

На правах рукописи

Аникина Екатерина Валентиновна

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

3.2.4. Медицина труда

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Шпагин Илья Семенович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора В. В. Косарева, заведующий)

доктор медицинских наук

Панев Николай Иванович

(Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», научно-клинический отдел медицины труда, начальник)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова»

Защита состоится «_____» _____ 2024 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: +7(383)2291083)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <http://ngmu.ru/dissertation/359>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

К. Ю. Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сохранение здоровья и трудоспособности работающего населения, снижение профессиональной и профессионально обусловленной заболеваемости являются главными стратегическими задачами современной медицины труда (Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года»).

В условиях современного производства распространенным неблагоприятным фактором производственной среды является промышленный аэрозоль (Бухтияров И. В. и соавт, 2023; Васильева О. С., Кузьмина Л. П., 2021), длительное воздействие которого на работников приводит к одному из наиболее тяжелых, инвалидизирующих заболеваний – профессиональной хронической обструктивной болезни легких (ПХОБЛ) (Васильева О. С., Кравченко Н. Ю., 2015; Бейгель Е. А., Катаманова Е. В., Лахман О. Н. 2020; Горблянский Ю. Ю., 2023; Grahn K. et al., 2021). Частицы, хотя бы один из размеров которых менее 0,1 мкм, или наночастицы, образуются и выделяются в воздух рабочей зоны при различных производственных процессах и часто входят в состав промышленных аэрозолей. При этом роль наночастиц в развитии профессиональной бронхолегочной патологии, в том числе ПХОБЛ, крайне мало изучена. Этиологически обусловленная гетерогенность ПХОБЛ (Шпагина Л. А., Котова О. С., 2018, 2019; Paulin L. M. et al., 2018) определяет актуальность исследований фенотипов заболевания в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами. Знание особенностей воспаления, клинических и функциональных характеристик ПХОБЛ, связанных с наночастицами, необходимо для эффективного управления риском здоровью работников, поиска маркеров ранней диагностики, разработки мероприятий вторичной профилактики, совершенствования методик экспертизы связи заболевания с профессией и профпригодности.

Степень разработанности темы диссертации. Доказана этиологическая роль производственных аэрозолей в развитии ХОБЛ (Шпагина Л. А. и др., 2009; Martinez F. O. et al., 2014; Barnes P. J., 2016; Sarwar F. et al., 2018; Wacleche V. S. et al., 2018; Mo Y. et al., 2019; Mills C. D. et al., 2000), гетерогенность и этиологическая обусловленность фенотипов ПХОБЛ (Шпагина Л. А., Котова О. С., 2018; Paulin L. M. et al., 2018).

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 диагностики ПХОБЛ у работающих в условиях воздействия производственных аэрозолей с ненамеренными наночастицами, обусловленные неспецифичностью и общностью симптомов

с ХОБЛ при табакокурении.

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, 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. 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 лёгких с наибольшей тяжестью бронхообструкции и статической лёгочной гиперинфляцией, максимальной лёгочной 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 PIPNP, 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 лёгочной 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 PIPNP, 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 CD14_{Dim}CD16+, сывороточными уровнями PIPNP 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 PIPNP и sVCAM-1.

Степень достоверности. Достоверность данных подтверждается достаточным объемом выборки (70 пациентов ПХОБЛ, 70 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ от воздействия курения табака и 70 человек – здоровые доноры без профессиональных факторов риска здоровью), использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования, сертифицированных наборов реагентов, применением современной компьютерной программы для статистической обработки полученных данных.

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), на 3-м Международном молодежном форуме «Профессия и Здоровье» (Суздаль, 2020), на 29-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (с международным участием) (Москва, 2019), на 14-м Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2019), на Всероссийской научно-практической онлайн конференции «Профилактика сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний» (Новосибирск, 2020), на 7-м Съезде терапевтов Сибири (Новосибирск, онлайн, 2020), на ATS International Conference (Online, 2020), на European Respiratory Society Annual Congress (Online, 2020), на Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 60-летию образования Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований (Ангарск, 2021), на 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», в 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 статьи 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, распределённых 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 работы. 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, исследование функции внешнего дыхания, оценка результатов 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.).

ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда. В рамках проводимого исследования сотрудниками Института неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН Сапрыкиным А. И. и Цыганковой А. Р. проведен забор проб аэрозолей воздуха рабочей зоны на предприятии авиастроения (код ОКВЭД 30.30.32). Точки отбора проб твёрдых аэрозолей – «шлифовальный участок», «пескоструйный участок», «домна». Характер выполняемых работ – выплавка сталей, ковка, шлифовка деталей, засыпка шихты, сварка. Забор проб проводили во время технологических операций, сопровождающихся наибольшим выделением промышленных аэрозолей. Выполнены фракционирование и изучение распределения частиц по размерам, определение общего химического состава аэрозоля и химического состава частиц наноразмерного диапазона. 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 2000-8000 раз). Элементный состав частиц определяли методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (АЭС ИСП) с

использованием спектрометра высокого разрешения iCAP-6500 фирмы «Thermo Scientific».

Таким образом, конкретизирован преобладающий компонент производственного аэрозоля, воздействующий на работников в зависимости от профессиональной деятельности. По химическому составу наноразмерного компонента выделили две группы аэрозолей – с преобладанием наночастиц металлов или кремния. Профессии обследуемых: плавильщики (n = 22), сварщики (n = 14), шихтовщики (n = 5), формовщики (n = 9), обрубщики (n = 7), шлифовщики (n = 13). Экспертиза связи заболевания с профессией проведена в центре профессиональной патологии г. Новосибирска (ГБУЗ НСО «ГКБ 2»).

Для оценки фактических концентраций химических веществ, твердых частиц, уровней воздействия других неблагоприятных производственных факторов проанализированы санитарно-гигиенические характеристики условий труда работников, 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. Максимальная разовая концентрация марганца превышала ПДК в 5,3 раза, среднесменная – в 2,7 раза, меди – в 1,5 и 2,9 раза соответственно. Максимальная разовая и среднесменная концентрации кремнийсодержащей пыли превышали ПДК в 6,1 и 16,3 раза.

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

Таким образом, основным неблагоприятным производственным фактором больных ПХОБЛ является промышленный аэрозоль сложного состава. Итоговый класс условий труда у шихтовщиков – 3.1, формовщиков ручной формовки – 3.2, обрубщиков – 3.2, литейщиков – 3.3, сварщиков – 3.1.

Характеристика больных, критерии включения и невключения, методы исследования. Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета. Дизайн – одноцентровое когортное одномоментное исследование (Рисунок 1). Включены больные ПХОБЛ, работавшие на обследованных рабочих местах (n = 70), в условиях воздействия преимущественно аэрозолей наночастицами металлов (n = 36) или кремния (n = 34). Группа сравнения – больные ХОБЛ, курильщики табака без профессиональных рисков здоровью (n = 70), контрольная группа – условно здоровые лица (n = 70).

Критерии включения: информированное согласие на участие в исследовании; в основную группу и группу сравнения – диагноз ХОБЛ, соответствующий спирографическому критерию (отношение объема форсированного выдоха за первую

секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после ингаляции бронхолитика менее 0,7), мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет включительно; в основную группу – 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; в группу сравнения – табакокурение в настоящее время или бывшие курильщики, анамнез табакокурения не менее 10 лет, индекс пачка-лет 10 и более и одновременно отсутствие риска профзаболеваний; в контрольную группу – отсутствие острых заболеваний, хронических заболеваний в стадии декомпенсации, травм на момент исследования, отсутствие систематического и длительного воздействия бытовых загрязнителей, отсутствие профессиональных рисков здоровью.

