно фиброгенного действия. Общие принципы гигиенического контроля и оценки воздействия»;

- Единый тарифно-квалификационный справочник работ и профессий рабочих (ЕТКС), выпуски 2, 24, 28, 21, 41, 50.

Согласно нормативной документации, измерение химических элементов выполнено фотометрическим методом, концентрация пыли в воздухе рабочей зоны – гравиметрическим методом. Измеренные фактические концентрации соотносили с ПДК согласно ГН 2.2.5.3532-18 и СанПиН 1.2.3685-21. При наличии

нескольких вредных веществ однонаправленного действия в воздухе рабочей зоны рассчитывали сумму отношений фактических концентраций каждого из веществ к ПДК. Если полученный результат был выше единицы, то класс условий труда устанавливали по кратности ее превышения. В таких случаях каждое из химических веществ рассматривали в качестве этиологического фактора ПХОБЛ при проведении экспертизы связи заболевания с профессией.

Данные оценки труда больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных ПХОБЛ по профессиям и этиологическому фактору по данным санитарно-гигиенической характеристики условий труда

Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких	Профессия	Фактор, концентрация в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	Максимальная разовая концентрация, мг/м ³	ПДК максимальной разовой концентрации, мг/м ³	Кратность превышения ПДК	Среднесменная концентрация, мг/м ³	ПДК среднесменной концентрации, мг/м ³	Кратность превышения ПДК	Класс опасности
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов, n = 36	Плавильщики (n = 22)	Дижелеза триоксид	1,1	6	—	—	—	—	2
	Сварщики (n = 14)	Марганец	(1,60 ± 0,523)	0,3	5,3	(0,27 ± 0,012)	0,1	2,7	2
		Медь	(1,52 ± 0,012)	1	1,5	(1,47 ± 0,055)	0,5	2,9	2
ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, n = 34	Шихтовщики (n = 5)	Доломитовая пыль, мг/м ³	(49,8 ± 4,18)	6	8,3	—	—	—	4

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, n = 34	Шихтовщики (n = 5)	Пыль с содержанием кремния диоксида аморфного, мг/м ³	(12,1 ± 4,25)	3	4,0	(6,4 ± 2,37)	1	6,4	3
		Сода кальцинированная, мг/м ³	(20,6 ± 5,92)	2	10,3	—	—	—	3
	Формовщики ручной формовки (n = 9)	Пыль с содержанием кремния диоксида кристаллического мг/м ³	(18,2 ± 2,14)	3	6,1	(16,3 ± 3,15)	1	16,3	3
	Обрубщики (n = 7)	Аэрозоль фиброгенного действия: карбид кремния – 38 %, пыль металлическая – 60 %, двуокись кремния – 2 %	22	6	3,6	—	—	—	3
	Шлифовщики (n = 13)	Корунд белый	7,4	6	1,3	—	—	—	3

Электрогазосварщик выполняет следующие технологические операции: сварка узлов, аппаратов и конструкций, находящихся в различных плоскостях, в том числе и работающих под различными видами нагрузок. В процессе трудовой деятельности электрогазосварщик совместно со сборщиком вручную собирает металлоконструкцию, выполняет прихватку с помощью ручной дуговой электросварки с применением электродов и выполняет сварку металлоконструкции с помощью полуавтоматической сварки в среде углекислого газа.

Основные неблагоприятные производственные факторы, воздействующие на электрогазосварщика предприятия машиностроения: шум, химический фактор, тяжесть трудового процесса, неблагоприятный микроклимат.

В состав сварочного аэрозоля входили углерода оксид, азота диоксид, марганец, медь, дижелеза триоксид. На рабочем месте электрогазосварщика максимальная разовая концентрация марганца – $(1,6 \pm 0,523)$ мг/м³ (5,3 ПДК), среднесменная концентрация марганца – $(0,27 \pm 0,012)$ мг/м³ (2,7 ПДК), меди – $(1,52 \pm 0,012)$ мг/м³ (1,5 ПДК) и $(1,47 \pm 0,055)$ мг/м³ (2,9 ПДК) соответственно. Концентрации азота диоксида, углерода оксида, дижелеза триоксида не превышали ПДК. Время воздействия химических веществ 88 % времени восьмичасовой рабочей смены. Использование средств индивидуальной защиты: специальный костюм и обувь с защитой от искр, перчатки хлопчатобумажные с ПВХ, щиток защитный термостойкий со светофильтром, респиратор. Помещения оборудованы общеобменной приточно-вытяжной вентиляцией, находящейся в исправном состоянии.

В должностные обязанности плавильщика входит: контроль за соблюдением техпроцесса по выплавке серого чугуна в вагранках, в индукционных плавильных тигельных электропечах и дуговой электропечи по заливке форм. В соответствии с картой аттестации рабочего места плавильщика концентрация дижелеза триоксида – 1,1 мг/м³, при ПДК 6 мг/м³.

Составщик шихты выполняет следующие производственные действия: составление шихты согласно заданной рецептуре, засыпка компонентов шихты в смесительные агрегаты, регулирование поступления сырьевых компонентов в

смесители, отбор проб для химического анализа и контроля качества перемешивания шихты, выгрузка приготовленной шихты и подача ее в бункера запаса. Указанные технологические операции сопровождаются выделением пыли, содержащей от 10 до 70 % диоксида кремния (высокофиброгенная пыль). Максимальная разовая концентрация аморфной кремниевой пыли (кварцевого песка) составляла $(12,1 \pm 4,25)$ мг/м³ (4 ПДК), среднесменная концентрация – $(6,4 \pm 2,37)$ мг/м³ (6,4 ПДК). Максимальная разовая концентрация кальцинированной соды составила $(20,6 \pm 5,92)$ мг/м³ (10,3 ПДК), пыли доломита – $(49,8 \pm 4,18)$ мг/м³ (8,3 ПДК). Работники обеспечены средствами защиты органов дыхания – респиратором противопылевым ШБ-1. Производственные помещения оборудованы общеобменной приточно-вытяжной вентиляцией.

На территории формовочного отделения здания литейного цеха расположены рабочие места формовщиков ручной формовки. В профессиональные обязанности формовщика входят: формовка вручную по моделям в почве для малых и средних размеров отливок; формовка вручную оболочковых полуформ для отливок; изготовление форм; сборка малых и средних форм с простыми стержнями; набивка и трамбовка форм для отливок в сборных опоках; проशीливание, окраска и крепление форм для отливок; установка в печь для обжига оболочковой полуформы; снятие оболочек с модельной плиты. Основным неблагоприятный фактор производственной среды на данном участке – высокофиброгенная пыль. В производственных участках предусмотрена общеобменная приточно-вытяжная вентиляция, которая находится в исправном состоянии. Работники обеспечены средствами индивидуальной защиты органов дыхания – респиратором типа «Лепесток». Максимальная разовая концентрация пыли составила $(18,2 \pm 2,14)$ мг/м³ (6,1 ПДК), среднесменная – $(16,3 \pm 3,15)$ мг/м³ (16,3 ПДК).

Обрубщик выполняет следующие технологические операции: подачу отливок по транспортерной ленте на обрубные столы с последующим осматриванием мест обрубки и проведением обрубки дефектов после формовочных работ с помощью молотка рубильного пневматического. В среднем

за смену обрубаются от 150 до 400 отливок. В профессиональные обязанности входит обточка отливок на стационарном обдирочно-шлифовальном станке, на что затрачивается от 1 до 2 минут на одну отливку. Работа обрубщиком проводится в соответствии с «Технологической инструкцией на изготовление отливок из конструкционной нелегированной стали» 15Л-45Л № 094.25210.00027 от 2004 г. Основным неблагоприятным производственным фактором на рабочих местах обрубщиков является аэрозоль фиброгенного действия: пыль металлическая – 60 %; карбид кремния (карбокорунд) – 38 %; двуокись кремния – до 2 %. Максимальная разовая концентрация пыли составила 22 мг/м³ (ПДК 6,0 мг/м³), минимальная концентрация – 2,2 мг/м³.

Рабочее место шлифовщика находится в механосборочном цехе средних и мелких узлов из алюминиевых сплавов. Шлифовщик в процессе работы осуществляет обработку металлов (стали), осуществляет шлифовку мокрую наружную и сухую внутреннюю (кондуктора, оснастки) на универсальных круглых и плоско-шлифовальных станках. Устанавливает и закрепляет заготовки в тисы и на станок ручную (без кран-балки), осуществляет обработку заготовок. Основными неблагоприятным производственным фактором на рабочем месте шлифовщика являются загазованность воздуха, запыленность воздуха, шум, тяжесть трудового процесса. Время воздействия загазованности и запыленности воздуха рабочей зоны составляет 100 % времени рабочей смены. Концентрация корунда белый 7,4 мг/м³, при ПДК 6 мг/м³, превышение в 1,3 раза. В цехе предусмотрена естественная и общеобменная приточно-вытяжная вентиляция, в исправном состоянии.

Другими неблагоприятными производственными факторами на рабочих местах обследуемых являлись: физическое перенапряжение; у литейщиков – нагревающий микроклимат; у обрубщиков – нагревающий микроклимат и локальная вибрация.

Итоговый класс условий труда у шихтовщиков – 3.1, у формовщиков ручной формовки – 3.2, у обрубщиков – 3.2, у литейщиков – 3.3, у сварщиков – 3.1.

Стаж работы больных ХОБЛ в условиях воздействия производственного аэрозоля составил 23 (18; 26) года.

Таким образом, основным неблагоприятным производственным фактором больных ПХОБЛ является промышленный аэрозоль сложного состава. По физико-химическим свойствам основных компонентов можно выделить производственные аэрозоли с преобладанием наночастиц металлов и наночастиц кремния.

2.2 Дизайн исследования, характеристика больных

Проведено одноцентровое когортное одномоментное исследование (Рисунок 1). Включены больные ПХОБЛ, работавшие в условиях воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы ($n = 70$). Группу сравнения составили больные хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), курильщики табака без профессиональных рисков здоровью ($n = 70$), контрольную группу для оценки результатов лабораторных исследований – условно здоровые лица ($n = 70$). Диагноз ХОБЛ был достоверен на основании критериев GOLD 2011–2021 – отношение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после ингаляции бронхолитика большее или равное 0,7 [71]. Критерии включения и исключения представлены в таблице 2.

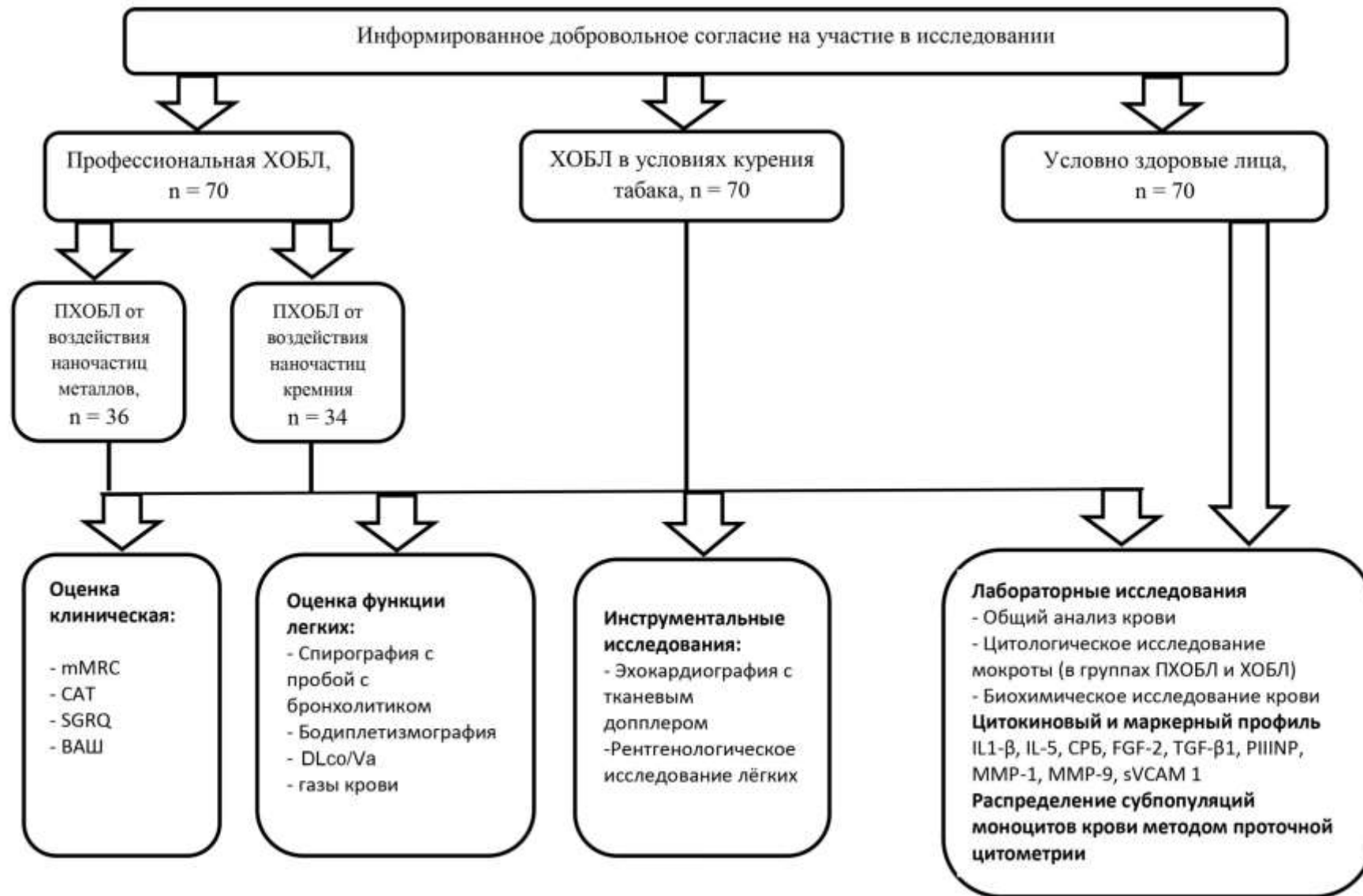


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Таблица 2 – Критерии включения и исключения

Критерии включения		
ПХОБЛ	ХОБЛ вследствие курения табака	Группа контроля
Подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании до проведения каких-либо процедур		
Мужчины и женщины в возрасте 45–65 лет		
- диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD 2011–2021; - документированный контакт с промышленным аэрозолем, с превышением ПДК основных компонентов в 3 раза и более на рабочем месте и наличие наночастиц в промышленном аэрозоле, обусловленное характеристиками технологических процессов, подтвержденными химико-гигиеническими исследованиями; - стаж работы в вышеперечисленных условиях не менее 10 лет Появление симптомов ХОБЛ при стаже работы в данных условиях не менее 5 лет; - отсутствие систематического и длительного воздействия бытовых поллютантов	- диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD 2011 –2021; - курение табака (сигарет) не менее 10 лет; - индекс пачка-лет 10 и более; - класс условий труда 1 или 2*, отсутствие контакта с промышленными аэрозолями, аллергенами, (в том числе в пределах ПДК) на рабочем месте	- отсутствие выявляемых доступными в клинической практике методами острых заболеваний, травм, отравлений, хронических заболеваний в стадии декомпенсации, клинически значимых врожденных дефектов; - класс условий труда 1 или 2*, отсутствие воздействия пылей, токсичных газов, паров, дымов на рабочем месте (в том числе в пределах ПДК); - отсутствие систематического и длительного воздействия бытовых поллютантов

Продолжение таблицы 2

Критерии исключения		
ХОБЛ вследствие курения табака	ПХОБЛ	Группа контроля
Заболевания и состояния, кроме ХОБЛ, сопровождающиеся развитием эозинофилии		—
Другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания, включая аутоиммунные и инфекционные		—
Другие заболевания бронхолегочной системы (допускали наличие простого бронхита)		—
Отсутствие информированного согласия больного на участие в исследовании		
Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования		
Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования		
Другие виды курения (электронные сигареты, системы нагревания табака, кальян). Курение других веществ, помимо табака		
Злокачественные новообразования		
ВИЧ-инфекция		
Острая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации		
Резекция легких или другое хирургическое вмешательство с уменьшением объема легких в анамнезе		
Примечание – * учитываются данные за весь период трудовой деятельности.		

Больные профессиональной хронической обструктивной болезнью легких работали на предприятии машиностроения (код ОКВЭД 30.30.32). Экспертиза связи заболевания с профессией проведена в центре профессиональной патологии г. Новосибирска (ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2»).

По результатам исследования содержания ненамеренных наночастиц в воздухе рабочей зоны группа ПХОБЛ была стратифицирована на подгруппы воздействия наночастиц металлов ($n = 36$) и кремния ($n = 34$).

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности ХОБЛ, демографическим показателям, значениям индекса пачка-лет. Статус курения оценивали методом интервью. От каждого пациента были получены данные о факте курения когда-либо в течение жизни, постоянном или интермиттирующем

курении, ежедневном курении, количестве сигарет, выкуриваемых в день, возрасте начала курения. Рассчитывали индекс пачка-лет по формуле: (число сигарет, выкуриваемых в день $\times$ количество лет курения) / 20. Исходные характеристики исследуемых лиц представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика исследуемых лиц

Параметр	ПХОБЛ, n = 70		ХОБЛ в условиях курения табака, n = 70	Условно здоровые лица, n = 70	p
	воздействие наночастиц металлов, n = 36	воздействие наночастиц кремния, n = 34			
1	2	3	4	5	6
Пол					
Мужчин, n (%)	34 (94,4)	33 (97,0)	66 (94,3)	66 (94,3)	0,456
Женщин, n (%)	2 (5,6)	1 (3,0)	4 (5,7)	4 (5,7)	0,456
Возраст, лет (Me, IQR)	58 (54; 65)	56 (51; 65)	60(55; 64)	57 (51; 63)	0,320
Доля курящих, n (%)	12 (33,3)	13 (38,2)	70 (100)	23 (33)	0,001 ^{2,3}
Индекс пачка-лет (Me, IQR)	16 (11; 18)	14 (12; 17)	17(13; 19)	17 (12; 19)	0,156
Стаж работы, лет (Me, IQR)	21 (18; 25)	22 (20; 26)	неприменимо	неприменимо	0,320
Длительность курения, лет (Me, IQR)	24 (19;26)	23 (20; 24)	24(20; 26)	25 (19; 26)	0,242
Длительность ХОБЛ, лет (Me, IQR)	12 (8; 16)	13 (9; 15)	14(10; 16)	неприменимо	0,528
Стаж работы на момент дебюта хронических респираторных симптомов, лет (Me, IQR)	11 (8; 16)	10 (9; 13)	неприменимо	неприменимо	0,210

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
Длительность курения на момент дебюта хронических респираторных симптомов, лет (Me, IQR)	16 (16; 19)	15 (13; 16)	15 (14; 17)	неприменимо	0,007
ОФВ1, %	38 (35; 42)	57 (55; 61)	51(45; 56)	101(95; 108)	0,002 ^{1,2,3,4}
ФЖЕЛ, %	59 (55;64)	84 (79;88)	83 (76;85)	114 (99;116)	0,001 ^{1,2,3}
ОФВ1 / ФЖЕЛ, %	66 (62; 67)	68 (64; 68)	64(58; 68)	100 (94; 108)	0,001 ^{1,2,3}
Примечание – достоверность различий между группами: 1 – ПХОБЛ, 2 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ табакокурения, 3 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния и ХОБЛ табакокурения, 4 – по отношению к контрольной группе.					