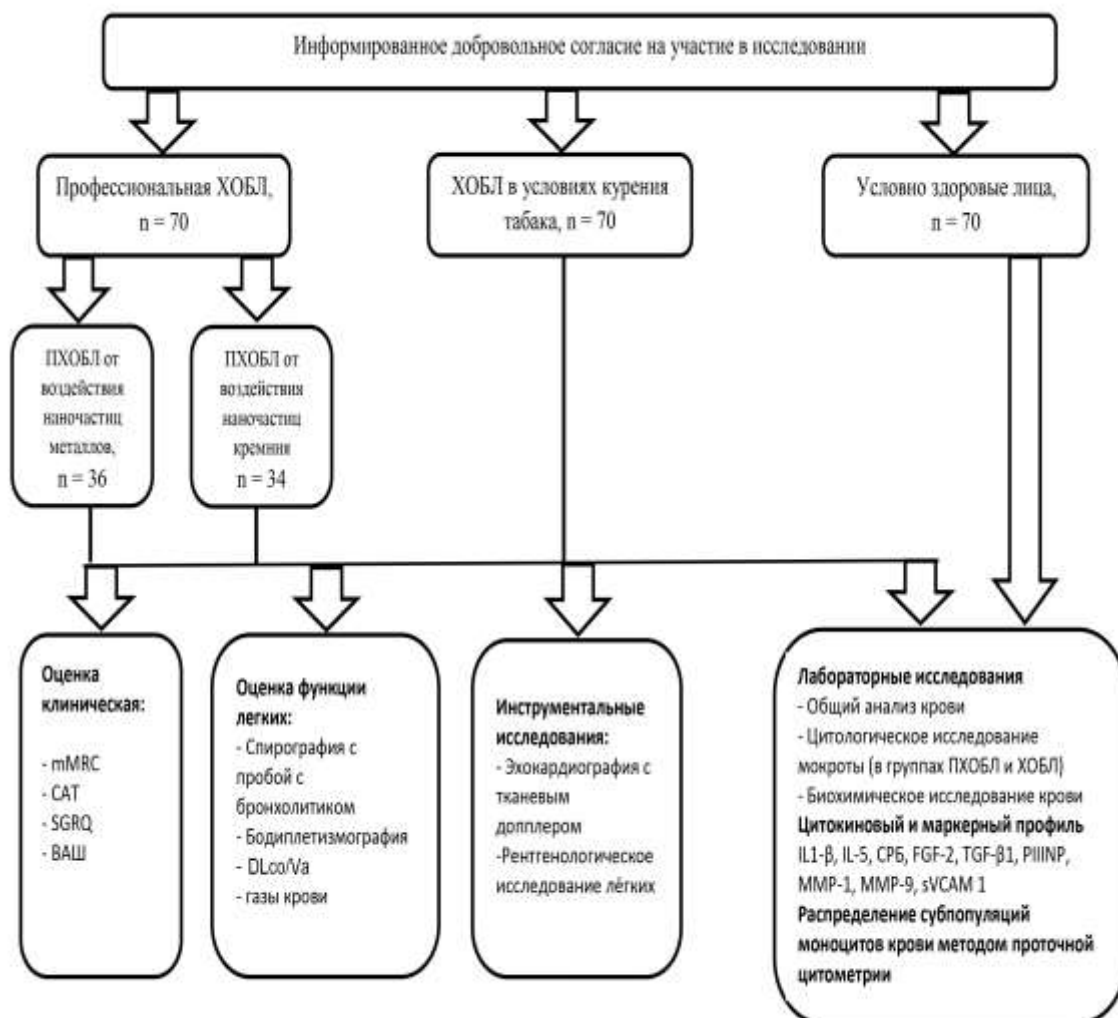


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии исключения: отсутствие информированного согласия больного; неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования; наличие противопоказаний к диагностическим процедурам согласно протоколу исследования; другие виды курения (электронные сигареты, системы нагревания табака, кальян); другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы, за исключением простого хронического бронхита; состояния, кроме ХОБЛ, сопровождающиеся эозинофилией; ожирение; аутоиммунные заболевания и активные очаги хронической инфекции; ВИЧ-инфекция; злокачественное новообразование любой локализации; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Всем участникам исследования выполнены оценка жалоб, анамнеза, физикальное исследование. Данные анамнеза получены с помощью анкетирования, анализа медицинской документации. Тяжесть симптомов оценивали с использованием стандартных анкет modified Medical Research Council (mMRC) и COPD assessment test (CAT). Тяжесть кашля определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). При помощи анкеты St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) проведена оценка качества жизни.

Для оценки фенотипа ХОБЛ выполнены: спирография с пробой с бронхолитиком (спирограф MAC2-C, Белинтелмед, Республика Беларусь), бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха (бодиплетизмограф PowerCube Body, Shiller, Германия), напряжение парциального давления кислорода (P_{aO_2}), углекислого газа (P_{aCO_2}), pH артериальной крови (анализатор газов и электролитов крови автоматический OPTI, OPTI Medical Systems Inc., США, ФСЗ 2010/06429), цитологическое исследование мокроты, индуцированной ингаляцией гипертонического раствора натрия хлорида (стандартная световая микроскопия, окраска мазков по Романовскому-Гимза), эхокардиография с тканевым доплером (ультразвуковой сканер Mindray DC-N3, Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко, Лтд, КНР).