По результатам проведенных спирометрических измерений группы больных ХОБЛ были сопоставимы по стадиям заболевания согласно классификации GOLD (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных ХОБЛ по стадиям

Стадия ХОБЛ	ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов, n = 36	ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, n = 34	ХОБЛ табакокурения, n = 70
I	—	—	—
II	21 (58,3 %)	22 (64,7 %)	35 (50 %)
III	13 (36,1 %)	10 (29,4 %)	32 (45,7 %)
IV	2 (5,5 %)	2 (5,9 %)	3 (4,3 %)

Все больные получали лечение согласно Федеральным клиническим рекомендациям (Таблица 5) [29].

Таблица 5 – Получаемая пациентами терапия при ХОБЛ

Группы препаратов	ХОБЛ от воздействия наночастиц металла, n = 36	ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, n = 34	ХОБЛ табакокурения, n = 70
ДДАХП или ДДБА	0 (0 %)	1 (3,0 %)	3 (4,0 %)
ДДАХП/ДДБА	19 (53,0 %)	16 (47,0 %)	35 (50,0 %)
ИГКС/ДДБА	14 (39,0 %)	15 (44,0 %)	28 (40,0 %)
ДДАХП/ДДБА/ИГКС	3 (8,0 %)	2 (6,0 %)	4 (6,0 %)

Проведена оценка коморбидности сердечно-сосудистой патологии и нарушений углеводного обмена. При одинаковых значениях индекса Чарльсона у больных ПХОБЛ была выше частота заболеваний сердца и сосудистой системы. Данный параметр был включен в модели в качестве ковариаты.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика обследуемых лиц с учетом коморбидности

Параметр	Больные ПХОБЛ n = 70	Больные ХОБЛ, курильщики табака n = 70	Здоровые доноры n = 70	p*
Индекс коморбидности Чарльсон, баллы, (Me, IQR)	5 (4; 6)	4 (3,5; 6)	неприменимо	0,74
Коморбидность, болезни сердца и сосудистой системы, n (%)	28 (40,0)	37 (53,0)	неприменимо	0,0052
Коморбидность, сахарный диабет, n (%)	4 (5,7)	4 (6,0)	неприменимо	0,62

Примечание – * качественные показатели сравнивали при помощи критерия χ^2 , количественные – критерия Манна – Уитни при сравнении двух групп, Крускала – Уоллиса при сравнении более 2 групп; различия достоверны при $p < 0,01$.

Выполнение работы одобрено по результатам этической экспертизы, проведенной в комитете по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 121 от 21.11.2019).

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. Обследование проводилось с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Форма добровольного информированного согласия рассмотрена и одобрена.

2.3 Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем участникам исследования выполнены оценка жалоб, анамнеза, физикальное исследование. Данные анамнеза получены с помощью анкетирования больных, анализа медицинской документации (амбулаторные карты, выписные эпикризы, паспорта здоровья).

Тяжесть симптомов оценивали с использованием стандартных анкет modified Medical Research Council (mMRC) [137] и COPD assessment test (CAT) [60].

Опросник mMRC позволяет оценить степень тяжести одышки, включает 5 вопросов, с количеством баллов от 0 до 4.

CAT-тест определяет количественную оценку самочувствия больного, состоит из 8 вопросов, которые достоверно характеризуют заболевание вне зависимости от пола пациента, страны проживания, стадии заболевания (обострение или ремиссия) и описывают следующие симптомы и ощущения: кашель, мокрота, стеснение в грудной клетке, одышка при подъеме по лестнице, повседневная активность дома, уверенность при покидании дома, качество сна, энергичность. Оценка критерия проведена по пятибальной шкале.

Сумма баллов САТ-теста указывает, как ХОБЛ влияет на качество жизни больного: 0–10 баллов – незначительное влияние; 11–20 баллов – умеренное; 21–30 баллов – выраженное; 31–40 баллов – очень серьезное.

Тяжесть кашля определяли по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), значению 0 соответствовало отсутствие кашля, 10 – максимальная выраженность кашля.

Качество жизни больных исследовали с использованием анкеты St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Анкета состоит из 3 компонентов, которые дают оценку частоты и выраженности имеющихся симптомов, оценивают физическую активность и влияние заболевания на эмоциональное состояние. Сумма ответов на вопросы свидетельствует о состоянии здоровья.

Всем участникам проведено общеклиническое исследование крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и биохимическое исследование крови. Для выполнения общего анализа крови использовался автоматический гематологический анализатор Nihon Kohden MEK 6410 (Япония) с реактивами для гематологического анализатора («Diagon», Венгрия). Исследовались лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, эозинофилы (%), палочкоядерные нейтрофилы (%), сегментоядерные нейтрофилы (%), лимфоциты (%), моноциты (%), базофилы (%), скорость оседания эритроцитов.

Биохимическое исследование крови выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе (UniCel DxC 600 Pro Beckman Coulter, США) по стандартным методикам. Забор венозной крови для анализа проводился в вакуумные пробирки с реактивом ЭДТА утром строго натощак из кубитальной вены. Исследовались АЛТ, АСТ, билирубин общий, креатинин, мочевины, глюкоза.

Исследование газового состава артериальной крови включало парциальное напряжение кислорода (P_{aO_2}), углекислого газа (P_{aCO_2}), pH артериальной крови. Забор крови проводили в утренние часы натощак (OPTI Medical Systems Inc., США). Насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом методом пульсоксиметрии определяли аппаратом MD300 I (Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd, КНР).

Исследованы молекулярные факторы, участвующие в патогенезе ХОБЛ согласно известным научным данным: интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-5

(IL-5), С-реактивный белок (СРБ), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1), N-терминальный пропептид проколлагена 3-го типа (PIINP), матриксная металлопротеиназа-1 (MMP-1), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), растворимая сосудистая молекула адгезии-1 (sVCAM 1) [47]. Исследование проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич» типа (ELISA) на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре «ExpertPlus» фирмы «ASYS HITECH» (Австрия), стандартная длина волны измерения 450 нм, наборами фирм производителей. Забор крови проводился в утренние часы натощак.

Для определения типа воспаления проводили цитологическое исследование индуцированной мокроты (стандартная световая микроскопия, окраска мазков по Романовскому – Гимзе), полученной путем ингаляции раствора хлорида натрия 3 %-го, – 20 мл через ультразвуковой небулайзер (Pari Boy SX, PARI GmbH, Германия). При эозинофильной ХОБЛ оценивали также показатели гемограммы. Если в мокроте более 3 % лейкоцитов были представлены эозинофилами, и/или если количество эозинофилов в периферической крови было равно или более 300 клеток в мкл, констатировали эозинофильный тип воспаления [41]. Воспаление с нейтрофилезом устанавливали при доле нейтрофилов в мокроте 64 % и более [118]. При содержании эозинофилов в мокроте менее 3 % (или в крови менее 300 клеток в мкл), нейтрофилов в мокроте менее 64 % констатировали пауцигранулоцитарный тип воспаления [136].

Спирографию с пробой с бронхолитиком выполняли, следуя методике, изложенной в рекомендациях Российского респираторного общества (спирограф MAC2-C, Белинтелмед, Республика Беларусь) [30, 118]. Легочные объемы исследованы методом бодиплетизмографии (бодиплетизмограф PowerCube Body, Shiller, Германия) [25]. Оценивали следующие параметры: функциональную остаточную емкость (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ), общую емкость легких (ОЕЛ), ООЛ / ОЕЛ. Исследована диффузионная способность легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха [118].

Выполнена эхокардиография с тканевым доплером (ультразвуковой сканер Mindray DC-N3, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, КНР) для оценки состояния гемодинамики малого круга кровообращения, структуры и функции правых отделов сердца [79]. Легочной гипертензией считали значение рассчитанного среднего давления в легочной артерии (СДЛА), превышающее 25 мм рт. ст., тяжелой легочной гипертензией – равное или большее 35 мм рт. ст. [13]. Давление заклинивания в легочной артерии также оценивали на основании полученных по результатам доплерэхокардиографии расчетных значений [17].

Пациентам выполнена обзорная цифровая рентгенография грудной клетки для выявления интерстициальных изменений в легких и эмфиземы. В оценку включены следующие характеристики: выраженность сосудистого рисунка, наличие эмфиземы, утолщение стенок бронхов, изменения в корнях легких (уплотнение, деформация), плевральные изменения, расширение срединной тени.

Иммунофенотипирование моноцитов осуществляли методом проточной цитофлуориметрии (аппарат NovoCyte, Agilent, США) в цельной крови после предварительного удаления эритроцитов лизирующим буфером. Деструкция эритроцитов в цельной крови проводилась путем осмотического лизиса в гипотонической среде с применением коммерческого лизирующего раствора согласно протоколу, прилагаемому фирмой-производителем (FACS Lysingsolution, «BD Biosciens», США). В полученной после лизиса эритроцитов суспензии клеток определяли относительное содержание классических (CD14++CD16–), промежуточных (CD14++CD16+), неклассических (CD14+CD16++) моноцитов методом проточной лазерной двухцветной цитофлуориметрии, принимая за 100 % все клетки, положительные по CD14. Принцип метода основан на регистрации светорассеяния и флуоресценции света луча лазера при прохождении через него клетки в структуре жидкости [103].

Клеточная суспензия, предварительно меченная флуоресцирующими моноклональными антителами (МКАТ), попадает в поток жидкости, проходящий через проточную ячейку. В момент пересечения клеткой лазерного луча

детекторы фиксируют интенсивность светорассеяния и интенсивность свечения флуоресцентных меток.

У обследуемых производили забор венозной крови в вакутейнеры, содержащие КЗ-ЭДТА. Клетки крови окрашивали антителами CD14, CD16, HLA-DR на фоне линеаспецифического коктейля антител (CD3, CD19 и CD56) для выявления популяции моноцитов. Суспензию клеток дополнительно окрашивали антителами CCR5, CCR2, CD163, IL13R α 1, CD206 и CD25.

После окрашивания лизировали эритроциты, промывали и анализировали пробы с помощью проточной цитофлуорометрии. Моноциты идентифицировали по характеристикам прямого и бокового светорассеивания (FSH и SSH) в дополнение к наличию или отсутствию экспрессии специфических поверхностных антигенов. Популяцию моноцитов определяли среди HLA-DR+ клеток, не экспрессирующих CD3 (Т-лимфоциты), CD19 (В-клетки) и CD56 (НК-клетки). По относительной экспрессии CD14 и CD16 определяли три основные популяции моноцитов «классические», «промежуточные» и «неклассические». Результаты выражали в процентах от общего числа клеток. По данным исследования изотипического контроля устанавливали квадранты гейтирования [58].

В популяциях неклассических и классических моноцитов определяли уровни экспрессии провоспалительных хемокиновых рецепторов CCR5 и CCR2, M1 ассоциированного маркера CD25 и M2 ассоциированных маркеров CD163, CD 206, IL13R α 1.

Все основные оценки, согласно протоколу исследования, выполнялись в стабильную фазу ХОБЛ и в отсутствии острых состояний.

2.4 Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных проведена при помощи программы SPSS 26 и Statistica 9.0. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы $p = 0,05$ при сравнении двух групп и для оценки результатов регрессионного анализа, $p = 0,01$ при сравнении трех групп с учетом поправки Бонферрони. Для определения распределения переменных использовали критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерий Шапиро – Уилка (при $n < 50$), показатель эксцесса, показатель асимметрии, анализ гистограммы.

При нормальном распределении непрерывных переменных данные представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($m \pm SD$). При распределении, отличном от нормального, показатели представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q2; Q3). Результаты, описанные ординальными и номинальными (качественными) переменными, представлены в виде долей или процентов. Сравнение групп проводили при помощи критерия Краскела – Уоллиса при сравнении более двух групп, критерий Манна – Уитни использован при сравнении двух групп. Качественные переменные сравнивали при помощи критерия χ^2 , если общее количество наблюдений было не менее 50 и число ожидаемых наблюдений каждого варианта значений не менее 5.

При исследовании взаимосвязей массовой концентрации наночастиц или стандартных характеристик промышленных аэрозолей с субпопуляциями моноцитов, молекулярными факторами, фенотипом ПХОБЛ применяли линейный регрессионный анализ, где в качестве ковариат использовали исследуемый параметр и параметры, характеризующие известные клинически значимые вмешивающиеся факторы. Вмешивающимися факторами считали: ОФВ1 (за исключением оценок данного параметра), индекс пачка-лет; если независимой переменной была массовая концентрация наночастиц металлов – среднесменные и максимальные разовые концентрации марганца, максимальные разовые концентрации дижелеза триоксида; если независимой переменной была массовая

концентрация наночастиц кремния – максимальные разовые и среднесменные концентрации кремнийсодержащей пыли; если независимыми переменными были стандартные параметры промышленных аэрозолей – массовые концентрации соответствующих наночастиц. Определяли регрессионный коэффициент, коэффициент корреляции фактического и прогнозируемого значений параметра, квадрат коэффициента корреляции фактического и прогнозируемого значений, определяли достоверность отличия регрессионного коэффициента от нуля.

Для выявления перспективных диагностических маркеров из числа выявленных патогенетических отличий рассчитывали операционные характеристики – чувствительность и специфичность, по формулам (1) и (2).

$$ДЧ = ИП / (ИП + ЛП), \quad (1)$$

где $ДЧ$ – диагностическая чувствительность маркера;

$ИП$ – число истинно позитивных результатов;

$ЛП$ – число ложно позитивных результатов в исследуемой выборке.

$$ДС = ИО / (ИО + ЛО), \quad (2)$$

где $ДС$ – диагностическая специфичность маркера;

$ИО$ – число истинно отрицательных результатов;

$ЛО$ – число ложно отрицательных результатов.

В качестве диагностически значимого диапазона значений непрерывных переменных принимали межквартильный интервал $[Q2-Q3]$. Соотношение диагностической чувствительности и специфичности считали приемлемым при значении площади под кривой чувствительность–специфичность более 50 %.

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

3.1 Симптомы и качество жизни

Участникам исследования проведена оценка жалоб и анамнеза заболевания. Данные анамнеза получены при помощи анкетирования больных, анализа медицинской документации (амбулаторных карт, выписных эпикризов из карт стационарного больного, паспорта здоровья). После получения подробных инструкций пациенты заполняли анкеты самостоятельно в присутствии врача-исследователя, время на заполнение анкет не ограничивалось.

Интервьюирование пациентов включало наличие характерных симптомов ХОБЛ: одышку (в покое и при физической нагрузке), хронический кашель, продукцию мокроты, ощущение тяжести в грудной клетке.

Результаты оценки симптомов ХОБЛ у исследуемых больных представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Частота симптомов ХОБЛ в зависимости от экзогенного этиологического фактора

Симптом	ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов, n = 36	ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, n = 34	ХОБЛ табакокурения, n = 70	χ^2	p
Одышка, n (%)	34 (94,4)	31 (91,1)	65 (93,0)	5,16	0,076
Кашель продуктивный, n (%)	4 (11,1)	5 (14,7)	55 (78,6)	16,2	$< 0,001^{2,3}$
Регулярный сухой кашель, n (%)	5 (13,9)	21 (61,7)	8 (11,4)	19,4	$0,001^1$

Продолжение таблицы 7

Симптом	ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов, n = 36	ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, n = 34	ХОБЛ табакокурения, n = 70	χ^2	p
Кашель сухой пароксизмальный, n (%)	27 (75,0)	8 (23,5)	7 (10,0)	13,9	0,001 ¹
Ощущение тяжести в грудной клетке, n (%)	13 (36,1)	9 (26,4)	16 (23,0)	0,42	0,80
Примечание: 1 – различия достоверны между всеми группами; 2 – различия достоверны между группами ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ табакокурения; 3 – различия достоверны между группами ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния и ХОБЛ табакокурения.					

Одышку при физической нагрузке испытывали большинство больных, симптом встречался одинаково часто во всех группах. Продуктивный кашель наблюдали преимущественно у больных ХОБЛ табакокурения – 55 (78,6 %). Сухой или малопродуктивный кашель наоборот, был характерен для больных профессиональной ХОБЛ. В группе ХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния преобладал регулярный сухой кашель – у 21 (61,7 %) пациента, пароксизмальный сухой кашель чаще отмечался в группе от воздействия наночастиц металлов – у 27 (75,0 %).

Большинство больных с эпизодами ощущения «заложенности» в грудной клетке принадлежало к группе ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов – 13 (36,1 %).

Тяжесть одышки, оцененная по mMRC, была наибольшей в группе ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов – $(2,35 \pm 0,120)$ балла, наименьшей – в группе ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния и составила $(1,64 \pm 0,118)$ балла.

При оценке уровня кашля по ВАШ выраженность этого симптома оказалась наименьшей в группе ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов ($5,5 \pm 1,14$) см, наибольшей – в группе ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния ($8,4 \pm 1,06$) см.

В группе ХОБЛ при воздействии производственного аэрозоля с наночастицами металлов значения САТ составили ($13,8 \pm 0,98$) балла, достоверно больше, чем у больных ХОБЛ при воздействии наночастиц кремния ($12,9 \pm 0,70$) балла и в группе ХОБЛ табакокурения ($12,6 \pm 0,72$) балла.

Анкетирование с использованием вопросника SGRQ показали низкий уровень качества жизни у всех больных – значения оценок симптомов, физической активности, влияния на социальные функции и психоэмоциональное состояние и общей оценки превышало 25 баллов. Общая оценка SGRQ была наибольшей (самый низкий уровень качества жизни) у больных ХОБЛ от воздействия аэрозоля с наночастицами металлов – ($70,8 \pm 5,68$) балла, что на 12,1 балла больше, чем у больных ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, и на 20,2 балла больше, чем у больных ХОБЛ табакокурения.

В таблице 8 представлены показатели тяжести симптомов и качества жизни в исследуемых группах.