Иммунофенотипирование моноцитов осуществляли методом проточной лазерной двухцветной цитофлуориметрии (аппарат NovoCyte, Agilent, США) цельной крови после предварительного удаления эритроцитов лизирующим буфером. В полученной после лизиса эритроцитов суспензии клеток определяли относительное содержание классических ($CD14^{++}CD16^{-}$), промежуточных ($CD14^{++}CD16^{+}$), неклассических ($CD14^{+}CD16^{++}$) моноцитов, принимая за 100 % все клетки, положительные по CD14.

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 (PIIINP), матриксная металлопротеиназа-1 (MMP-1), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), растворимая сосудистая молекула адгезии-1 (sVCAM 1).

Все основные оценки, согласно протоколу исследования, выполнялись в стабильную фазу ХОБЛ и в отсутствии острых состояний. Исходные характеристики исследуемых лиц представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика исследуемых лиц

Параметр	ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами		ХОБЛ в условиях курения табака n = 70	Условно здоровые лица n = 70	p
	металлов n = 36	кремния n = 34			
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
Длительность курения на момент дебюта 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

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 2 групп, Манна – Уитни – 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 диоксида-железа, если независимой переменной была с массовая концентрация наночастиц кремния – максимальные разовые и среднесменные концентрации кремнийсодержащей пыли, если независимыми переменными были стандартные параметры промышленных аэрозолей – массовые концентрации соответствующих наночастиц.

Для выявления перспективных диагностических маркеров из числа выявленных патогенетических отличий рассчитывали операционные характеристики – чувствительность и специфичность.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-функциональные особенности ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с ненамеренными наночастицами. Полученные результаты показали влияние производственного аэрозоля на патогенетические особенности и фенотип профессиональной

ХОБЛ в зависимости от химического состава наночастиц.

В группе ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами металлов отмечаются: наибольшая тяжесть одышки по mMRC ($2,35 \pm 0,120$) балла, сухой кашель с пароксизмами у 75,0 % больных, низкий уровень качества жизни ($70,8 \pm 5,68$) балла по анкете SGRQ, вентиляционная функция легких с наибольшей тяжестью бронхообструкции (Raw $0,66 \text{ кПа с/л}$, ОФВ1 38 % (35 %; 42 %) и статической легочной гиперинфляцией (ФОЕ 192 % (185 %; 205 %), ООЛ 187 % (184 %; 194 %), максимальной легочной гипертензией (СДЛА 37 (30; 38) мм рт. ст.), наименьшими значениями DLco/Va – 36 % (31 %; 38 %).

Профессиональная ХОБЛ от воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы кремния, характеризуется наименьшей тяжестью одышки mMRC ($1,64 \pm 0,118$) балла, наличием выраженного сухого кашля у 61,7 % больных, значительным снижением DLco/Va – 47 % (41 %; 55 %) при наименьшей тяжести бронхообструкции (Raw $0,51 \text{ кПа с/л}$, ОФВ1 57 % (55 %; 61 %) и легочной гиперинфляции – ФОЕ 160 % (157 %; 171 %), ООЛ 164 % (158 %; 166 %).

Анализ рентгенограмм грудной клетки показал, что при ХОБЛ от воздействия аэрозоля с наночастицами металлов у большинства исследуемых выявляли явное преобладание эмфиземы – 77,8 %, сочетание эмфиземы и легочного фиброза – у 55,6 %. В группе ПХОБЛ от воздействия аэрозоля с наночастицами кремния у 73,5 % больных выявили сочетание эмфиземы и легочного фиброза, при этом пневмофиброз был локализован в нижних отделах легких, эмфизема – в верхушечных областях.

Клеточно-молекулярные особенности профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия аэрозолей с ненамеренными наночастицами. Исследование ряда белков сыворотки, участвующих в процессах воспаления и фиброобразования, выявило значимые различия в зависимости от типа ненамеренных наночастиц. У больных ПХОБЛ при воздействии наночастиц металлов выявлены самые высокие уровни IL-5 – ($2,6 \pm 0,48$) пг/мл, PИИПР – ($158,4 \pm 16,2$) нг/мл и MMP-9 – ($342,4 \pm 32,36$) пг/мл, при воздействии наночастиц кремния FGF-2 – ($16,9 \pm 3,42$) пг/мл, PИИПР – ($93,2 \pm 9,44$) нг/мл и sVCAM-1 – ($48,4 \pm 8,46$) пг/мл.

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

Распределение субпопуляций моноцитов периферической крови 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» CD14DimCD16+ при ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния – 21,1 % (16,1 %; 22,8 %).

При ПХОБЛ от воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы металлов, наблюдали наибольшую экспрессию «классическими» моноцитами CCR5, 21,56 % (9,40 %; 21,44 %), наименьшую – CCR2, 0,24 % (0,23 %; 0,26 %). В группе ХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния выявлен наибольший уровень экспрессии «классическими» моноцитами CCR2, 11,10 % (9,51 %; 12,38 %).

Взаимосвязи клинико-функциональных особенностей и клеточно-молекулярного состава профессиональной хронической обструктивной болезни легких с условиями труда. Определены ассоциации компонентов промышленных аэрозолей с различными характеристиками заболевания (Таблица 2). Массовая концентрация наночастиц металлов (суммарная) была связана с долей классических моноцитов CD14+CD16-, значениями ОФВ1, ФОЕ, инерлейкина-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.

Таблица 2 – Однофакторный регрессионный анализ: связи условий труда с клеточно-молекулярными факторами и фенотипом ПХОБЛ

Предиктор	Прогнозируемый параметр	B	R	R2	p
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 CD14DimCD16+, %	1,2	0,96	0,92	0,001
	PIIINP, 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

Продолжение таблицы 2

Предиктор	Прогнозируемый параметр	B	R	R2	p
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
	IL-5, пг/мл	1,09	0,94	0,88	0,001
	Моноциты CD14DimCD16+, %	0,97	0,45	0,20	0,157
	PIINP, 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 вынос. тракта прав. желуд., см	0,06	0,92	0,85	0,001
	Пл. прав. предсерд., 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	1,02	0,21	0,04	0,546
	Моноциты CD14DimCD16+, %	1,15	0,95	0,90	0,001
	PIINP, 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
	СДЛА, мм рт. ст.	1,06	0,93	0,86	0,001
	ЛСС, Ед Вуда	1,13	0,94	0,88	0,001
	Диаметр вынос. тракта правого желудочка, см	0,05	0,90	0,81	0,001
	Пл. прав. предсерд., см ²	0,35	0,89	0,79	0,001
Среднесменная концентрация кремнийсодержащей пыли, мг/м ³	Моноциты CD14DimCD16+, %	0,04	0,32	0,10	0,392
	sVCAM-1, пг/мл	0,05	0,29	0,08	0,406
	PIINP, 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

Окончание таблицы 2

Предиктор	Прогнозируемый параметр	B	R	R ²	p
Максимальная разовая концентрация кремнийсодержащей пыли, мг/м ³	Моноциты CD14DimCD16+, %	0,02	0,29	0,08	0,218
	sVCAM-1, пг/мл	0,08	0,27	0,07	0,195
	PIINP, 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
Дижелеза 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
	ФОЕ, %	0,001	0,15	0,02	0,479
	IL-5, пг/мл	0,02	0,19	0,04	0,366
	ММР-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
	ФОЕ, %	0,002	0,17	0,03	0,284
	Инерлейкин-5, пг/мл	0,01	0,16	0,03	0,279
	ММР-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
	ФОЕ, %	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 дижелеза 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.					

Уровень ММР-9 крови, значения ОФВ1 были ассоциированы и с наночастицами, и с суммарными концентрациями компонентов аэрозоля.

Клеточно-молекулярные характеристики, ассоциированные только с массовой концентрацией наночастиц, были выбраны для оценки диагностической чувствительности и специфичности

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 РІІІNP 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 %, $p = 0,001$.

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 0,66кПа 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 0,51кПа 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 РІІІNP ($158,4 \pm 16,2$) нг/мл, IL-5 – ($2,6 \pm 0,48$) пг/мл и ММР-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 PИИП – $(93,2 \pm 9,44)$ 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 PИИП ($B = 2,2$) 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 PИИП и sVCAM-1.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные о взаимосвязи этиологического фактора с тяжестью вентилиационных 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 DLco/Va 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 ингибитором 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 PИINP (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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аникина, Е. В. Клеточные маркеры хронической обструктивной болезни легких от воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы / Е. В. Аникина, А. Р. Цыганкова // **Медицина труда и промышленная экология**. – 2020. – Т. 60, № 11 – С. 723–726.

2. Monocyte subpopulations, airway inflammation and lung function in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease from exposure to industrial aerosols containing nanoparticles / L. A. Spagina, M. A. Zenkova, A. I. Saprykin [et al. including E. V. Anikina] // **European Respiratory Journal**. – 2020. – № 56. – Abstracts 647.