Таблица 8 – Показатели тяжести симптомов и качества жизни у пациентов с ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора

Показатель	ХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами металлов, n = 36	ХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния, n = 34	ХОБЛ табакокурения n = 70	p
mMRC, баллы	$2,35 \pm 0,120$	$1,64 \pm 0,118$	$1,94 \pm 0,086$	$< 0,001^1$
САТ, баллы	$13,8 \pm 0,98$	$12,9 \pm 0,70$	$12,6 \pm 0,72$	0,320
Тяжесть кашля, ВАШ, см	$5,5 \pm 1,14$	$8,4 \pm 1,06$	$4,6 \pm 1,08$	$< 0,001^1$
SGRQ, оценка симптомов, баллы	$68,4 \pm 1,16$	$67,2 \pm 1,48$	$63,8 \pm 1,18$	0,498

Продолжение таблицы 8

Показатель	ХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами металлов, n = 36	ХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния, n = 34	ХОБЛ табакокурения n = 70	p
SGRQ, оценка физической активности, баллы	42,4 ± 5,63	64,0 ± 5,36	46,0 ± 4,88	< 0,001 ¹
SGRQ, оценка влияния на социальные функции, психоэмоциональное состояние, баллы	36,5 ± 5,64	64,6 ± 5,76	48,2 ± 5,52	< 0,001 ¹
SGRQ, общая оценка, баллы	70,8 ± 5,68	58,7 ± 5,84	50,6 ± 5,78	< 0,001 ¹
Примечание: 1 – различия достоверны между всеми группами.				

Выявленные различия симптоматики и показателей качества жизни у больных ХОБЛ, связаны с основным этиологическим фактором, что предполагает различия структурно-функциональных изменений бронхолегочной системы у этих пациентов.

3.2 Данные лабораторных исследований

3.2.1 Общеклинические исследования

Всем участникам исследования натошак проведен забор крови из кубитальной вены на общеклиническое исследование крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, билирубин общий, креатинин, мочевины, глюкоза) согласно стандартной процедуре.

При исследовании гемограммы определено, что у больных ХОБЛ наибольшая доля моноцитов в группе ХОБЛ от воздействия производственного

аэрозоля с наночастицами металлов – медиана 11 % (9,5 %, 13 %) в сравнении с 7 % (5 %, 9 %) у больных ХОБЛ табакокурения, $p = 0,04$. Уровни других показателей общего анализа крови находились в пределах референсных значений и достоверно не различались между группами (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели общего анализа крови у больных ХОБЛ и группы контроля

Показатель	ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов, n = 36	ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, n = 34	ХОБЛ табакокурения, n = 70	Группа контроля, n = 70	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6,2 (5,3; 8,6)	6,8 (5,0; 8,2)	6,6 (5,2; 8,7)	6,4 (5,3; 8,4)	0,123
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,80 (4,14; 4,58)	4,32 (4,12; 4,48)	4,38 (4,10; 4,41)	4,66 (4,10; 4,90)	0,016
Гемоглобин, г/л	141 (140; 147)	140 (141; 150)	142 (140; 148)	145 (140; 151)	0,220
Гематокрит, %	40,2 (36,2; 41,5)	39,0 (37,2; 41,6)	42,9 (37,1; 41,3)	38,8 (36,9; 41,8)	0,164
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	234 (188;367)	218 (183; 340)	228 (184; 362)	222 (186; 348)	0,198
Эозинофилы, %	5 (0; 5)	1 (0; 5)	1 (0; 5)	2 (0; 5)	0,126
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2 (0; 6)	2 (0; 6)	3 (0; 6)	2 (0; 6)	0,182
Сегментоядерные нейтрофилы, %	48 (45; 68)	47 (46; 70)	49 (47; 70)	48 (46; 67)	0,460
Лимфоциты, %	26 (22; 36)	22 (19; 34)	21 (20; 35)	24 (18; 31)	0,216
Моноциты, %	11 (9; 13)	9 (9; 11)	6 (5; 9)	4 (2; 5)	0,001 ^{1,2,3}
Базофилы, %	1 (0; 1)	1 (0; 1)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,020
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	11 (8; 13)	12 (8; 14)	10 (8; 15)	9 (8; 13)	0,036
Примечание – достоверность различий между группами: 1 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ табакокурения; 2 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния и ХОБЛ табакокурения; 3 – ХОБЛ табакокурения и группой контроля.					

При цитологическом исследовании индуцированной мокроты частота случаев воспаления с эозинофилией была больше при ХОБЛ от воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы металлов 17 (47,2 %), пауцигранулоцитарного воспаления – при ХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния 15 (44,1 %), воспаления с нейтрофилезом – при ХОБЛ табакокурения 38 (54,3 %) (Таблица 10).

Таблица 10 – Частота клеточных типов воспаления дыхательных путей при ХОБЛ в зависимости от экзогенного этиологического фактора

Тип клеточного воспаления дыхательных путей	ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов, n = 36	ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, n = 34	ХОБЛ табакокурения, n = 70	p
Воспаление с эозинофилией, n (%)	17 (47,2)	8 (23,5)	20 (28,6)	0,046
Воспаление с нейтрофилезом, n (%)	9 (25,0)	10 (29,4)	38 (54,3)	0,010
Воспаление с эозинофилией и нейтрофилезом, n (%)	1 (2,8)	1 (3,0)	2 (2,8)	—
Пауцигранулоцитарное воспаление, n (%)	9 (25,0)	15 (44,1)	10 (14,3)	0,004
Примечание – достоверность различий между группами: 1 – ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, 2 – ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ табакокурения, 2 – ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния и ХОБЛ табакокурения.				

3.2.2 Биохимические исследования

Концентрации в системном кровотоке биохимических показателей (АлТ, АсТ, общего билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы) находились в пределах референсных значений, достоверно не различались в исследуемых группах.

Таблица 11 – Биохимические показатели у больных ХОБЛ и группы сравнения

Показатель	ХОБЛ от воздействия металлов, n = 36	ХОБЛ от воздействия кремния, n = 34	ХОБЛ табакокурения, n = 70	Группа контроля, n = 70	p
АлТ Ед/л	26 (18; 35)	27 (16; 34)	29 (19; 34)	28 (17; 33)	0,100
АсТ, Ед/л	24 (17; 32)	25 (20; 34)	26 (18; 32)	23 (22; 31)	0,124
Билирубин общий, мкмоль/л	12 (9; 14)	13 (9; 15)	14 (9; 14)	12 (7; 14)	0,136
Мочевина, ммоль/л	8,0 (5,5; 8,1)	7,9 (5,5; 8,2)	7,2 (5,5; 8,0)	7,6 (6,2; 8,2)	0,178
Креатинин, мкмоль/л	96 (86; 99)	94 (82; 97)	92 (86; 96)	94 (81; 98)	0,192
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (5,0; 6,0)	5,9 (5,4; 6,1)	5,8 (5,7; 6,1)	5,7 (5,6; 6,1)	0,118
Примечание – достоверность различий между группами: 1 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ табакокурения, 2 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния и ХОБЛ табакокурения, 3 – ХОБЛ табакокурения и группой контроля.					

3.3 Инструментальные методы исследования

3.3.1 Функциональные показатели легких

Пациенты с ХОБЛ – участники исследования – характеризовались наличием подтвержденного диагноза на основании критериев GOLD 2011–2021: отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной

жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после ингаляции бронхолитика большее или равное 0,7 [71].

Исследование показателей спирографии с бронходилатационным тестом, бодиплетизмографии, диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха, газового состава артериальной крови показало следующее (Таблица 12): тяжесть бронхообструкции по ОФВ1 наибольшая у больных ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния – 57 % (55; 61), наименьшая в группе ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов – 38 % (35; 42).

Показатели МОС25, МОС50, МОС75 в исследуемых группах были сопоставимы.

Значения ФОЕ, ООЛ и ООЛ / ОЕЛ, % оказались выше в группе ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов по сравнению с группой ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния и ХОБЛ табакокурения.

Наименьший показатель бронхиального сопротивления выявлен в группе ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния 0,51 (0,50; 0,54) кПА·с/л, наибольший в группе ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов 0,66 (0,64; 0,66) кПА·с/л.

Значительное снижение DLco/Va от должных величин 36 % (31 %; 38 %) отмечено в группе ХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами металлов, максимальные значения 54 % (52 %; 66 %) зарегистрированы в группе ХОБЛ табакокурения.

Среди показателей газового состава артериальной крови значимые различия между группами выявлены по РаО₂, наименьшие значения которого наблюдали у больных ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов – 78,4 (67,3; 84,4) мм рт. ст., наибольшие у больных ХОБЛ табакокурения – 83,2 (67,4; 87,2) мм рт. ст. Сатурация гемоглобина кислородом не обладала достаточной различающей способностью.

Таблица 12 – Вентиляционная функция легких, диффузионная способность легких, показатели газообмена у больных ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора

Параметр	ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов, n = 36	ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, n = 34	ХОБЛ табакокурения, n = 70	p
ОФВ1, % от должных значений	38 (35; 42)	57 (55; 61)	51 (45; 56)	0,002 ^{1,2,3}
Изменение ОФВ1 в пробе с бронхолитиками, % от исходного значения	9 (9; 10)	5 (3;6)	5 (4; 6)	0,001 ^{1,2,3}
ОФВ1/ФЖЕЛ	66 (62; 67)	68 (64; 68)	64 (58; 68)	0,001 ^{1,2,3}
ФЖЕЛ, % от должных значений	59 (55; 64)	84 (79; 88)	83 (76; 85)	0,001 ^{1,2,3}
МОС25, % от должных значений	27,4 (22,6; 30,8)	28,2 (24,3; 31,8)	26,8 (25,4; 32,2)	0,001 ^{1,2,3}
МОС50, % от должных значений	39,5 (28,2; 40,4)	40,2 (31,6; 43,4)	38,8 (29,4; 43,1)	0,001 ^{1,2,3}
МОС75, % от должных значений	42,6 (33,7; 44,7)	43,4 (31,8; 45,6)	41,3 (36,4; 46,4)	0,001 ^{1,2,3}
ФОЕ, % от должных значений	192 (185; 205)	160 (157; 171)	170 (168; 176)	0,005 ^{1,2,3}
ООЛ, % от должных значений	187 (184; 194)	164 (158; 166)	173 (170; 178)	0,001 ^{1,2,3}
ОЕЛ, % от должных значений	130,8 (120,4; 141,3)	120,4 (111,5;131,7)	127,1 (137,2; 116,9)	< 0,0011

Продолжение таблицы 12

Параметр	ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов, n = 36	ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, n = 34	ХОБЛ табакокурения, n = 70	p
ООЛ / ОЕЛ, %	62 (62; 74)	58 (53; 62)	62 (58; 64)	0,008 ^{1,2,3}
Raw выдоха, кПА·с/л	0,66 (0,64; 0,66)	0,51 (0,50; 0,54)	0,61 (0,60; 0,64)	0,001 ^{1,2,3}
DL _{CO} /Va % от должных значений	36 (31; 38)	47 (41; 55)	54 (52;66)	0,001 ^{1,2,3}
PaO ₂ , мм рт. ст.	78,4 (67,3; 84,4)	79,8 (65,3; 83,2)	83,2 (67,4; 87,2)	< 0,0011
SpO ₂ , %	93,4 (92,0; 95,6)	93,6 (92,0; 95,3)	95,2 (93,5; 96,0)	0,109
PaCO ₂ , мм рт. ст.	42,9 (37,3; 43,0)	43,3 (45,1; 42,9)	43,0 (42,8; 44,0)	0,112
pH, ед.	7,40 (7,32; 7,44)	7,38 (7,34; 7,47)	7,42 (7,37; 7,5)	0,384
Примечание – достоверность различий между группами: 1 – ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ табакокурения; 2 – ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния и ХОБЛ табакокурения; 3 – ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния.				

Таким образом, вентиляционная функция легких в группе ХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов отличалась наибольшей тяжестью бронхообструкции (наибольшие показатели бронхиального сопротивления (Raw) и наименьшие ОФВ1), наблюдалось значительное увеличение легочных объемов (наибольшие значения функциональной остаточной емкости (ФОЕ), доли остаточного объема легких (ООЛ) к общей емкости легких (ОЕЛ) и снижение диффузионной способности легких (DL_{co}/Va) с наименьшим показателем. Отмечен наибольший прирост ОФВ1 после ингаляции бронхолитика, при этом значения коэффициента бронходилатации не достигали диагностических критериев астмы.

В группе ХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния вентиляционная функция легких характеризовалась значительным снижением DLco/Va при наименьшей тяжести бронхообструкции и статической легочной гиперинфляции. Обратимость бронхообструкции была нехарактерна.

В группе ХОБЛ табакокурения вентиляционная функция легких отличалась средней тяжестью бронхообструкции (средние показатели бронхиального сопротивления (Raw), ОФВ1). При исследовании легочных объемов ЖЕЛ у больных ХОБЛ табакокурения больше чем в группе ХОБЛ от воздействия производственного аэрозоля с наночастицами металлов, но незначительно меньше по сравнению с группой ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния.

Значения ОЕЛ, ФОЕ, ООЛ и доли остаточного объема в общей емкости легких были средними.

3.3.2 Ультразвуковое исследование сердца

Показатели гемодинамики малого круга кровообращения и правых отделов сердца представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Основные показатели гемодинамики малого круга кровообращения и правых отделов сердца у больных ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора

Показатель	ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов, n = 36	ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, n = 34	ХОБЛ табакокурения, n = 70	p
СДЛА, мм рт. ст	37 (30; 38)	26 (24; 28)	19 (18; 24)	0,005 ^{1, 2, 3}
Легочное сосудистое сопротивление, ед. Вуда	3 (2; 4)	2 (2; 3)	2 (1; 3)	0,008 ^{1, 2, 3}

Продолжение таблицы 13

Показатель	ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов, n = 36	ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, n = 34	ХОБЛ табакокурения, n = 70	p
Диаметр выносящего тракта правого желудочка, см	3,0 (2,3; 3,5)	2,6 (2,0; 2,8)	2,2 (2,0; 2,5)	0,001 ^{1, 2}
Давление заклинивания легочной артерии, мм рт. ст.	11 (10; 12)	13 (12; 17)	12 (10; 15)	0,007 ^{1, 2, 3}
Доля больных легочной гипертензией, n (%)	27 (75,0)	15 (44,1)	21 (30,0)	0,009 ^{1, 2, 3}
Площадь правого предсердия, см ²	19,4 (17,3; 20,4)	15,8 (13,2; 17,0)	15,0 (12,2; 17,4)	0,009 ^{1, 2}
Конечный диастолический размер правого желудочка, см	2,4 (2,0; 2,6)	2,6 (2,2; 2,8)	2,2 (2,0; 2,6)	0,166
Толщина передней стенки правого желудочка, мм	6,2 (5,0; 6,5)	4,6 (4,0; 5,6)	4,5 (4,0; 5,4)	0,001 ^{1, 2}
Время изоволюметрического расслабления правого желудочка, (IVRT), мс	77,4 (75,0; 78,2)	72,0 (68,2; 73,4)	70,2 (67,2; 74,0)	0,001 ^{1, 2}
Систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), мм	24 (21; 25)	20 (16; 23)	21 (20; 24)	0,009 ^{1, 2, 3}
Примечание – достоверность различий между группами: 1 – ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, 2 – ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ табакокурения, 3 – ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния и ХОБЛ табакокурения.				

В группе ХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами металлов наблюдали максимальные значения СДЛА 37 мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления 3 ед. Вуда, а также толщины передней стенки правого желудочка 6,2 мм и времени изоволюметрического расслабления 77,4 мс. В этой же группе была наибольшей доля больных с легочной гипертензией. Базальный размер правого желудочка не отличался от других подгрупп. Таким образом, ПХОБЛ от воздействия наночастиц металлов характеризуется формированием тяжелой легочной гипертензии, гипертрофии и диастолической дисфункции правого желудочка.

У больных ПХОБЛ вследствие воздействия аэрозолей с наночастицами кремния также наблюдали увеличение СДЛА, легочного сосудистого сопротивления, частоты легочной гипертензии в сравнении с ХОБЛ табакокурения. Кроме того, только в данной подгруппе наблюдали снижение систолической функции правого желудочка.

3.3.3 Рентгенологические данные

При ХОБЛ от воздействия производственного аэрозоля с наночастицами металлов у большинства исследуемых (28 человек, 77,8 % больных группы) выявляли явное преобладание эмфиземы, у 20 (55,6 %) – сочетание эмфиземы и легочного фиброза.

В группе ХОБЛ от воздействия аэрозоля с наночастицами кремния у 25 (73,5 %) больных выявили сочетание эмфиземы и легочного фиброза, у всех этих больных пневмофиброз был локализован в нижних отделах легких, эмфизема – в верхушечных областях; у 12 (35,2 %) больных данной группы рентгенологическая картина была оценена как явное преобладание эмфиземы.

Среди больных ХОБЛ табакокурения у 64 (91,4 %) пациентов рентгенологические данные соответствовали сочетанию эмфиземы и легочного фиброза, при этом в 14 (20 %) случаях базальный пневмосклероз сочетался с эмфиземой, локализованной в верхушечной области, в остальных – разграничение участков эмфиземы и фиброза не было четко выраженным.

Результаты исследования вентиляционной функции и диффузионной способности легких согласуются с данными рентгенографического исследования грудной клетки. Рентгенологические признаки структурного ремоделирования легочной ткани наблюдали у всех больных.

3.4 Специальные исследования

Исследование ряда воспалительных и фиброзных белков сыворотки крови выявило существенные различия в зависимости от типа ненамеренных наночастиц.

Значимое повышение концентрации IL-1 β в плазме крови наблюдали в группе ПХОБЛ по сравнению с ХОБЛ табакокурения. В группе ХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов значение IL-5 ($2,6 \pm 0,48$) пг/мл – наибольший показатель во всех группах. Концентрация СРБ была выше во всех группах ХОБЛ по сравнению с контролем. При этом концентрации в сыворотке профиброзного цитокина FGF 2 – фактора роста фибробластов и TGF β 1, – трансформирующего фактора роста β 1, повышены в группе ПХОБЛ от воздействия наночастиц кремния. Следует отметить, что у пациентов с ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов концентрация N-терминального пропептид проколлагена 3-го типа имела наибольшее значение, отличаясь от значений в остальных группах ($p = 0,001$). MMP-1 повышена в группе профессиональной ХОБЛ по сравнению с группой ХОБЛ табакокурения и контролем. Самый высокий уровень MMP-9 – ($342,4 \pm 32,36$) пг/мл – в группе больных ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов. Значение sVCAM-1 – ($48,4 \pm 8,46$) пг/мл – повышено в группе ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния.

Таким образом, у больных профессиональной ХОБЛ при воздействии наночастиц металлов выявлены самые высокие уровни IL-5 – ($2,6 \pm 0,48$) пг/мл, PIIINP – ($158,4 \pm 16,2$) нг/мл и MMP-9 – ($342,4 \pm 32,36$) пг/мл, а при воздействии наночастиц кремния FGF-2 – ($16,9 \pm 3,42$) пг/мл, TGF- β 1 – ($946,2 \pm 82,46$) пг/мл и sVCAM-1 – ($48,4 \pm 8,46$) пг/мл (Таблица 14).

Таблица 14 – Цитокиновый и маркерный профиль обследуемых лиц

Параметр	ПХОБЛ, n = 70		ХОБЛ табакокурения n = 70	Группа контроля n = 70	p
	Воздействие наночастиц металлов, n = 36	Воздействие наночастиц кремния, n = 34			
IL1-β, пг/мл	(6,8 ± 1,42) ^{3, 4}	(6,4 ± 1,2) ^{3, 4}	(2,6 ± 0,99) ^{1, 2, 4}	(1,0 ± 0,26) ^{1, 2, 3}	0,001
IL-5, пг/мл	(2,6 ± 0,48) ^{2, 3, 4}	(0,7 ± 0,15) ^{1, 3}	0,8 ± 0,17 ^{1,2,4}	(0,6 ± 0,36) ^{1, 3}	0,001
СРБ, мкг/мл	(4,1 ± 0,78) ⁴	(3,8 ± 1,18) ⁴	(4,2 ± 1,20) ⁴	(2,8 ± 0,94) ^{1, 2, 3}	0,009
FGF-2, пг/мл	(1,9 ± 0,05) ^{2, 3}	(16,9 ± 3,42) ^{1, 3, 4}	(8,7 ± 2,82) ^{1, 2, 4}	(1,4 ± 0,17) ^{2, 3}	0,001
TGF-β1, пг/мл	(713,4 ± 23,82) ^{2, 4}	(946,2 ± 82,46) ^{1, 3, 4}	(732,4 ± 79,2) ^{2, 4}	(424,6 ± 58,4) ^{1, 2, 3}	0,004
РПНР, нг/мл	(158,4 ± 16,2) ^{2, 3, 4}	(93,2 ± 9,44) ^{1, 3, 4}	(29,24 ± 12,32) ^{1, 2, 4}	(11,4 ± 3,26) ^{1, 2, 3}	0,001
MMP-1, пг/мл	188,4 ± 28,46	194,6 ± 28,16	186,4 ± 34,28	186,9 ± 24,62	0,156
MMP-9, пг/мл	(342,4 ± 32,36) ^{2, 3, 4}	(246,8 ± 46,84) ^{1, 3, 4}	(178,9 ± 63,88) ^{1, 2, 4}	(156,8 ± 26,54) ^{1, 2, 3}	0,001
sVCAM-1, пг/мл	(19,8 ± 5,4) ^{2, 3, 4}	(48,4 ± 8,46) ^{1, 3, 4}	(13,2 ± 8,2) ^{1, 2}	(14,2 ± 6,2) ^{1, 2}	0,001
Примечание – достоверны различия групп: 1 – по отношению ПХОБЛ от воздействия металлов, 2 – по отношению ПХОБЛ от воздействия кремния, 3 – по отношению к группе ХОБЛ табакокурения, 4 – по отношению к группе контроля.					

Распределение субпопуляций моноцитов периферической крови (Таблица 15) показало, что частота «классических» CD14⁺⁺CD16[–] клеток была наибольшей при ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов 95,4 % (90,1; 97,4), «неклассических» CD14⁺CD16⁺⁺ 21,1 % (16,1; 22,8) – при ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния. Доля «промежуточных» CD14⁺⁺CD16⁺ моноцитов в группе ПХОБЛ от воздействия наночастиц металлов 1,2 % (0,8; 1,8) была значимо меньше, чем при ХОБЛ табакокурения и ПХОБЛ от воздействия наночастиц кремния.

Таблица 15 – Распределение субпопуляций моноцитов периферической крови при ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора

Параметр	ПХОБЛ n = 70		ХОБЛ вследствие табакокурения, n = 70	Контроль, n = 70	p
	воздействие наночастиц металлов, n = 36	воздействие наночастиц кремния, n = 34			
Моноциты CD14 ⁺⁺ CD16 [–] , %, «классические»	95,4 (90,1; 97,4)	67,6 (61,5; 72,4)	80,2 (79,8; 85,2)	78,4 (74; 84,2)	0,001 ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}
Моноциты CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ %, «неклассические»	4,5 (2,8; 4,8)	21,1 (16,1; 22,8)	8,2 (7,0; 8,5)	6,2 (6,0; 7,5)	0,002 ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}
Моноциты CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ %, «промежуточные»	1,2 (0,8; 1,8)	6,8 (5,4; 8,4)	6,8 (3,0; 6,8)	6,4 (3,2; 7,8)	0,009 ^{1, 2, 3, 4, 5}
Примечание – достоверность различий между группами: 1 – ПХОБЛ, 2 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ табакокурения, 3 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния и ХОБЛ табакокурения, 4 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов и контроля, 5 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния и контроля, 6 – ПХОБЛ табакокурения и контроля.					

При ПХОБЛ от воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы металлов, наблюдали наибольшую экспрессию CCR5 – 21,56 % (9,40; 21,44), наименьшую экспрессию CCR2 – 0,24 % (0,23; 0,26), и высокий уровень экспрессии IL-13R α 1 – 4,16 % (2,25; 5,36) – «классическими» моноцитами (Таблица 16).

Таблица 16 – Экспрессия рецепторов «классическими» моноцитами периферической крови при ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора

Параметр	ПХОБЛ n = 70		ХОБЛ вследствие табакокурения, n = 70	Контроль n = 70	p
	воздействие наночастиц металлов, n = 36	воздействие наночастиц кремния, n = 34			
CCR 2, %	0,24 (0,23; 0,26)	1,20 (1,10; 1,37)	0,46 (0,35; 0,48)	0,41 (0,34; 0,52)	0,001 ^{1,2,3,4,5,6}
CCR 5, %	21,56 (9,40; 21,44)	17,68 (13,66; 17,98)	16,27 (14,19; 18,22)	8,16 (5,90; 9,09)	0,002 ^{1,2,3,4,5,6}
IL-13R α 1, %	4,16 (2,25; 5,36)	3,98 (2,28; 4,38)	2,16 (0,98; 3,34)	2,12 (0,99; 3,22)	0,009 ^{1,2,3,4,5}
Примечание – достоверность различий между группами: 1 – ПХОБЛ, 2 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ табакокурения, 3 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния и ХОБЛ табакокурения, 4 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов и контроля, 5 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния и контроля, 6 – ПХОБЛ табакокурения и контроля.					

В группе ХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния выявлен наибольший уровень экспрессии CCR2 – 11,10 % (9,51; 12,38), преобладающей «неклассической» субпопуляцией моноцитов (Таблица 17).

Таблица 17 – Экспрессия рецепторов «неклассическими» моноцитами периферической крови при ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора

Параметр	ПХОБЛ, n = 70		ХОБЛ вследствие табакокурения, n = 70	Контроль, n = 70	p
	воздействие наночастиц металлов, n = 36	воздействие наночастиц кремния, n = 34			
CCR 2, %	1,25 (0,86;2,18)	11,10 (9,51;12,38)	3,42 (2,44;5,24)	3,36 (2,34;5,24)	0,001 ^{1, 2, 3, 4, 5}
CCR 5, %	5,96 (4,92;7,34)	7,28 (5,01;7,45)	6,85 (5,01;7,38)	1,71 (1,62;1,91)	0,002 ^{4, 5, 6}
IL-13R α 1, %	0,42 (0,38;0,56)	0,68 (0,56;0,74)	0,56 (0,50;0,68)	1,96 (1,62;2,14)	0,001 ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}

Примечание – достоверность различий между группами: 1 – ПХОБЛ, 2 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ табакокурения, 3 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния и ХОБЛ табакокурения, 4 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов и контроля, 5 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния и контроля, 6 – ПХОБЛ табакокурения и контроля.

«Промежуточные» моноциты у больных ПХОБЛ характеризовались сниженным в сравнении с контролем уровнем экспрессии CCR2 0,94% (наименьший – при воздействии наночастиц металлов), CCR5 10,56% (наименьший – при воздействии наночастиц кремния) и увеличением выработки IL13R α 1 в группе от воздействия наночастиц кремния. (Таблица 18)

Таблица 18 – Экспрессия рецепторов «промежуточными» моноцитами периферической крови при ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора

Параметр	ПХОБЛ, n = 70		ХОБЛ вследствие табакокурения, n = 70	Контроль, n = 70	p
	воздействие наночастиц металлов, n = 36	воздействие наночастиц кремния, n = 34			
CCR 2, %	0,94 (0,90; 0,95)	2,13 (1,98; 2,57)	3,25 (3,01; 3,78)	4,19 (3,85; 4,38)	0,001 ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}
CCR 5, %	13,14 (10,36; 14,15)	10,56 (8,06; 10,02)	42,10 (35,40; 42,84)	45,5 (33,82; 48,01)	0,001 ^{1, 2, 3, 4, 5}
IL-13R α 1, %	0,95 (0,70; 0,98)	6,87 (4,10; 7,18)	0,96 (0,70; 0,99)	0,94 (0,71; 0,98)	0,001 ^{1, 3, 5}
Примечание – достоверность различий между группами: 1 – ПХОБЛ, 2 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ табакокурения, 3 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния и ХОБЛ табакокурения, 4 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов и контроля, 5 – ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния и контроля, 6 – ПХОБЛ табакокурения и контроля.					

Выявлено, что в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов отмечается преобладание «классических» моноцитов и высокая экспрессия CCR5. Классические моноциты не несут CD16-антиген (CD14++CD16–), обладают выраженной фагоцитарной и бактерицидной активностью, продуцируя активные формы кислорода, оксида азота, миелопероксидазы, лизоцима, а также хемокинов IL-8, CCL2, CCL3.

При ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами кремния характерно повышение доли «неклассических» моноцитов, значительный уровень экспрессии CCR2. Неклассические моноциты имеют меньший размер и экспрессируют CD16 на поверхности (CD14+CD16++), способны прикрепляться к эндотелиальной выстилке сосудов и осуществлять контроль за состоянием

эндотелия и локальную защиту от вирусных и других антигенов, окисленных липопротеинов и поврежденных клеток.

Резюме по главе

В клинической симптоматике у пациентов с ПХОБЛ при воздействии аэрозолей с наночастицами металлов преобладают наибольшая тяжесть одышки по mMRC, сухой кашель с пароксизмами, низкий уровень качества жизни. При контакте с производственными аэрозолями, содержащими наночастицы кремния, ПХОБЛ характеризуется наименьшей тяжестью одышки по mMRC и выраженным сухим кашлем.

Вентиляционная функция легких при ХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов характеризуется наибольшей тяжестью бронхообструкции и статической легочной гиперинфляцией, наименьшими значениями DLco/Va. ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния отличается значительным снижением DLco/Va при наименьшей тяжести бронхообструкции и легочной гиперинфляции.

При рентгенологическом исследовании ХОБЛ от воздействия производственного аэрозоля с наночастицами металлов выявлено явное преобладание эмфиземы, в группе ХОБЛ от воздействия аэрозоля с наночастицами кремния – сочетание эмфиземы и легочного фиброза.

При ультразвуковом исследовании ПХОБЛ от воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы, отличается развитием легочной гипертензии. Тяжесть легочной гипертензии больше при контакте с наночастицами металлов, снижение систолической функции правого желудочка – с наночастицами кремния.

Клеточно-молекулярный состав при ПХОБЛ от воздействия наночастиц металлов характеризуется: эозинофильным типом воспаления, преобладанием «классических» моноцитов, высокой экспрессией CCR5, повышенными концентрациями в сыворотке крови PIIINP, IL-5 и MMP-9. К клеточно-молекулярным особенностям ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния относятся: пауцигранулоцитарный тип воспаления, наибольшая доля

«неклассических» моноцитов, значительный уровень экспрессии CCR2, повышенные концентрации в сыворотке крови PIIINP, FGF-2 и sVCAM-1.

Таким образом, особенности клинических проявлений, вентиляционной функции и клеточно-молекулярного состава указывают на различие фенотипа и эндотипа ПХОБЛ в зависимости от состава производственного аэрозоля.

**ГЛАВА 4 МЕЖСИСТЕМНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ
КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ
И КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ
ЛЕГКИХ С УСЛОВИЯМИ ТРУДА**

Большое разнообразие компонентов промышленного аэрозоля, воздействующих на бронхолегочную систему работников определило необходимость оценки связи частиц наноразмерного диапазона и аэрозоля в целом с фенотипом и эндотипом ХОБЛ.

Таблица 19 – Однофакторный регрессионный анализ: связи условий труда с клеточно-молекулярными факторами и фенотипом ПХОБЛ

Предиктор	Прогнозируемый параметр	B	R	R ²	p
1	2	3	4	5	6
Массовая концентрация наночастиц металлов, мкг/мл	Моноциты CD14+CD16-, %	1,6	0,92	0,85	0,001
	ОФВ1, %	−0,7	0,76	0,58	0,015
	ФОЕ, %	1,6	0,93	0,86	< 0,001
	IL-5, пг/мл	1,3	0,88	0,77	< 0,001
	MMP-9, пг/мл	1,1	0,86	0,74	0,008
Массовая концентрация наночастиц кремния, мкг/мл	Моноциты CD14 ^{Dim} CD16+, %	1,2	0,96	0,92	0,001
	РПНР, нг/мл	2,2	0,96	0,92	< 0,001
	DLco/Va, %	−1,7	0,91	0,83	0,001
	СДЛА, мм рт. ст.	0,12	0,86	0,74	0,005
	sVCAM-1, пг/мл	1,7	0,92	0,85	< 0,001
Стаж работы в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов, лет	Моноциты CD14+CD16-,	1,18	0,96	0,92	0,001
	ОФВ1, %	−1,11	0,88	0,77	0,002
	ФОЕ, %	1,18	0,92	0,85	0,001

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6
Стаж работы в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов, лет	IL-5, пг/мл	1,09	0,94	0,88	0,001
	Моноциты CD14 ^{Dim} CD16+, %	0,97	0,45	0,20	0,157
	РПНР, нг/мл	1,00	0,25	0,06	0,431
	sVCAM-1, пг/мл	0,08	0,42	0,18	0,232
	DLco/Va, %	-0,48	0,92	0,85	0,001
	ОЕЛ, %	0,55	0,90	0,81	0,001
	ООЛ/ОЕЛ, %	0,58	0,93	0,86	0,001
	Raw выдоха	0,04	0,89	0,79	0,002
	СДЛА, мм рт. ст.	1,09	0,91	0,83	0,001
	ЛСС, ед. Вуда	1,11	0,94	0,88	0,001
	Диаметр выносящего тракта правого желудочка, см	0,06	0,92	0,85	0,001
	Площадь правого предсердия, см ²	0, 41	0,92	0,85	0,001
Стаж работы в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами кремния, лет	Моноциты CD14+CD16–	1,12	0,42	0,18	0,215
	ОФВ1, %	-1,09	0,79	0,62	0,005
	ФОЕ, %	1,15	0,88	0,77	0,002
	IL-5, пг/мл	1,02	0,21	0,04	0,546
	Моноциты CD14 ^{Dim} CD16+, %	1,15	0,95	0,90	0,001
	РПНР, нг/мл	1,12	0,91	0,83	0,001
	sVCAM-1, пг/мл	1,11	0,90	0,81	0,001
	DLco/Va, %	-0,35	0,90	0,81	0,001
	ОЕЛ	0,39	0,85	0,72	0,002
	ООЛ/ОЕЛ	0,34	0,87	0,76	0,002
	Raw выдоха, кПА·с/л	0,01	0,88	0,77	0,002

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6
Стаж работы в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами кремния, лет	СДЛА, мм рт. ст.	1,06	0,93	0,86	0,001
	ЛСС, ед. Вуда	1,13	0,94	0,88	0,001
	Диаметр выносящего тракта правого желудочка, см	0,05	0,90	0,81	0,001
	Площадь правого предсердия, см ²	0,35	0,89	0,79	0,001
Среднесменная концентрация кремнийсодержащей пыли, мг/м ³	Моноциты CD14 ^{Dim} CD16+, %	0,04	0,32	0,10	0,392
	sVCAM-1, пг/мл	0,05	0,29	0,08	0,406
	РПНР, нг/мл	0,02	0,25	0,06	0,412
	DLco/Va, %	0,05	0,51	0,26	0,196
	ОФВ1, %	-0,65	0,72	0,52	0,009
	Raw выдоха, кПА·с/л	1,09	0,78	0,61	0,006
	СДЛА, мм рт. ст.	0,004	0,39	0,15	0,194
	ЖЕЛ, %	-0,32	0,69	0,48	0,010
	ООЛ / ОЕЛ, %	-0,20	0,71	0,50	0,009
	IL1-β, пг/мл	1,11	0,72	0,52	0,009
Максимальная разовая концентрация кремнийсодержащей пыли, мг/м ³	Моноциты CD14 ^{Dim} CD16+, %	0,02	0,29	0,08	0,218
	sVCAM-1, пг/мл	0,08	0,27	0,07	0,195
	РПНР, нг/мл	0,01	0,23	0,05	0,207
	DLco/Va, %	-0,02	0,48	0,23	0,113
	ОФВ1, %	-0,84	0,65	0,42	0,010
	Raw выдоха, кПА·с/л	0,02	0,72	0,52	0,009
	СДЛА, мм рт. ст.	0,003	0,31	0,10	0,174
	ЖЕЛ, %	-0,13	0,75	0,56	0,008
	ООЛ / ОЕЛ, %	-0,15	0,78	0,61	0,005

Окончание таблицы 19

1	2	3	4	5	6
Диоксида триоксид, максимальная разовая концентрация, мг/м ³	Моноциты CD14+CD16–, %	0,06	0,42	0,18	0,253
	ОФВ1, %	–0,10	0,82	0,67	0,002
	ФОВ, %	0,001	0,15	0,02	0,479
	IL-5, пг/мл	0,02	0,19	0,04	0,366
	MMP-9, пг/мл	0,04	0,22	0,05	0,271
	DLco/Va, %	–1,14	0,82	0,67	0,002
	Raw выдоха, кПА·с/л	1,17	0,88	0,77	0,001
Марганец, среднесменная концентрация, мг/м ³	Моноциты CD14+CD16–, %	0,05	0,47	0,22	0,221
	ОФВ1, %	–0,11	0,85	0,72	0,002
	ФОВ, %	0,002	0,17	0,03	0,284
	IL-5, пг/мл	0,01	0,16	0,03	0,279
	MMP-9, пг/мл	0,09	0,75	0,56	0,007
	DLco/Va, %	–0,09	0,78	0,61	0,004
	Raw выдоха, кПА·с/л	1,16	0,82	0,67	0,002
	СРБ, мг/мл	1,18	0,91	0,83	0,001
Марганец, максимальная разовая концентрация, мг/м ³	Моноциты CD14+CD16–	0,04	0,44	0,19	0,267
	ОФВ1, %	–0,14	0,89	0,79	0,001
	ФОВ, %	0,001	0,15	0,02	0,314
	IL-5, пг/мл	0,02	0,20	0,04	0,286
	DLco/Va, %	–0,10	0,81	0,66	0,002
	Raw выдоха, кПА·с/л	1,15	0,87	0,76	0,001
Примечание – для коррекции вмешивающихся факторов в модели включены одновременно с массовыми концентрациями наночастиц металлов среднесменные и максимальные разовые концентрации марганца, максимальные разовые концентрации диоксида триоксида; одновременно с массовой концентрацией наночастиц кремния – максимальные разовые и среднесменные концентрации кремнийсодержащей пыли; одновременно со стандартными параметрами промышленных аэрозолей – массовые концентрации соответствующих наночастиц, индекс пачка-лет.					

Оценка линейной связи массовых концентраций наночастиц с функциональными и клеточно-молекулярными характеристиками ПХОБЛ показала их значимое влияние на фенотип и биомеханизмы. При этом наблюдали влияние различных по химическому составу наночастиц на различные характеристики заболевания.

Так, массовая концентрация наночастиц металлов (суммарная) была связана с долей классических моноцитов CD14+CD16⁻, значениями ОФВ1, ФОЕ, интерлейкина-5 и MMP-9. Исходя из известных данных о функции исследованных регуляторных молекул, можно предположить, что наночастицы металлов значимо влияют на тяжесть эмфиземы (связь с MMP-9 и ФОЕ), способствуют формированию эозинофильного клеточного типа воспаления (связь с IL-5).

Массовая концентрация наночастиц кремния была связана с долей неклассических моноцитов CD14DimCD16⁺, сывороточными уровнями PIIINP и sVCAM-1, значениями DLco/Va и СДЛА. То есть прослеживается влияние данных частиц на фиброобразование, возможно интерстициальный фиброз (связь с PIIINP и DLco/Va, но не с ОФВ1), а также на сосудистый компонент ПХОБЛ.

Характеристики, связанные с массовыми концентрациями наночастиц, были связаны и со стажем работы. Вероятно, продолжительность воздействия наночастиц влияет на выраженность эффекта. Дополнительно стаж работы был связан с DLco/Va, ОЕЛ, ООЛ / ОЕЛ, Raw выдоха, СДЛА, ЛСС, диаметром выносящего тракта правого желудочка, площадью правого предсердия, что можно объяснить и влиянием наночастиц, и эффектами других размерных фракций аэрозоля.

Из компонентов промышленных аэрозолей, измеренных без учета размерных фракций, значимые взаимосвязи выявлены для среднесменных и максимальных разовых концентраций кремнийсодержащей пыли, концентраций дижелеза триоксида и марганца. При этом не выявлено связей общих концентраций кремнийсодержащей пыли с долей неклассических моноцитов CD14DimCD16⁺, сывороточными уровнями PIIINP и sVCAM-1, значениями DLco/Va, и СДЛА; концентраций дижелеза триоксида и марганца – с долей

классических моноцитов CD14+CD16–, значениями ОФВ1, ФОЕ, интерлейкина-5. Концентрации марганца в воздухе рабочей зоны, как и наночастиц металлов, влияли на уровень MMP-9 крови и на значения ОФВ1. Результат можно интерпретировать и как однонаправленное влияние нано- и крупных частиц, и как отсутствие значимости размера частиц.

Диоксида триоксид был связан с такими параметрами, как DLco/Va, Raw выдоха; марганец – с DLco/Va, Raw выдоха и концентрациями СРБ крови.

Концентрации кремнийсодержащей пыли без учета размерных фракций была дополнительно связаны с ОФВ1, Raw выдоха, ЖЕЛ, ООЛ/ОЕЛ, IL1-β.

При значениях доли CD14+CD16– моноцитов крови 90,1–97,4 % (соответствует межквартильному интервалу исследуемой когорты) и интерлейкина-5 2,1–3,1 пг/мл (соответствует $\pm$ SD исследуемой когорты), ПХОБЛ сформировалась в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами, преимущественно металлов, с чувствительностью 88,9 % и специфичностью 81,7 %, $p = 0,001$.

При значении доли моноцитов крови CD14DimCD16+ 16,1–22,8 % (соответствует межквартильному интервалу исследуемой когорты), концентрации РИИПР 83,8–102,6 нг/мл и sVCAM 39,9–56,9 пг/мл (соответствует $\pm$ SD исследуемой когорты) ПХОБЛ сформировалась в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами, преимущественно кремния, с чувствительностью 91,2 % и специфичностью 79,2 %, $p = 0,001$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Профессиональная ХОБЛ – тяжелое заболевание, вызванное воздействием промышленных аэрозолей (повреждающих частиц и газов) [46, 71]. Для развития ПХОБЛ наиболее опасны частицы размером менее 2,5 мкм, легко проникающие в дистальные отделы бронхиального дерева и паренхиму легких [11]. Многие промышленные аэрозоли содержат частицы размером менее 0,1 мкм – наночастицы. По физическим, химическим, биологическим свойствам наночастицы значительно отличаются от более крупных [7, 54, 80, 108], что определяет необходимость исследования их участия в развитии профессиональной бронхолегочной патологии, в частности – ПХОБЛ. В доступной литературе данные о роли наночастиц в развитии ПХОБЛ ограничены. Известны результаты пилотных клинических исследований, показавшие, что наночастицы могут быть причиной бронхообструктивных заболеваний легких [19, 59]. Так, наблюдение группы работающих в условиях контакта с нанокompозитными материалами показали, что в завершении рабочей смены снижается ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, в конденсате выдыхаемого воздуха увеличивается концентрация медиаторов воспаления – фактора некроза опухолей альфа, лейкотриенов В₄, D₄, Е₄ [59]. По результатам экспериментальных исследований известна способность наночастиц модифицировать аллергическое воспаление и увеличивать тяжесть течения бронхиальной астмы [131]. Также наночастицы вызывают воспаление, оксидативный стресс, индуцируют фиброобразование [54, 55, 93, 112], что определяет их возможную этиологическую роль для ПХОБЛ.

Известно об этиологически обусловленной гетерогенности ПХОБЛ. Различные компоненты промышленных аэрозолей влияют на особенности воспаления, что определяет отличия проявлений болезни на клиническом уровне [22]. В доступной литературе не удалось обнаружить данных о влиянии на фенотип ПХОБЛ наноразмерной фракции промышленных аэрозолей.

С целью выявить клинико-функциональные и клеточно-молекулярные особенности фенотипа профессиональной хронической обструктивной болезни легких, связанные с воздействием ненамеренных наночастиц промышленных аэрозолей, проведено одноцентровое клинико-гигиеническое исследование.

Проведен анализ результатов исследования воздуха рабочей зоны на наличие промышленных аэрозолей, распределение частиц аэрозоля по размерам и элементный химический состав частиц различного размера, выполненного в рамках проекта по гранту РФФИ № 19-74-30011 А. И. Сапрыкиным, А. Р. Цыганковой (ФГБУН Институт неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН); выявлено наличие в составе аэрозолей частиц наноразмерного диапазона; установлены различия концентраций и химического состава наночастиц на участках в зависимости от производственных процессов.

В клиническое исследование включены больные ПХОБЛ (критерии GOLD 2011–2023), работавшие в условиях воздействия аэрозолей, содержащих ненамеренные наночастицы ($n = 70$). В зависимости от преобладающего химического состава наночастиц воздуха рабочей зоны выделены группы больных, подвергавшихся воздействию аэрозолей с наночастицами металлов ($n = 36$) и кремния ($n = 34$). Группа сравнения – ХОБЛ вследствие курения табака ($n = 70$), группа контроля – условно здоровые лица ($n = 70$). Группы были сопоставимы по демографическим показателям, группы ХОБЛ – по длительности заболевания.

По результатам исследования определены особенности клинических проявлений, функции легких, гемодинамики системы легочной артерии у больных ПХОБЛ, связанные с воздействием аэрозолей, содержащих наночастицы металлов или кремния.

Одышку при физической нагрузке испытывали большинство больных, симптом встречался одинаково часто во всех стратах. Тяжесть одышки, оцененная по mMRC, была наибольшей в группе ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов ($2,35 \pm 0,120$) балла, наименьшей – в группе ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния ($1,64 \pm 0,118$) балла.

Продуктивный кашель наблюдали преимущественно у больных ХОБЛ табакокурения – у 55 (78,6 %) человек. В группе ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния преобладал регулярный сухой кашель, выявленный у 21 (61,7 %) больного, частота случаев с пароксизмальным сухим кашлем была больше в группе от воздействия наночастиц металлов – 27 (75,0 %). При оценке уровня кашля по ВАШ выраженность этого симптома оказалась наименьшей в группе ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов ($5,5 \pm 1,14$) см), наибольшей – в группе ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния ($8,4 \pm 1,06$) см).

В группе ХОБЛ при воздействии производственного аэрозоля с наночастицами металлов значения САТ составили ($13,8 \pm 0,98$) балла, что достоверно больше, чем у больных ХОБЛ при воздействии наночастиц кремния ($12,9 \pm 0,70$) балла и в группе ХОБЛ табакокурения ($12,6 \pm 0,72$) балла.

Анкетирование с использованием вопросника SGRQ показало низкий уровень качества жизни у всех больных. Общая оценка SGRQ была наибольшей (самый низкий уровень качества жизни) у больных ХОБЛ от воздействия аэрозоля с наночастицами металлов – ($70,8 \pm 5,68$) балла, что на 12,1 балла больше, чем у больных ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния, и на 20,2 балла больше, чем у больных ХОБЛ табакокурения.

Тяжесть бронхообструкции была максимальной в группе воздействия наночастиц металлов – Raw 0,66 кПа с/л, ОФВ1 38 %, минимальной в группе воздействия наночастиц кремния – Raw 0,51 (0,50; 0,54) кПа с/л, ОФВ1 57 % (55 %; 61 %). Кроме того, ПХОБЛ, связанная с наночастицами металлов, отличалась максимальными значениями коэффициента бронходилатации – 9 % (9 %; 10 %). При воздействии аэрозолей с преобладанием наночастиц кремния, наоборот, формировалась ХОБЛ с наименьшей обратимостью обструкции.

Легочные объемы были увеличены в большей степени у работавших в условиях воздействия ненамеренных наночастиц металлов (ФОЕ 192 %, ООЛ 187 %), в меньшей – у работавших в условиях воздействия наночастиц кремния (ФОЕ 160 %, ООЛ 164 %).

Диффузионная способность легких по монооксиду углерода, измеренная методом одиночного вдоха (DL_{CO}/V_a) была минимальной при ПХОБЛ в условиях наночастиц металлов, медиана значений составила 36 % (31 %; 38 %). Диффузионная способность легких при ПХОБЛ от аэрозолей с наночастицами кремния была выше – значения DL_{CO}/V_a составили 47% (41%; 55%), но при этом значительно меньше по сравнению с ХОБЛ у курильщиков табака.

Таким образом, клинко-функциональными особенностями ХОБЛ при воздействии аэрозолей с наночастицами металлов являются: наибольшая тяжесть одышки по mMRC ($2,35 \pm 0,120$) балла, сухой кашель с пароксизмами – в 75,0 % случаев, низкий уровень качества жизни ($70,8 \pm 5,68$) балла, вентиляционная функция легких с наибольшей тяжестью бронхообструкции (R_{aw} 0,66кПа с/л, ОФВ1 38 %) и статической легочной гиперинфляции (ФОЕ 192 %, ООЛ 187 %), максимальная легочная гипертензия (37 мм рт. ст.), наименьшие значения DL_{CO}/V_a (36 %).

При контакте с производственными аэрозолями, содержащими наночастицы кремния, ХОБЛ характеризуется наименьшей тяжестью одышки по mMRC ($1,64 \pm 0,118$) балла, наличием выраженного сухого кашля в 61,7 % случаев, значительным снижением DL_{CO}/V_a (47 %) при наименьшей тяжести бронхообструкции (R_{aw} 0,51 кПа с/л, ОФВ1 57 %) и легочной гиперинфляции.

Соответственно, при ПХОБЛ от воздействия наночастиц металлов определены меньшие значения PaO_2 – 78,4 (67,3; 84,4) мм рт. ст. У больных ПХОБЛ от аэрозолей с наночастицами кремния парциальное напряжение кислорода артериальной крови было больше, чем в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов, но меньше, чем в группе сравнения. Таким образом, ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами отличается тяжестью гипоксемии. ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния имеет большую тяжесть гипоксемии в сравнении с ХОБЛ у курильщиков табака, несмотря на меньшие значения бронхообструкции, что еще раз указывает на значимость интерстициального компонента при профессиональном заболевании. Тяжесть гипоксемии при развитии ПХОБЛ с участием наночастиц металлов,

вероятно, связана как минимум с бронхообструкцией, эмфиземой, а также с легочным фиброзом и легочной гипертензией.

Выявлены отличия ПХОБЛ по параметрам, характеризующим структурное и функциональное состояние малого круга кровообращения и правых отделов сердца. В условиях воздействия наночастиц металлов формировались максимальные значения давления в легочной артерии и ЛСС (37 (30; 38) мм рт ст.), диаметра выносящего тракта правого желудочка, давления заклинивания легочной артерии, площади правого предсердия, толщины передней стенки правого желудочка, времени изоволюметрического расслабления правого желудочка, TAPSE. Данные показывают формирование выраженной легочной гипертензии и значимого структурного ремоделирования правых отделов сердца с нарушением функции у данной группы больных.

Значения СДЛА и ЛСС, давления заклинивания легочной артерии в группе ПХОБЛ от аэрозолей с наночастицами кремния также достоверно превышали результаты группы контроля. При этом структурные и функциональные нарушения были выражены меньше.

Особенности структурного ремоделирования бронхолегочной системы определены по результатам цифровой обзорной рентгенографии легких. При ХОБЛ в условиях воздействия ненамеренных наночастиц металлов у большинства больных преобладали признаки эмфиземы, при этом у 55,6 % обследуемых выявлено сочетание эмфиземы и легочного фиброза. Результаты согласуются с выявленными особенностями нарушений вентиляционной функции легких и тяжестью гипоксемии у этих больных. В группе ХОБЛ от воздействия аэрозоля с наночастицами кремния у 25 (73,5 %) больных выявили сочетание эмфиземы и легочного фиброза при меньшей степени деформации легочного рисунка.

Методом линейной регрессии установлены взаимосвязи массовой концентрации наночастиц в воздухе рабочей зоны и фенотипом ПХОБЛ, что отражает влияние наночастиц как этиологического фактора на развитие заболевания. Концентрация наночастиц металлов была связана со значениями

ОФВ1 и ФОЕ, наночастиц кремния – со значениями DLco/Va и СДЛА. Следует отметить, что взаимосвязи выявлены с ключевыми параметрами, дифференцировавшими соответствующие фенотипы.

Исследованы маркеры клеточного воспаления и фиброза (интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-5 (IL-5), С-реактивный белок (СРБ), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1), N-терминальный пропептид проколлагена 3-го типа (PIINP), матриксная металлопротеиназа-1 (MMP-1), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), растворимая сосудистая молекула адгезии-1 (sVCAM-1)) методом твердофазного ИФА; распределение субпопуляций моноцитов крови – методом проточной цитометрии. По результатам цитологического исследования мокроты определен тип клеточного воспаления.

Клеточно-молекулярный состав мокроты при ПХОБЛ от воздействия наночастиц металлов характеризовался эозинофильным типом воспаления (47,2 %); крови – наибольшим уровнем «классических» моноцитов (95,4 %), высокой экспрессией моноцитами крови CCR5 (21,56 %), повышенными концентрациями PIINP ($158,4 \pm 16,2$) нг/мл, IL-5 ($2,6 \pm 0,48$) пг/мл и MMP-9 ($342,4 \pm 32,36$) пг/мл).

К клеточно-молекулярным особенностям ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния относятся: пауцигранулоцитарный тип воспаления – 44,1 %, наибольшая доля «неклассических» CD14DimCD16+ моноцитов крови – 21,1 %, значительный уровень экспрессии моноцитами CCR2 – 11,10 %, повышенные концентрации в сыворотке крови PIINP – ($93,2 \pm 9,44$) нг/мл, FGF-2 – ($16,9 \pm 3,42$) пг/мл и sVCAM-1 – ($48,4 \pm 8,46$) пг/мл.

Выявлены регрессионные взаимосвязи массовой концентрации наночастиц с субпопуляциями моноцитов и молекулярным паттерном сыворотки.

Так, массовая концентрация наночастиц металлов (суммарная) была связана с долей классических моноцитов CD14+CD16–, концентрациями интерлейкина-5 и MMP-9.

Массовая концентрация наночастиц кремния была связана с долей неклассических моноцитов CD14DimCD16+, сывороточными уровнями PИИПР и sVCAM-1.

Таким образом, клеточные и молекулярные факторы, связанные с массовой концентрацией наночастиц и не ассоциированные с общей концентрацией промышленного аэрозоля, следующие. При воздействии наночастиц металлов – «классические» моноциты и сывороточные концентрации интерлейкина-5, наночастиц кремния – «неклассические» моноциты, сывороточные концентрации PИИПР и sVCAM.

Можно предполагать высокую активность персистирующего воспаления с исходом в фиброз при воздействии наночастиц металлов и преобладание фиброобразования при меньшей воспалительной активности при воздействии аэрозолей с наночастицами кремния.

Моноциты – предшественники макрофагов. Кроме того, циркулирующие в крови моноциты являются функционально активными клетками иммунной системы. Выделяют три основные субпопуляции циркулирующих моноцитов крови, отличающиеся функцией и потенциалом дифференцировки в M1 или M2 макрофаги. «Классические» CD14+CD16– клетки являются клетками воспаления и дифференцируются в провоспалительные M1 макрофаги. «Промежуточные» CD14+CD16+ и «неклассические» CD14DimCD16+ клетки участвуют в репарации и фиброобразовании и имеют высокий потенциал дифференцировки в профиброзный M2 тип макрофагов, особенно в условиях патологии [74].

Ранее проведенными исследованиями общей популяции ХОБЛ, установлено увеличение доли «неклассических» моноцитов, особенно при тяжелой степени бронхообструкции [33]. Распределение субпопуляций моноцитов в группе сравнения в целом соответствовало литературным данным. В текущем исследовании получены дополнительные данные о распределении субпопуляций моноцитов у больных профессиональной ХОБЛ, взаимосвязь с наночастицами различного химического состава.

Известно о повышении экспрессии CCR5 (но не CCR2) различными воспалительными клетками, в том числе моноцитами. Повышение экспрессии CCR5, IL-13R α 1 связывают с дальнейшей дифференцировкой моноцитов в M2 макрофаги, участвующие в фиброобразовании [67].

Полученные в данном исследовании результаты распределения субпопуляций моноцитов у больных ПХОБЛ в зависимости от состава промышленных аэрозолей и у больных ХОБЛ, курильщиков табака, позволяют предположить, что изменение субпопуляций моноцитов является одним из вероятных механизмов участия наночастиц в развитии ПХОБЛ.

Интерлейкин-5 – цитокин, обеспечивающий рекрутинг эозинофилов из костного мозга, хемотаксис в дыхательные пути, активацию и выживание. Эозинофилы – эффекторные клетки Т-2 ассоциированного воспаления, где основными регуляторами являются Т-хелперы 2 типа и врожденные лимфоидные клетки 2 типа [134]. Воспаление с эозинофилией – отдельный фенотип ХОБЛ, отличающийся прежде всего чувствительностью к лечению глюкокортикоидами [102, 134]. Ранее связь промышленных аэрозолей и эозинофильного типа воспаления была показана для ПХОБЛ от воздействия токсичных газов [21].

В текущем исследовании данные о максимальных концентрациях интерлейкина-5 в группе ПХОБЛ, развившейся при воздействии аэрозолей с наночастицами металлов, а также выявленные регрессионные взаимосвязи согласуются с результатами цитологического исследования мокроты, выявившем в этой группе больных наибольшую долю воспаления с эозинофилией. В перспективе целесообразно планировать исследование факта развития ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов как маркера эффективности и показания для назначения ингаляционных глюкокортикоидов [134] и моноклональных антител к интерлейкину-5 [134, 139].

N-терминальный пептид проколлагена III типа – белок, продуцируемый легочными фибробластами в процессе синтеза коллагена. Уровень PIIINP сыворотки отражает активность образования коллагена в организме, его повышенный уровень служит маркером избыточного образования

интерстициальной (фиброзной) ткани. Известно, что концентрации PIIINP крови увеличены при системной склеродермии (коррелируют с кожным счетом) [51], циррозе печени [111], фиброзе миокарда и сердечной недостаточности [10, 89]. Ряд исследований выявил связь PIIINP крови и легочного фиброза. Так, в когорте исследования MESA сывороточные концентрации PIIINP были связаны с процентом легочной ткани повышенной плотности (% НАА), являющимся признаком интерстициального поражения легких при компьютерной томографии. Увеличение концентрации PIIINP на 1 стандартное отклонение было ассоциировано с повышением НАА на 1,3 % [53]. Данный маркер коррелирует с активностью легочного фиброза при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), является маркером неблагоприятного прогноза ОРДС [135]. Пилотное исследование показало возможные ассоциации PIIINP с неблагоприятным исходом у больных с критической тяжестью ОРДС на экстракорпоральной мембранной оксигенации [135]. Биомаркеры коллагенообразования рассматриваются как признак легочной артериальной гипертензии, а также ассоциированы с функциональным классом легочной артериальной гипертензии [113].

В данном исследовании показано, что уровень PIIINP значимо увеличен при ПХОБЛ в сравнении с ХОБЛ у курильщиков табака, и связан с концентрацией наночастиц кремния в воздухе рабочей зоны. Прослеживается возможное влияние данных частиц на фиброобразование, возможно интерстициальный фиброз (связь с PIIINP и DLco/Va, но не с ОФВ1), а также на сосудистый компонент ПХОБЛ.

Растворимая сосудистая молекула адгезии-1 – циркулирующий вариант сосудистой молекулы адгезии-1, образующийся в результате протеолитического процессинга трансмембранной молекулы. Белок эндотелиальной мембраны участвует в рекрутинге лейкоцитов из сосудистого русла в ткань при воспалении. Соответственно, уровень sVCAM-1 в крови повышается при активном вовлечении эндотелия в воспаление, при повреждении эндотелия [138]. Хорошо известны ассоциации sVCAM-1 с атеросклероз-ассоциированными сердечно-сосудистыми событиями [81, 82], сердечной недостаточностью [92], артериальной гипертензией

[49], нарушением ритма сердца [105]. Участие sVCAM в воспалении отражается повышенным ее уровнем при аутоиммунных заболеваниях [130]. При бронхолегочной патологии данный белок изучен мало. Возможна ассоциация sVCAM с интерстициальным поражением легких: концентрации в жидкости бронхоальвеолярного лаважа увеличены при ОРДС [116], в крови – при COVID-19 [63], а также ассоциированы с компьютерно-томографическими признаками легочного фиброза [49]. Концентрации sVCAM-1 в сыворотке увеличены у больных муковисцидозом [75]. При ХОБЛ увеличение sVCAM-1 крови наблюдали при обострении [34, 77], при сочетании ХОБЛ и обструктивного апноэ сна [66], при профессиональном заболевании от воздействия токсичных газов, неорганической пыли; в этой же когорте у курильщиков табака в стабильную фазу болезни концентрации sVCAM-1 были одинаковыми с группой здоровых пациентов [21].

В данном исследовании определено, что уровень sVCAM-1 крови увеличен при ПХОБЛ от воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы металлов и кремния, при этом максимальные концентрации наблюдали у работавших в условиях воздействия наночастиц кремния, определены регрессионные взаимосвязи с массовой концентрацией наночастиц кремния. Не было достоверных ассоциаций с концентрациями кремниевой пыли без учета размерных фракций, не было взаимосвязей с наночастицами металлов. Полученный результат может отражать способность наночастиц проникать в кровотоки и повреждать эндотелий [56, 62] или быть проявлением свойств кремния. Известны связи атеросклероз-ассоциированных заболеваний с воздействием кремний-содержащей пыли без учета размерных фракций [28].

По данным литературы, воздействие наночастиц кремния индуцирует секрецию интерлейкинов -1β и -6 мононуклеарами периферической крови больных силикозом [69], интерлейкинов -1β , -2 , -6 , -8 , -18 – фибробластами легких [36], увеличивает активность металлопротеиназы-2 и снижает активность металлопротеиназы-9 [36]. Наночастицы различных металлов при воздействии на клетки организма человека или лабораторных животных индуцируют

воспалительный ответ с выбросом интерлейкинов -1β , -6 , фактора некроза опухолей- α [35, 109, 132], интерлейкина-17 [35], LTB4 и LTE4 [59]. Данные о связи воздействия наночастиц с системными уровнями интерлейкина-5, PIPINP, sVCAM-1, об изменении распределения субпопуляций моноцитов в доступной литературе ограничены.

Полученные в исследовании результаты в целом соответствуют ранее известным данным о патогенезе и фенотипах ПХОБЛ. CCR2 и CCR5 – рецепторы хемокинов на мембранах моноцитов, ответственные за рекрутинг клеток в ткань, где происходит дальнейшая дифференцировка моноцитов в макрофаги [43, 125]. Экспрессия «классическими» моноцитами хемокинового рецептора CCR5 в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов, «неклассическими» CCR2 при воздействии аэрозолей с наночастицами кремния может способствовать персистированию макрофагального воспаления, характерного для ПХОБЛ [21].

Полученные результаты показали влияние ненамеренных наночастиц промышленных аэрозолей на патогенетические и клинко-функциональные особенности ПХОБЛ. В условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов или кремния развивались отдельные фенотипы заболевания, отличающиеся от ХОБЛ у курильщиков табака. Полученные данные показывают значимость для развития ХОБЛ как факта воздействия, концентрации наночастиц, так и химического состава, учитывая также наличие частиц наноразмерного диапазона в табачном дыме [65].

Таким образом, проведенное исследование выявило клинко-функциональные и клеточно-молекулярные особенности ХОБЛ в зависимости от наличия ненамеренных наночастиц различного химического состава в промышленном аэрозоле. Несмотря на большой интерес к проблеме наночастиц как профессиональному фактору риска здоровью, они остаются наименее изученным компонентом промышленных аэрозолей. Полученные в данном исследовании результаты ставят вопрос о необходимости нормирования и гигиенического мониторинга содержания наночастиц в воздухе рабочей зоны. Целесообразно продолжить изучение взаимодействий в системе: частицы наноразмерного диапазона – организм человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного комплексного клинико-гигиенического исследования доказали взаимосвязь производственного этиологического фактора с фенотипом ХОБЛ. Установлены особенности клинического течения, функции легких, параметров гемодинамики малого круга кровообращения ХОБЛ от действия промышленного аэрозоля, содержащего наночастицы и ХОБЛ табакокурения.

Клинико-функциональными и клеточно-молекулярными особенностями ХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов являются: наибольшая тяжесть одышки по mMRC, сухой кашель с пароксизмами, низкий уровень качества жизни, вентиляционная функция легких с наибольшей тяжестью бронхообструкции и статической легочной гиперинфляцией, максимальная легочная гипертензия, наименьшие значения DLco/Va, эозинофильный тип воспаления, наибольший уровень «классических» моноцитов, высокая экспрессия CCR5, повышение в сыворотке крови PIIINP, IL-5, MMP-9.

В условиях воздействия аэрозолей с наночастицами кремния ХОБЛ характеризуется наименьшей тяжестью одышки, выраженным сухим кашлем, значительным снижением DLco/Va при наименьшей тяжести бронхообструкции и легочной гиперинфляции, пауцигранулоцитарным типом воспаления, наибольшей долей «неклассических» моноцитов, значительным уровнем экспрессии CCR2, повышением концентрации в сыворотке крови PIIINP, FGF-2 и sVCAM-1.

Определены достоверные взаимосвязи массовой концентрации наночастиц металлов с долей классических моноцитов CD14+CD16[–] и инерлейкина-5. Массовая концентрация наночастиц кремния была связана с долей неклассических моноцитов CD14DimCD16⁺, сывороточными уровнями PIIINP и sVCAM-1.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-функциональными особенностями хронической обструктивной болезни легких при воздействии аэрозолей с наночастицами металлов являются: наибольшая тяжесть одышки по mMRC – $(2,35 \pm 0,120)$ балла, сухой кашель с пароксизмами – в 75,0 % случаев, низкий уровень качества жизни – $(70,8 \pm 5,68)$ балла, вентиляционная функция легких с наибольшей тяжестью бронхообструкции (Raw 0,66 кПа с/л, ОФВ1 38 %) и статической легочной гиперинфляцией (ФОЕ 192 %, ООЛ 187 %), максимальной легочной гипертензией (37 мм рт. ст), наименьшими значениями DLco/Va – 36 %. При контакте с производственными аэрозолями, содержащими наночастицы кремния, хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется наименьшей тяжестью одышки по mMRC – $(1,64 \pm 0,118)$ балла, наличием выраженного сухого кашля в 61,7 % случаев, значительным снижением DLco/Va (47 %) при наименьшей тяжести бронхообструкции (Raw 0,51 кПа с/л, ОФВ1 56 %) и легочной гиперинфляции.

2. Клеточно-молекулярный состав при профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия наночастиц металлов характеризуется: эозинофильным типом воспаления – 47,2 %, наибольшим уровнем «классических» моноцитов – 95,4 %, высокой экспрессией CCR5 – 21,56 %, повышенными концентрациями в сыворотке крови PIIINP – $(158,4 \pm 16,2)$ нг/мл, IL-5 – $(2,6 \pm 0,48)$ пг/мл и MMP-9 – $(342,4 \pm 32,36)$ пг/мл. К клеточно-молекулярным особенностям хронической обструктивной болезни легких от воздействия наночастиц кремния относятся: пауцигранулоцитарный тип воспаления – 44,1 %, наибольшая доля «неклассических» CD14DimCD16+ моноцитов – 21,1 %, значительный уровень экспрессии CCR2 – 11,10 %, повышенные концентрации в сыворотке крови PIIINP – $(93,2 \pm 9,44)$ нг/мл, FGF-2 – $(16,9 \pm 3,42)$ пг/мл и sVCAM-1 – $(48,4 \pm 8,46)$ пг/мл.

3. Определены межсистемные взаимосвязи массовой концентрации наночастиц металлов и «классических моноцитов» ($B = 1,6$), наночастиц кремния

и «неклассических моноцитов» ($B = 1,2$). Массовая концентрация наночастиц металлов была взаимосвязана с интерлейкином-5 ($B = 1,3$). Массовая концентрация наночастиц кремния была связана с PIIINP ($B = 2,2$) и sVCAM-1 ($B = 1,7$). Диагностическим критерием хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия производственного аэрозоля, содержащего наночастицы металлов, является сочетание повышенного уровня доли «классических моноцитов» и IL-5. В диагностике хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия наночастиц кремния можно использовать преобладание доли «неклассических моноцитов», повышение концентрации в сыворотке крови PIIINP и sVCAM-1.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные о взаимосвязи этиологического фактора с тяжестью вентиляционных нарушений, клеточного воспаления можно использовать для определения терапевтической стратегии. При воздействии производственного аэрозоля с наночастицами металлов хроническая обструктивная болезнь легких отличается тяжелой бронхообструкцией и статической легочной гиперинфляцией, снижением диффузионной способности легких, обратимостью бронхообструкции, легочной гипертензией, воспалением с эозинофилией, что является показанием для назначения ингаляционных глюкокортикоидов. При воздействии производственного аэрозоля, содержащего наночастицы кремния, хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется значительным снижением DL_{CO}/V_A при наименьшей тяжести бронхообструкции и легочной гиперинфляции, пауцигранулоцитарным воспалением, при этом в терапии предпочтительнее использовать комбинированный бронхолитический препарат, содержащий блокатор м-холинорецепторов в сочетании с бета2-адреномиметиком, или ингибитор фосфодиэстеразы 4.

2. Полученные результаты исследования позволят оптимизировать диагностику профессиональной хронической обструктивной болезни легких, которая в настоящее время основана только на анализе профмаршрута, санитарно-гигиенической характеристики рабочего места (наличие этиопатогенетического фактора хронической обструктивной болезни легких в концентрации, превышающей предельно допустимые в соответствии с перечнем вредных и (или) опасных производственных факторов) и стажа работы в условиях воздействия промаэрозолей.

В качестве дополнительного критерия профессионального генеза заболевания рекомендовано использовать следующие лабораторные показатели:

- у работающих в условиях контакта с аэрозолями, содержащими наночастицы металлов, – долю CD14+CD16– моноцитов крови (90,1–97,4 %) и концентрацию в крови интерлейкина-5 (2,1–3,1 пг/мл);

- у работающих в условиях контакта с аэрозолями, содержащими наночастицы кремния, – долю моноцитов крови CD14DimCD16+ (16,1 –22,8 %) и концентрацию в крови PIIINP (83,8–102,6 нг/мл) и sVCAM (39,9–56,9 пг/мл).

3. Полученные результаты ставят вопрос о необходимости нормирования и гигиенического мониторинга содержания наночастиц в воздухе рабочей зоны с целью профилактики хронической обструктивной болезни легких.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлТ	аланинаминотрансфераза
АПФД	аэрозоли преимущественно фиброгенного действия
АсТ	аспартатаминотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
АФК	активная формы кислорода
АЭС ИСГ	атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной плазмой
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГН	гигиеническая норма
ДДАХП	длительнодействующий антихолинергический препарат
ДДБА	длительнодействующий $\beta 2$ агонист
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ИГК	ингаляционный глюкокортикостероид
ИФА	иммуноферментный анализ
КВВ	конденсат выдыхаемого воздуха
КОЕ-ГМ	колониобразующая единица гранулоцитарно-макрофагальная
КОЕ-М	колониобразующая единица макрофагов
ЛСС	легочное сосудистое сопротивление
МКАТ	моноклональные антитела
ММП	металлопротеиназа
МОС	минутная объемная скорость
НЧ	наночастица
ОЕЛ	общая емкость легких
ОКВЭД	общероссийский классификатор видов экономической деятельности
ООЛ	остаточный объем легких
ООЛ / ОЕЛ	доля остаточного объема в общей емкости легких

ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ОФВ1	объем форсированного выдоха за первую секунду
ОФВ1 / ФЖЕЛ	отношение объема форсированного выдоха за первую секунду и форсированной жизненной емкости легких
ПВХ	поливинилхлорид
ПДК	предельная допустимая концентрация
ПДУ	предельно допустимый уровень
ПН	пылевая нагрузка
ПХОБЛ	профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких
РНК	рибонуклеиновая кислота
СанПиН	санитарные правила и нормы
СДЛА	среднее давление в легочной артерии
СРБ	С-реактивный белок
СЭМ	сканирующая электронная микроскопия
ФНО	фактор некроза опухоли
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФОЕ	функциональная остаточная емкость легких
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
ASC	apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (адаптерный белок)
ATS	Американское торакальное общество
B (beta)	коэффициент регрессии
BEAS-2B	клеточная культура бронхиального эпителия человека
CAT	оценочный тест хронической обструктивной болезни (Chronic Obstructive Pulmonary Disease ssessment Test)
CD	cluster of differentiation (кластер дифференциации)
CCL2	C-C motif chemokine (сывороточные концентрации хемокин-лиганда 2)
CCL5	C-C motif chemokine (сывороточные концентрации хемокин-

	лиганда 5)
CCR2	рецептор C-C-хемокинов 2
CCR5	рецептор C-C-хемокинов 5
CTGF	connective tissue growth factor (фактор роста соединительной ткани)
CXCR	хемокиновый рецептор семейства CXCR
DAMP	damage-associated molecular pattern (молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением)
DLco/Va	отношение диффузионной способности легких и альвеолярной вентиляции
EGF	Epidermal Growth Factor (эпидермальный фактор роста)
ELISA	enzyme linked immunoadsorbent assay (иммуноферментный анализ)
FGF-2	фактор роста фибробластов-2
FSH	forward scatter (прямое светорассеяние)
GM-CSF	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
GOLD	Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
HAA	High-attenuation areas (зоны с высоким уровнем затухания)
HGF	фактор роста гепатоцитов
HMGB1	high-mobility group protein B1 (белок из группы ядерных негистоновых белков)
HLA-DR	человеческие лейкоцитарные антигены
HSP	heat shock protein (белок теплового шока)
ICAM-1	межклеточная молекула адгезии-1
IFN	интерферон
IL	интерлейкин
iNOS	inducible nitric oxide synthase (индуцируемая NO-синтаза)
IVRT	isovolumic relaxation time (период изовольюмической релаксации)

LC3	light chain 3 (маркер активности аутофагии)
MCP	моноцитарный хемотаксический белок
M-CSF	колониестимулирующий фактор макрофагов
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
MHC	major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)
MIP	макрофагальный белок воспаления
MIP-1 α	макрофагальный белок воспаления 1 α
MIP-1 β	макрофагальный белок воспаления 1 β
MMP-3	матриксная металлопротеиназа-3
MMP-9	матриксная металлопротеиназа-9
mMRC	Modified Medical Research Council
NLRP	инфламмасома
P	различный уровень значимости
PaCO ₂	парциальное напряжения углекислого газа в артериальной крови
PaO ₂	парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
PDGF	platelet-derived growth factor (фактор роста тромбоцитов)
PM	particulate matter (твердая частица)
PRR	pattern recognition receptors (паттерн распознающие рецепторы)
PIIINP	N-терминальный пропептид проколлагена III типа
R	коэффициент корреляции
R ²	коэффициент множественной детерминации
RANTES	Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted – цитокин, регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-лимфоцитами
Raw	бронхиальное сопротивление выдоха
SaO ₂	сатурация кислорода
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SIRT1	Silent Information Regulator (белок сиртуина 1)
SSH	side scatter (боковое светорассеяние)

sVCAM 1	растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана)
TGF	трансформирующий фактор роста
TGF β 1	трансформирующий фактор роста β 1
THP-1	линия моноцитарных клеток человека
TNF	фактор некроза опухолей
TNF-alpha	фактор некроза опухолей альфа
VCAM-1	молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа
VEGF	фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айсанов, З. Р. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия / З. Р. Айсанов, Е. Н. Калманова, О. Ю. Стулова // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 68–76.
2. Анаев, Э. Х. Биологические маркеры при хронической обструктивной болезни легких / Э. Х. Анаев // Практическая пульмонология. – 2018. – № 1. – С. 26–32.
3. Быстрицкая, Е. В. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019) / Е. В. Быстрицкая, Т. Н. Биличенко // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 5. – С. 551–561.
4. Васильева, О. С. Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных / О. С. Васильева, Н. Ю. Кравченко // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 22–26.
5. Величковский, Б. Т. Молекулярные и клеточные механизмы развития заболеваний органов дыхания пылевой этиологии / Б. Т. Величковский // – Москва : Изд-во РГМУ, 1997. – 33 с.
6. Гемопоз и его регуляция на различных стадиях дифференцировки гемопоэтических клеток костного мозга / Н. П. Чеснокова, В. В. Моррисон, Е. В. Понукалина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 711–719.
7. Гигиеническая оценка аэрозоля многослойных углеродных нанотрубок в производственных условиях / Л. М. Фатхутдинова, Т. О. Халиуллин, Р. Р. Залялов [и др.] // Российские нанотехнологии. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 85–90.
8. ГОСТ Р 54597–2011/ISO/TR 27628:2007. Ультрадисперсные аэрозоли, аэрозоли наночастиц и наноструктурированных частиц. Определение

характеристик и оценка воздействия при вдыхании : введ. впервые : дата введения 2012-12-01. – Москва, 2019. – 39 с.

9. ГОСТ Р ИСО 7708–2006. Качество воздуха. Определение гранулометрического состава частиц при санитарно-гигиеническом контроле : введ. впервые : дата введения 2006-11-01. – Москва, 2009. – 11 с.

10. Драпкина, О. М. N-терминальный пропептид проколлагена III типа в качестве возможного сывороточного маркера фиброза миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / О. М. Драпкина, Б. Б. Гегенава // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018 – Т. 17. – № 3. – С. 17–21.

11. Измеров, Н. Ф. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство / Н. Ф. Измеров, А. Г. Чучалин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 293–338.

12. Котова, О. С. Фенотипы профессиональной хронической обструктивной болезни легких (клиника, диагностика, лечение) : специальность 14.02.04 «Медицина труда» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктор медицинских наук / Котова Ольга Сергеевна ; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2018. – 48 с. : ил. – Библиогр. : с. 44–48. – Место защиты: Научн.-иссл. ин-т медицины труда им. ак. Н. Ф. Измерова. – Текст : непосредственный.

13. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации / Сост. С. Н. Авдеев, О. Л. Барабаш, А. Е. Баутин [и др.] – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций : Интернет-портал. – URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159> (дата обращения: 13.05.2022).

14. Мазитова, Н. Н. Профессиональные факторы риска хронической обструктивной болезни легких: результаты когортного исследования / Н. Н. Мазитова // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 537–541.

15. Матвеева, В. Г. Значение субпопуляций моноцитов крови и уровня экспрессии на их поверхности активирующих рецепторов врожденного иммунитета в патогенезе неинфекционного системного воспалительного ответа

: специальность 14.03.03 «Патологическая физиология» : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Матвеева Вера Геннадьевна ; Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. – Кемерово, 2013. – 23 с. : ил. – Библиогр.: с. 21–23. – Место защиты: Новосибирский научн.-исслед. ин-т патологии кровооб. им. ак. Е. Н. Мешалкина. – Текст : непосредственный.

16. Матвеева, В. Г. Проблемы и перспективы изучения субпопуляций моноцитов крови в патогенезе заболеваний, связанных с воспалением / В. Г. Матвеева, Е. В. Григорьев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60, № 4. – С. 154–159.

17. Неклюдова, Г. В. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии / Г. В. Неклюдова, Ж. К. Наumenко // Практическая пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 48–56.

18. Окисленные липопротеины низкой плотности у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии, их связь с дислипидемией, маркерами воспаления и оксидативного стресса / И. А. Умнягина, Л. А. Страхова, Т. В. Блинова [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 4. – С. 456–462.

19. Особенности действия наноразмерных аэрозолей и меры безопасности / Л. А. Луценко, В. Н. Ракитский, А. В. Ильницкая [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 3. – С. 6–11.

20. Особенности динамики субпопуляционного состава моноцитов при активации / В. Г. Матвеева, А. С. Головкин, Е. В. Григорьев [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8 (17), № 4. – С. 1028–1034.

21. Особенности клеточно-молекулярных механизмов профессиональной хронической обструктивной болезни легких / Л. А. Шпагина, О. С. Котова, Л. Е. Сараскина, М. А. Ермакова // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2 (110). – С. 37–45.

22. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких: фенотипические характеристики / Л. А. Шпагина, О. С. Котова, И. С. Шпагин,

О. Н. Герасименко // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 3. – С. 47–53.

23. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии левожелудочковой недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кузубова, А. Ю. Гичкин, Е. А. Суркова, О. Н. Титова // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 41–45.

24. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений микроциркуляции и легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких с различными фенотипами $\alpha 1$ -антитрипсина / О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, В. П. Золотницкая [и др.] // Пульмонология. – 2017. – Т. 27. № 1. – С. 29–36.

25. Савушкина, О. И. Клиническое применение метода бодиплетизмографии / О. И. Савушкина, А. В. Черняк // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 2. – С. 38–41.

26. Тимербулатова, Г. А. Оценка цитотоксичности одностенных углеродных нанотрубок на клеточной культуре макрофагов RAW 264.7 и клетках бронхиального эпителия BEAS-2B / Г. А. Тимербулатова, П. Д. Дунаев, Л. М. Фатхутдинова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 9. – С. 770.

27. Удельный вес численности работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, в организациях. – Текст : электронный // Федеральная служба государственной статистики : Интернет-портал. – URL: https://rosstat.gov.ru/working_conditions (дата обращения: 15.08.2022).

28. Факторы риска ишемической болезни сердца у шахтёров с антракосиликозом / Н. И. Панев, Н. А. Евсеева, С. Н. Филимонов [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – № 3. – С. 161–167.

29. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации / Сост. А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] – Текст : электронный // Российское Респираторное Общество : Интернет-портал. – URL :

https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf (дата обращения : 26.07.2020).

30. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.]. – Текст электронный. // Российское респираторное общество : Интернет-портал. – URL https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf (дата обращения: 15.08.2022).

31. Цитофлуориметрическое изучение мембранных рафтов на субпопуляциях моноцитов человека при атеросклерозе / М. А. Челомбитко, В. С. Шишкина, О. П. Ильинская [и др.] // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2014. – Т. 6 – № 4 (23). – С. 86–94.

32. Чикина, С. Ю. Бронхиальная обструкция: бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких? / С. Ю. Чикина // Астма и аллергия. – 2016. – № 4. – С. 8–12.

33. Activation and polarization of circulating monocytes in severe chronic obstructive pulmonary disease / W. D. Cornwell, V. Kim, X. Fan [et al.] // BMC Pulm Med. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 101. DOI: 10.1186/s12890-018-0664-y.

34. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with decreased CD4+ & CD8+ T cells and increased growth & differentiation factor-15 (GDF-15) in peripheral blood / C. M. Freeman, C. H. Martinez, J. C. Todt [et al.] // Respir Res. – 2015. – Vol. 16 (1). – P. 94. DOI: 10.1186/s12931-015-0251-1.

35. Allergenicity and Bioavailability of Nickel Nanoparticles Compared to Nickel Microparticles in Mice / D. Tsuchida, Y. Matsuki, J. Tsuchida [et al.] // Materials (Basel). – 2023. – Vol. 16 (5). – P. 1834. DOI: 10.3390/ma16051834.

36. Amorphous Silica Nanoparticles Obtained by Laser Ablation Induce Inflammatory Response in Human Lung Fibroblasts / S. N. Voicu, M. Balas, M. S. Stan [et al.] // Materials (Basel). – 2019. – Vol. 12 (7). – P. 1026. DOI: 10.3390/ma12071026.

37. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection / I. Retamales, W. M. Elliott, B. Meshi [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 164 (3). – P. 469–73. DOI: 10.1164/ajrccm.164.3.2007149.

38. Approaches to Safe Nanotechnology. Managing the Health and Safety Concerns Associated with Engineered Nanomaterials / Department of health and Human services. Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health. – DHHS (NIOSH) Publication, 2009. – P. 70.

39. Aschner, Y. Transforming growth factor- β : master regulator of the respiratory system in health and disease / Y. Aschner, G. P. Downey // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2016. – Vol. 54 (5). – P. 647–655. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0391TR.

40. Barnes, P. J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // J Allergy Clin Immunol. – 2016. – Vol. 138 (1). – P. 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.

41. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis / I. D. Pavord, S. Lettis, A. Anzueto, M. Barnes // Lancet Respir Med. – 2016. – Vol. 4 (9). – P. 731–741. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30148-5.

42. Brightling, C. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine / C. Brightling, N. Greening // Eur Respir J. – 2019. – Vol. 54 (2). – P. 1900651. DOI: 10.1183/13993003.00651-2019.

43. CCR5 signaling promotes lipopolysaccharide-induced macrophage recruitment and alveolar developmental arrest / Z. Chen, X. Xie, N. Jiang [et al.] // Cell Death Dis. – 2021. – Vol. 12 (2). – P. 184. DOI: 10.1038/s41419-021-03464-7.

44. CD14 + CD16+ monocytes in coronary artery disease and their relationship to serum TNF-alpha levels / A. Schlitt, G. H. Heine, S. Blankenberg [et al.] // Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 92 (2). – P. 419–424. DOI: 10.1160/TH04-02-0095.

45. Characterization and quantification of innate lymphoid cell subsets in

human lung [Electronic resource] / K. C. de Grove, S. Provoost, F. M. Verhamme [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0145961. – Text : electronic // PLoS One. – 2016. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727464> (date of the application: 15.09.2022).

46. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2017. World Health Organization : [website]/ – URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (date of the application: 07.05.2020). – Text : electronic.

47. Chronic obstructive pulmonary disease / S. A. Christenson, B. M. Smith, M. Bafadhel, N. Putcha // Lancet. – 2022. – Vol. 399 (10342) – P. 2227–2242. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6.

48. Cigarette smoke promotes dendritic cell accumulation in COPD; a lung tissue research consortium study / R. Vassallo, P. R. Walters, J. Lamont [et al.] // Respir. Res. – 2010. – Vol. 11. – P. 45. DOI: 10.1186/1465-9921-11-45.

49. Circulating adhesion molecules and subclinical interstitial lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / C. F. McGroder, C. P. Aaron, S. J. Bielinski [et al.] // Eur Respir J. – 2019 – Vol. 54 (3). – P. 1900295. DOI: 10.1183/13993003.00295-2019.

50. Circulating collagen biomarkers as indicators of disease severity in pulmonary arterial hypertension / Z. Safdar, E. Tamez, W. Chan [et al.] // JACC Heart Fail. – 2014. – Vol. 2 (4) – P. 412–421. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.03.013.

51. Circulating Collagen Metabolites and the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Score as Fibrosis Markers in Systemic Sclerosis / C. Chen, L. Wang, J. Wu [et al.] // Front Pharmacol. – 2022. – Vol. 13 – P. 805708. DOI: 10.3389/fphar.2022.805708.

52. Co-expression of Hsp70 Protein and Autophagy Marker Protein LC3 in A549 Cells and THP1 Cells Exposed to Nanoparticles of Air Pollution / A. Lukaszewicz, A. Niechoda, M. Zarzecki [et al.] // Adv Exp Med Biol. – 2020. – Vol. 1271. – P. 61–68. DOI: 10.1007/5584_2019_474.

53. Collagen biomarkers and subclinical interstitial lung disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / P. Madahar, D. A. Duprez, A. J. Podolanczuk [et

al.] // *Respir Med.* – 2018. – Vol. 140. – P. 108–114. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.06.001.

54. Comparative analysis of lung and blood transcriptomes in mice exposed to multi-walled carbon nanotubes / T. O. Khaliullin, N. Yanamala, M. S. Newman [et al.] // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2020. – Vol. 390. – P. 114898. DOI: 10.1016/j.taap.2020.114898.

55. Comparative mouse lung injury by nickel nanoparticles with differential surface modification / Y. Mo, M. Jiang, Y. Zhang [et al.] // *J Nanobiotechnology.* – 2019. – Vol. 17 (1). – P. 2. DOI: 10.1186/s12951-018-0436-0.

56. Copper Oxide Nanoparticles Induce Oxidative DNA Damage and Cell Death via Copper Ion-Mediated P38 MAPK Activation in Vascular Endothelial / H. He, Z. Zou, B. Wang B [et al.] // *Int J Nanomedicine.* – 2020. – Vol. 15 – P. 3291–3302. DOI: 10.2147/IJN.S241157.

57. Cytokine inhibition in the treatment of COPD / G. Caramori, I. M. Adcock, A. Di Stefano, K. F. Chung // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2014. – Vol. 28 (9). – P. 397–412. DOI: 10.2147/COPD.S42544.

58. Davey, H. Flow cytometry for clinical microbiology / H. Davey // *CLI.* – 2004. – Vol. 2/3. – P. 12–15.

59. Deep Airway Inflammation and Respiratory Disorders in Nanocomposite Workers / D. Pelclova, V. Zdimal, M. Komarc [et al.] // *Nanomaterials (Basel).* – 2018. – Vol. 8 (9). – P. 731. DOI: 10.3390/nano8090731.

60. Development and first validation of the COPD assessment test / P. W. Jones, G. Harding, P Berry [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34 (3). – P. 648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.

61. Diagnostic Value of PICP and PIIINP in Myocardial Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis / T. Zhang, Q. Xue, R. Zhu, Y. Jang // *Clin Cardiol.* – 2022. – Vol. 5. DOI: 10.1002/clc.23901.

62. Differences in the Cell Type-Specific Toxicity of Diamond Nanoparticles to Endothelial Cells Depending on the Exposure of the Cells to Nanoparticles / M. Wierzbicki, K. Zawadzka, B. Wójcik [et al.] // *Int J Nanomedicine.* –2023. –

Vol. 18 – P. 2821–2838. DOI: 10.2147/IJN.S411424.

63. Distinctive Biomarker Features in the Endotheliopathy of COVID-19 and Septic Syndromes / S. Fernández, A. B. Moreno-Castaño, M. Palomo [et al.] // Shock.–2022. – Vol. 57 (1). – P. 95–105. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001823.

64. Distributions and trends of the global burden of COPD attributable to risk factors by SDI, age, and sex from 1990 to 2019: a systematic analysis of GBD 2019 data / J. Zou, T. Sun, X. Song [et al.] // Respir Res. – 2022. – Vol. 23 (1). – P. 90. DOI: 10.1186/s12931-022-02011-y.

65. Effects of inhalation frequency on inhalation/exposure dose of hazardous nanoparticles and toxic gases during cigarette smoking / B. Deng, Y. Wang, V. Huang [et al.] // Ecotoxicol Environ Saf. – 2022. – Vol. 240. – P. 113709. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.113709.

66. Endothelial function and T-lymphocyte subsets in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea / J. Wang, X. Li, W. J. Hou [et al.] // Chin Med J (Engl). – 2019. – Vol. 132 (14). – P. 1654–1659. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000312.

67. Enhanced monocyte migration to CXCR3 and CCR5 chemokines in COPD / C. Costa, S. L. Traves, S. J. Tudhope [et al.] // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47 (4). – P. 1093–1102. DOI: 10.1183/13993003.01642-2015.

68. Exposure to Nickel Oxide Nanoparticles Induces Acute and Chronic Inflammatory Responses in Rat Lungs and Perturbs the Lung Microbiome / M. J. Jeong, S. Jeon, H. S. Yu [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – Vol. 19 (1). – P. 522. DOI: 10.3390/ijerph19010522.

69. Ganesan, N. Differential immunological effects of silica nanoparticles on peripheral blood mononuclear cells of silicosis patients and controls / N. Ganesan, S. Ronsmans, P. Hoet // Front Immunol. – 2022 – Vol. 13. – P. 1025028. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1025028.

70. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 Report. – Text : electronic / Global Initiative on Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Internet portal. – URL.: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (date of

the application: 04.08.2023).

71. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2021 report. – Text : electronic / Global Initiative on Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Internet portal. – URL.: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (date of the application:13.07.2021).

72. Halder, P. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype / P. Halder, I. D. Pavord // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – Vol. 119 (5). – P.1043–52. DOI:10.1016/j.jaci.2007.02.042.

73. Hoenderdos, K. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease / K. Hoenderdos, A. Condiffe // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2013. – Vol. 48 (5). – P. 531–539. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0492TR.

74. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases / T. S. Kapellos, L. Bonaguro, I. Gemünd [et al.] // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2035. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02035.

75. Increased Soluble VCAM-1 and Normal P-Selectin in Cystic Fibrosis: a Cross-Sectional Study / J. K. Nowak, I. Wojsyk-Banaszak, E. Mądry [et al.] // Lung. – Vol. 195 (4). – P. 445–453. DOI: 10.1007/s00408-017-0029-y.

76. Induction of a senescent like phenotype and loss of gap junctional intercellular communication by carbon nanoparticle exposure of lung epithelial cells / T. Spannbrucker, N. Ale-Agha, C. Goy [et al.] // Exp Gerontol. – 2019. – Vol. 117 (3). – P. 106–112. DOI: 10.1016/j.exger.2018.11.017.

77. Inference of Cellular Immune Environments in Sputum and Peripheral Blood Associated with Acute Exacerbations of COPD / K. Norman, C. M. Freeman, N. S. Bidthanapally [et al.] // Cell Mol Bioeng. – 2019. – Vol. 12 (2). – P. 165–177. DOI: 10.1007/s12195-019-00567-2.

78. Inflammatory and immunological profiles in patients with COPD : relationship with FEV 1 reversibility / C. F. Queiroz, A. C. Lemos, M. L. Bastos [et al.] // J. Bras. Pneumol. – 2016. – Vol. 42. – № 4. – P. 241–247. DOI: 10.1590/S1806-37562015000000122.

79. Institute for Health Metrics and Evaluation : GBD Compare : [website] – URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare> (date of the application: 21.06.2020). – Text: electronic.

80. Integrated Analysis of Dysregulated ncRNA and mRNA Expression Profiles in Humans Exposed to Carbon Nanotubes / A. A. Shvedova, N. Yanamala, E. R. Kisin [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (3). – P. 628. DOI: 10.1371/journal.pone.0150628.

81. Kinetics and prognostic value of soluble VCAM-1 in ST-segment elevation myocardial infarction patients / A. Hayek, A. Paccalet, L. Mechtouff [et al.] // Immun Inflamm Dis. – 2021. – Vol. 9 (2). – P. 493–501. DOI: 10.1002/iid3.409.

82. Levels of soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes mellitus patients with macrovascular complications / G. A. Hegazy, Z. Awan, E. Hashem [et al.] // J Int Med Res. – 2020. – Vol. 48 (4). DOI: 10.1177/0300060519893858.

83. Lipid Composition of the Cell Membrane Outer Leaflet Regulates Endocytosis of Nanomaterials through Alterations in Scavenger Receptor Activity / S. Nazemidashtarjandi, V. M. Sharma, V. Puri [et al.] // ACS Nano. – 2022. – Vol. 16 (2). – P. 2233–2248. DOI: 10.1021/acsnano.1c08344.

84. Lung dendritic cell expression of maturation molecules increases with worsening chronic obstructive pulmonary disease / C. M. Freeman, F. J. Martinez, M. K. Han [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 1179–1188. DOI: 10.1164/rccm.200904-0552OC.

85. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm / C. D. Mills, K. Kincaid, J. M. Alt [et al.] // J Immunol. – 2000. – Vol. 164. – P. 6166–73. DOI: 10.4049/jimmunol.164.12.6166.

86. Macrophage polarization in interstitial lung diseases / M. Wojtan, M. Mierzejewski, I. Osinska [et al.] // Cent Eur J Immunol. – 2016. – Vol. 41. – P. 159–164.

87. Martinez, F. O. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment / F. O. Martinez, S. Gordon // F1000Prime Rep. – 2014. – Vol. 6 – P. 13. DOI: 10.12703/P6-13.

88. Mills, C. D. Anatomy of a discovery: m1 and m2 macrophages / C. D. Mills // *Front Immunol.* – 2015. – № 5. – P. 1–12. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00212.
89. MMP-3 activation is involved in copper oxide nanoparticle-induced epithelial-mesenchymal transition in human lung epithelial cells / Y. Zhang, Y. Mo, J. Yuan [et al.] // *Nanotoxicology.* – 2021. – Vol. 15 (10). – P. 1380–1402. DOI: 10.1080/17435390.2022.2030822.
90. Monoclonal Antibodies Targeting IL-5 or IL-5R α in Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Zhang, Y. Wang, M. Zhang [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 754268. DOI: 10.3389/fphar.2021.754268.
91. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques / F. Tacke, D. Alvarez, T. J. Kaplan [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 185–194. DOI: 10.1172/JCI28549.
92. Neutrophils pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine release in patients with heart failure and reduced ejection fraction / D. Chaar, B. Dumont, B. Vulesevic [et al.] // *Heart Fail ESC.* – 2021– Vol. 8 (5). – P. 3855–3864. DOI: 10.1002/ehf2.13539.
93. Nitritative DNA damage in cultured macrophages exposed to indium oxide / T. Afroz, Y. Hiraku, N. Ma [et al.] // *J Occup Health.* – 2018. – Vol. 60 (2). – P. 148–55. DOI: 10.1539/joh.17-0146-OA.
94. Novel proteolytic microvesicles released from human macrophages after exposure to tobacco smoke / C. J. Li, Y. Liu, Y. Chen [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2013. – Vol. 182. – P. 1552–1562. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.01.035.
95. Occupational airborne exposure in relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and lung function in individuals without childhood wheezing illness: A 50-year cohort study / N. Tagiyeva, S. Sadhra, N. Mohammed [et al.] // *Environ Res.* – 2017. – Vol. 153. – P. 126–134. DOI: 10.1016/j.envres.2016.11.018.
96. Occupational COPD among Danish never-smokers: a population-based

study / E. T. Würt, V. Schlünssen, T. H. Malling [et al.] // *Occup Environ Med.* – 2015. – Vol. 72 (6). – P. 456–459. DOI: 10.1136/oemed-2014-102589.

97. Occupational COPD among Danish never-smokers: a population-based study / E. T. Würtz, V. Schlünssen, T. H. Malling [et al.] // *Occup Environ Med.* – 2015. – Vol. 72 (6). – P. 456–459. DOI: 10.1136/oemed-2014-102589.

98. Occupational exposure and consequent health impairments due to potential incidental nanoparticles in leather tanneries: An evidential appraisal of south Asian developing countries / F. Sarwar, R. N. Malik, C. W. Chow [et al.] // *Environ Int.* – 2018. – Vol. 117. – P. 164–174. DOI: 10.1016/j.envint.2018.04.051.

99. Occupational exposure to vapor, gas, dust, or fumes and chronic airflow limitation, COPD, and emphysema: the Swedish CARDioPulmonary BioImage Study (SCAPIS pilot) / K. Torén, J. Vökgren, A. C. Olin [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 3407–3413. DOI: 10.2147/COPD.S144933.

100. Occupational Exposures and Computed Tomographic Imaging Characteristics in the SPIROMICS Cohort / L. M. Paulin, B. M. Smith, A. Koch [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2018. – Vol. 15 (12). – P. 1411–1419. DOI: 10.1038/s41586-018-0198-8.

101. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L. M. Paulin, G. B. Diette, P. D. Blanc [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2015. – Vol. 191 (5). – P. 557–65. DOI: 10.1164/rccm.201408-1407OC.

102. PD 6699–2:2007 Nanotechnologies. Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials : introduced for the first time: date of introduction 2007-02-05. – British Standard Institute (BSI), 2007.

103. Peripheral blood CD14^{high} CD16⁺ monocytes are main producers of IL-10 / J. Skrzeczynska-Moncznik, M. Bzowska, S. Loseke [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2008. – Vol. 67. – P. 152–159. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2007.02051.x.

104. Pollard, K. M. Silica, Silicosis, and Autoimmunity / K. M. Pollard // *Front Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 97. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00097.

105. Pre-operative serum VCAM-1 as a biomarker of atrial fibrillation after

coronary artery bypass grafting / L. Harling, J. Lambert, H. Ashrafian [et al.] // J Cardiothorac Surg. – 2017. – Vol. 12 (1). – P. 70. DOI: 10.1186/s13019-017-0632-2.

106. Pulmonary macrophages: key players in the innate defence of the airways / A. J. Byrne, S. A. Mathie, L. G. Gregory, C. M. Lloyd // Thorax. – 2015. – Vol. 70 (12). – P. 1189–96.

107. Purinergic receptor inhibition prevents the development of smoke-induced lung injury and emphysema / S. Cicko, M. Lucattelli, T. Müller [et al.] // J. Immunol. – 2010. – Vol. 185. – P. 688–697. DOI: 10.4049/jimmunol.0904042.

108. Quantitative biokinetics over a 28 day period of freshly generated, pristine, 20 nm titanium dioxide nanoparticle aerosols in healthy adult rats after a single two-hour inhalation exposure / W. G. Kreyling, U. Holzwarth, C. Schleh [et al.] // Part Fibre Toxicol. – 2019. – Vol. 16 (1). – P. 29. DOI: 10.1186/s12989-019-0303-7.

109. Quantum-Dot-Based Iron Oxide Nanoparticles Activate the NLRP3 Inflammasome in Murine Bone Marrow-Derived Dendritic Cells / F. M. de Melo, K. Kawasaki, T. A. Sellani [et al.] // Nanomaterials (Basel). – 2022. – Vol. 12 (18). – P. 3145. DOI: 10.3390/nano12183145.

110. Quartz dustiness: A key factor in controlling exposure to crystalline silica in the workplace / A. Lópe-Lilao, A. Escrig, M. J. Orts [et al.] // J Occup Environ Hyg. – 2016. – Vol. 13 (11). – P. 817–828. DOI: 10.1080/15459624.2016.1183011.

111. Relationship of ELF and PIINP With Liver Histology and Response to Vitamin E or Pioglitazone in the PIVENS Trial / S. Gawrieh, L. A. Wilson, K. P. Yates [et al.] // Hepatol Commun. – 2021. – Vol. 5 (5) – P. 786–797. DOI: 10.1002/hep4.1680.

112. RNA-sequencing reveals long-term effects of silver nanoparticles on human lung cells / A.R. Gliga, S. Di Bucchianico, J. Lindvall [et al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 6668. DOI: 10.1038/s41598-018-25085-5.

113. Santangelo, S. Myeloid commitment shifts toward monocytopoiesis after thermal injury and sepsis / S. Santangelo, R. L. Gamelli, R. Shankar // Ann. Surg. – 2001. – Vol. 233 (1). – P. 97–106. DOI: 10.1097/00000658-200101000-00015.

114. Silica nanoparticles induce cardiomyocyte apoptosis via the mitochondrial pathway in rats following intratracheal instillation / Z. Du, S. Chen, G. Cui [et al.] // *Int J Mol Med.* – 2019. – Vol. 43 (3). – P. 1229–1240. DOI: 10.3892/ijmm.2018.4045.

115. Size, composition, morphology, and health implications of airborne incidental metal-containing nanoparticles / N. I. Gonzalez-Pech, L. V. Stebounova, I. B. Ustunol [et al.] // *J Occup Environ Hyg.* – 2019. – Vol. 16 (6) – P. 387–399. DOI: 10.1080/15459624.2018.1559925.

116. Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (sVCAM-1) Is Elevated in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome / E. F. Attia, S. E. Jolley, K. Crothers [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11 (2). – P. e0149687. DOI: 10.1371/journal.pone.0149687.

117. Sputum proteomic signature. That associates with increased IL-1 β levels and bacterial exacerbations of COPD / G. Damera, T.-H. Pham, J. Zhang [et al.] // *Lung.* – 2016. – Vol. 194 (3). – P. 363–369. DOI: 10.1007/s00408-016-9877-0.

118. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement / B. L. Graham, I. Steenbruggen, M. R. Miller [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 200 (8). – P. e70-e88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.

119. Stansfield, B. K. Clinical significance of monocyte heterogeneity / B. K. Stansfield, D.A. Ingram. – DOI: 10.1186/s40169-014-0040-3. – Text : electronic // *Clin. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 4 (5). – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4384980/> (date of the application: 28.05.2022).

120. SuperSAGE evidence for CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset / A. M. Zawada, K. S. Rogacev, B. Rotter [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 118. – P. e50–e61. DOI: 10.1182/blood-2011-01-326827.

121. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis / Y. Fujita, J. Araya, S. Ito [et al.]. – DOI: 10.3402/jev.v4.28388. – Text : electronic // *J. Extracell. Vesicles.* – 2015.

– Vol. 11 (4). – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4643181/>
(date of the application: 28.05.2022).

122. Tanaka, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2014. – Vol. 6 (10). – P. 16295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.

123. The activation of NLRP3-inflammasome by stimulation of diesel exhaust particles in lung tissues from emphysema model and RAW 264.7 cell line / S. T. Uh, S. M. Koo, Y. Kim [et al.] // Korean J Intern Med. – 2017. – Vol. 32 (5). – P. 865–874. DOI: 10.3904/kjim.2016.033.

124. The biology of monocytes and dendritic cells: contribution to HIV pathogenesis / V. S. Wacliche, C. L. Tremblay, J.-P. Routy, P. Ancuta // Viruses. – 2018. – Vol. 10 (2). – P. 65. DOI: 10.3390/v10020065

125. The dual-function chemokine receptor CCR2 drives migration and chemokine scavenging through distinct mechanisms / T. M. Shroka, I. Kufareva, C. L. Salanga, T. M. Handel // Sci Signal. – 2023. – Vol. 16 (770). – P. 4314. DOI: 10.1126/scisignal.abo4314.

126. The kinetics of circulating monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in the acute phase of ST-elevation myocardial infarction associations with 2-year cardiovascular events / X. Zhou, X. L. Liu, W. J. Ji [et al.]. – DOI: 10.1097/MD.0000000000003466. – Text : electronic // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95 (18). – P. e3466. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4863763/> (date of the application: 15.10.2022).

127. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort / R. Kohansal, P. Martinez-Camblor, A. Agustí [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2009. – Vol. 180 (1). – P. 3–10. DOI: 10.1164/rccm.200901-0047OC.

128. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort / S. De Matteis, D. Jarvis, A. Darnton [et al.] // Eur Respir J. – 2019. – Vol. 54 (1). – P. 186. DOI:

10.1183/13993003.00186-2019.

129. The role of interleukin-1 β in murine cigarette smoke-induced emphysema and small airway remodeling / A. Churg, S. Zhou, X. Wan [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 40. – P. 482–490. DOI: 10.1165/rcmb.2008-0038OC.

130. TNF- α Inhibitors in Combination with MTX Reduce Circulating Levels of Heparan Sulfate/Heparin and Endothelial Dysfunction Biomarkers (sVCAM-1, MCP-1, MMP-9 and ADMA) in Women with Rheumatoid Arthritis / A. Szeremeta, A. Jura-Półtorak, A. Zoń-Giebel [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11 (14). – P. 4213. DOI: 10.3390/jcm11144213.

131. Toxic and adjuvant effects of silica nanoparticles on ovalbumin-induced allergic airway inflammation in mice / H. Han, Y. H. Park, H. J. Park [et al.] // *Respir Res.* – 2016. – Vol. 17 (1). – P. 60. DOI: 10.1186/s12931-016-0376-x.

132. Transient increase in IL-1 β , IL-6 and TNF- α gene expression in rat liver exposed to gold nanoparticles / H. A. Khan, M. A. Abdelhalim, A. S. Alhomida [et al.] // *Genet Mol Res.* – 2013. – Vol. 12 (4). – P. 5851-7. DOI: 10.4238/2013.

133. Tumour necrosis factor gene polymorphisms are associated with COPD / M. R. Gingo, L. J. Silveira, Y. E. Miller [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31 (5). – P. 1005–1012. DOI: 10.1183/09031936.00100307.

134. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases / J. Maspero, Y. Adir, M. Al-Ahmad [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2022. – Vol. 8 (3). – P. 00576–2021. DOI: 10.1183/23120541.00576-2021.

135. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation / J.-M. Forel, C. Guervilly, S. Hraiech [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2015 – Vol. 41. – P. 1–11. DOI: 10.1007/s00134-014-3524-0.

136. Ultrafine particles in airways: a novel marker of COPD exacerbation risk and inflammatory status. International journal of chronic obstructive pulmonary disease / E. Fireman-Klein, Y. Adir, A. Krencel [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2019. – Vol. 14. – P. 557–564. DOI: 10.2147/COPD.S187560.

137. Usefulness of the medical research council (MRC) dyspnoea scale as a

measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Bestall, E. A. Paul, R. Garrod [et al.] // *Thorax*. – 1999. – Vol. 54 (7). – P. 581–586. DOI: 10.1136/thx.54.7.581.

138. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease / M. F. Troncoso, J. Ortiz-Quintero, V. Garrido-Moreno [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* – 2021. – Vol. 1867 (9). – P. 166170. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166170.

139. Zhang, S. Physical Principles of Nanoparticle Cellular Endocytosis / S. Zhang, H. Gao, G. Bao // *ACS Nano*. – 2015. – Vol. 9 (9). – P. 8655–71. DOI: 10.1021/acsnano.5b03184.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 37
2. Таблица 1 – Распределение больных ПХОБЛ по профессиям и
этиологическому фактору по данным санитарно-гигиенической
характеристики условий труда. С. 31
3. Таблица 2 – Критерии включения и исключения. С. 38
4. Таблица 3 – Сравнительная характеристика исследуемых лиц . . . С. 40
5. Таблица 4 – Распределение больных ХОБЛ по стадиям С. 41
6. Таблица 5 – Получаемая пациентами терапия при ХОБЛ С. 42
7. Таблица 6 – Сравнительная характеристика обследуемых лиц с
учетом коморбидности С. 42
8. Таблица 7 – Частота симптомов ХОБЛ в зависимости от
экзогенного этиологического фактора С. 50
9. Таблица 8 – Показатели тяжести симптомов и качества жизни у
пациентов с ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора. . . С. 52
10. Таблица 9 – Показатели общего анализа крови у больных ХОБЛ
и группы контроля. С. 54
11. Таблица 10 – Частота клеточных типов воспаления дыхательных
путей при ХОБЛ в зависимости от экзогенного этиологического
фактора. С. 55
12. Таблица 11 – Биохимические показатели у больных ХОБЛ и
группы сравнения. С. 56
13. Таблица 12 – Вентиляционная функция легких, диффузионная
способность легких, показатели газообмена у больных ХОБЛ в
зависимости от этиологического фактора. С. 58
14. Таблица 13 – Основные показатели гемодинамики малого круга
кровообращения и правых отделов сердца у больных ХОБЛ в
зависимости от этиологического фактора. С. 60
15. Таблица 14 – Цитокиновый и маркерный профиль обследуемых

	лиц.	С. 64
16.	Таблица 15 – Распределение субпопуляций моноцитов периферической крови при ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора.	С. 65
17.	Таблица 16 – Экспрессия рецепторов «классическими» моноцитами периферической крови при ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора.	С. 66
18.	Таблица 17 – Экспрессия рецепторов «неклассическими» моноцитами периферической крови при ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора.	С. 67
19.	Таблица 18 – Экспрессия рецепторов «промежуточными» моноцитами периферической крови при ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора.	С. 68
20.	Таблица 19 – Однофакторный регрессионный анализ: связи условий труда с клеточно-молекулярными факторами и фенотипом ПХОБЛ.	С. 71