3. Молекулярные маркеры профессиональной хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечной недостаточностью / Л. А. Шпагина, Н. В. Камнева, И. С. Шпагин [и др., в том числе Е. В. Аникина] // **Вестник Российской академии медицинских наук**. – 2020. – Т. 75, № 5. – С. 541–551.

4. Хроническая обструктивная болезнь легких в условиях воздействия промышленных аэрозолей, содержащих наночастицы: особенности воспаления и фенотип / М. А. Зенкова, А. И. Сапрыкин, Е. Б. Логашенко [и др., в том числе Е. В. Аникина] // **Медицина труда и промышленная экология**. – 2021. – Т. 61, № 8 – С. 488–496.

5. Патент № 2 803 246 С1 Российская Федерация, МПК51; G01N 33/68 (2006.01); G01N 33/52 (2006.01); G16H 50/30 (2018.01). Способ прогнозирования развития профессиональной хронической обструктивной болезни легких у лиц, работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей, содержащих наночастицы с кремнием : 2023103220; заявл. 13.02.2023; опубл. 11.09.2023 / Шпагина Л. А., Зенкова М. А., Логашенко Е. Б., Сапрыкин А. И., Цыганкова А. Р., Шпагин И. С., Котова О. С.,

Кузнецова Г. М., **Аникина Е. В.**, Камнева Н. В. ; патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 27 с.

6. Клинико-функциональная, клеточно-молекулярная характеристика профессиональной хронической обструктивной болезни легких в зависимости от состава ненамеренных наночастиц / Л. А. Шпагина, М. А. Зенкова, И. С. Шпагин [и др., в том числе **Е. В. Аникина**] // Сибирский медицинский вестник. – 2022. – Т., № 4. – С. 13–23.

7. Survival in Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease Attributed to Different Environmental Factors / L. A. Spagina, M. A. Zenkova., O. S. Kotova [et al. including **E. V. Anikina**] // Conference: American Thoracic Society, May, 2020 // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2020. – V. 201. – Abstracts A7838.

8. Шпагина, Л. А. Особенности функции легких при профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы / Л. А. Шпагина, Е. Б. Логашенко, **Е. В. Аникина** // Профессия и здоровье: материалы 16-го Российского национального конгресса с международным участием. – Москва, 2021. – С. 588–592.

9. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия ненамеренных наночастиц / **Е. В. Аникина**, А. Р. Цыганкова, Л. А. Шпагина [и др.] // Человек и лекарство : материалы 28-го Российского национального конгресса, 5–8 апреля 2021 г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20 (1S). – С. 7.

10. Inflammation features and phenotype of occupational chronic obstructive pulmonary disease attributed to industrial aerosol containing nanoparticles / L. A. Spagina, M. A. Zenkova, A. I. Saprykin [et al. including **E. V. Anikina**] // Safety and Health at Work. – 2022. – Vol. 13, N 4. – Abstracts S249.

11. Особенности гемодинамики малого круга кровообращения и дисфункции правого желудочка у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами / Л. А. Шпагина, М. А. Зенкова, А. И. Сапрыкин [и др., в том числе **Е. В. Аникина**] // Актуальные вопросы медицины труда в условиях новой коронавирусной инфекции : сборник трудов заочной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 230–239.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЭС ИСГ	атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной плазмой
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
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
ОФВ1	объем форсированного выдоха за первую секунду
ПХОБЛ	профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких
СРБ	С-реактивный белок
СЭМ	сканирующая электронная микроскопия
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФОЕ	функциональная остаточная емкость легких
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
CAT	оценочный тест хронической обструктивной болезни
CD	cluster of differentiation (кластер дифференциации)
CCR2	рецептор C-C-хемокинов 2
CCR5	рецептор C-C-хемокинов 5
DLCO/Va	отношение диффузионной способности легких и альвеолярной вентиляции
FGF-2	фактор роста фибробластов-2
GOLD	Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
MMP-9	матриксная металлопротеиназа-9
mMRC	Modified Medical Research Council
PaCO ₂	парциальное напряжения углекислого газа в артериальной крови
PaO ₂	парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
PIIINP	N-терминальный пропептид проколлагена III типа
Raw	бронхиальное сопротивление выдоха
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
sVCAM 1	растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа