

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-723-726>

УДК 616.24-036.12-057:613.632.4/.633

© Аникина Е.В., Цыганкова А.Р., 2020

Аникина Е.В.¹, Цыганкова А.Р.²**Клеточные маркеры хронической обструктивной болезни легких от воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы**¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, 52, Новосибирск, Россия, 630091;²ФГБУН «Институт неорганической химии им. А.В. Николаева» Сибирского отделения РАН, пр-т Ак. Лаврентьева, 3, Новосибирск, Россия, 630090**Введение.** Роль наночастиц промышленных аэрозолей в развитии хронической обструктивной болезни легких все еще изучена недостаточно.**Цель исследования.** Установить особенности распределения субпопуляций моноцитов у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях воздействия промышленных аэрозолей, содержащих наночастицы.**Материалы и методы.** В одноцентровое когортное наблюдательное исследование включены больные хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (критерии GOLD 2011), работавшие в условиях воздействия промышленных аэрозолей ($n=32$), больные ХОБЛ, курильщики табака ($n=35$) и условно здоровые лица без профвредностей ($n=29$). Наночастицы в воздухе рабочей зоны определяли методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и сканирующей электронной микроскопии. На рабочих местах литейщиков преобладали наночастицы, содержащие металлы (Pb, Fe, Cr), шлифовщики подвергались воздействию преимущественно наночастиц диоксида кремния. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности ХОБЛ. Субпопуляции моноцитов в периферической крови определяли методом проточной цитофлуориметрии.**Результаты.** У больных ХОБЛ, работавших в условиях контакта с промышленным аэрозолем, содержащим наночастицы металлов, была увеличена доля «классических» $CD14^+CD16^-$ моноцитов, снижены доли «промежуточных» $CD14^+CD16^+$ и «неклассических» $CD14^{dim}CD16^+$. У подвергавшихся воздействию наночастиц диоксида кремния был повышен процент «неклассических» моноцитов, снижен — «промежуточных». При этом доля классических моноцитов была наибольшей у больных ХОБЛ, работавших в условиях воздействия наночастиц металлов ($84,3\pm 6,3\%$), промежуточных — у больных ХОБЛ вследствие курения табака ($6,1\pm 1,5\%$), неклассических — в группе ХОБЛ и контакта с наночастицами диоксида кремния ($20,45\pm 0,25\%$).**Заключение.** ХОБЛ в условиях воздействия промышленного аэрозоля, содержащего наночастицы металлов, характеризуется увеличением доли «классических» моноцитов, наночастицы диоксида кремния — «неклассических». Уровень субпопуляций моноцитов крови — перспективный маркер профессионально обусловленной ХОБЛ.**Ключевые слова:** профессионально обусловленные заболевания; хроническая обструктивная болезнь легких; маркеры; субпопуляции моноцитов; наночастицы**Для цитирования:** Аникина Е.В., Цыганкова А.Р. Клеточные маркеры хронической обструктивной болезни легких от воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(11): 723–726. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-723-726>**Для корреспонденции:** Аникина Екатерина Валентиновна, аспирант каф. госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России, врач-терапевт ГБУЗ «НСО ГКБ № 2». E-mail: e.anikina@ngs.ru**Финансирование.** Грант РФФИ 19-04-00836.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 28.08.2020 / Дата принятия к печати: 19.10.2020 / Дата публикации: 03.12.2020

Ekaterina V. Anikina¹, Alphiya R. Tsygankova²**Cellular markers of chronic obstructive pulmonary disease from exposure to nanoparticle-containing aerosols**¹Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russia, 630091;²Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 3, Ak. Lavrentieva Ave., Novosibirsk, Russia, 630090**Introduction.** The role of industrial aerosol nanoparticles in the development of chronic obstructive pulmonary disease is still poorly understood.**The aim of study** is to determine the distribution of monocyte subpopulations in patients with chronic obstructive pulmonary disease under the influence of industrial aerosols containing nanoparticles.**Materials and methods.** A single-center cohort observational study included patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (GOLD 2011 criteria) who were exposed to industrial aerosols ($n=32$), COPD patients, tobacco smokers ($n=35$), and conditionally healthy individuals without occupational hazards ($n=29$). Nanoparticles in the air of the working area were determined by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry and scanning electron microscopy. Metal-containing nanoparticles (Pb, Fe, Cr) predominated in the casters' workplaces, while the grinders were mainly exposed to silicon dioxide nanoparticles. The groups were comparable by gender, age, and duration of COPD. Monocyte subpopulations in peripheral blood were determined by flow cytometry.**Results.** In COPD patients who worked in contact with an industrial aerosol containing metal nanoparticles, the proportion of "classical" $CD14^+CD16^-$ monocytes was increased, and the proportion of "intermediate" $CD14^+CD16^+$ and "non-classical" $CD14^{dim}CD16^+$ was reduced. The percentage of "non-classical" monocytes exposed to silicon dioxide nanoparticles was increased, and the percentage of "intermediate" monocytes was reduced. At the same time, the proportion of classical monocytes was highest in patients with COPD who worked under the influence of metal nanoparticles ($84.3\pm 6.3\%$), intermediate monocytes — in patients with COPD due to tobacco smoking ($6.1\pm 1.5\%$), non-classical monocytes — in

the group of COPD and contact with silicon dioxide nanoparticles (20.45%±0.25%).

Conclusions. COPD under the influence of industrial aerosol containing metal nanoparticles is characterized by an increase in the proportion of "classical" monocytes, and silicon dioxide nanoparticles — "non-classical". The level of subpopulations of blood monocytes is a promising marker of professionally caused COPD.

Keywords: occupational diseases; chronic obstructive pulmonary disease; markers; monocyte subpopulations; nanoparticles

For citation: Anikina E.V., Tsygankova A.R. Cellular markers of chronic obstructive pulmonary disease from exposure to nanoparticle-containing aerosols. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(11): 723–726. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-723-726>

For correspondence: Ekaterina V. Anikina, post-graduate student of hospital therapy and medical rehabilitation department of Novosibirsk State Medical University, doctor-therapist of NSO GKB No. 2. E-mail: e.anikina@ngs.ru

Information about author: Anikina E.V. <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>

Funding. RFFI grant 19-04-00836.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 28.08.2020 / Accepted: 19.10.2020 / Published: 03.12.2020

Ведение. Несмотря на снижение интенсивности воздействия промышленных пылей и газов, сохраняется заболеваемость профессионально обусловленной хронической обструктивной болезнью легких (ПХОБЛ), что определяет необходимость дальнейшего поиска факторов, значимых для развития заболевания [1]. В этой связи актуально изучение влияния наночастиц промышленных аэрозолей (ПА) [2]. Профессиональные экзогенные этиологические факторы модифицируют эндотип ХОБЛ [3]. Центральными клетками воспаления при ХОБЛ являются альвеолярные макрофаги и их предшественники — моноциты. Можно предположить влияние наночастиц ПА на фенотип моноцитов в рамках формирования паттерна воспаления ПХОБЛ.

Цель исследования — установить особенности распределения субпопуляций моноцитов у больных ХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей, содержащих наночастицы.

Материалы и методы. Дизайн исследования — одноцентровое когортное наблюдательное. Клиническая база — центр профессиональной патологии г. Новосибирска (ГБУЗ НСО ГKB № 2). Включены больные ХОБЛ, работавшие на предприятии машиностроения (ОКВЭД 30.30) в контакте с аэрозолями, содержащими наночастицы (n=32). Группа сравнения — ХОБЛ у курильщиков

табака (n=35), контроля — условно здоровые лица без профвредностей (n=29).

Критерии включения: информированное согласие на участие в исследовании, мужчины и женщины, возраст 45–76 лет; в страты 1 и 2 — диагноз ХОБЛ (критерии GOLD 2011–2020), стабильная фаза болезни. В основную группу — контакт на рабочем месте с пылью, парами металлов с превышением предельно допустимых концентраций (ПДК) в течение 10 и более лет. В группу сравнения — табакокурение не менее 10 лет, отсутствие риска профзаболеваний. В контрольную группу — отсутствие острых заболеваний, профессиональных вредностей на момент исследования. Критерии исключения: отсутствие информированного согласия больного; другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы, воспалительные заболевания, ВИЧ инфекция, злокачественное новообразование, хроническая болезнь почек С5; цирроз печени; сердечная недостаточность III стадии.

Профессии больных основной группы: литейщики (n=14), шлифовщики (n=18). Основным неблагоприятным фактором условий труда был промышленный аэрозоль. Концентрация соединений железа в воздухе рабочей зоны превышала ПДК в 3 раза, хрома в 2 раза, кремний-содержащей пыли в 4,5 раза. Концентрацию, химический состав наночастиц в воздухе рабочей зоны определяли ме-

Таблица 1 / Table 1

Характеристика больных
Patients characteristics

Параметр	ХОБЛ у литейщиков (воздействие наночастиц паров металлов) (n=14)	ХОБЛ у шлифовщиков (воздействие наночастиц диоксида кремния) (n=18)	ХОБЛ вследствие табакокурения (n=35)	Контрольная группа (n=29)	p
Возраст, лет	61 (55; 63)	59 (53; 62)	61 (54; 62)	61 (53; 60)	0,250
Пол (Мужчины), n (%)	14 (100)	18 (100)	35 (100)	29 (100)	1,0
Доля курящих, n (%)	4 (28,5)	6 (33,3)	35 (100)	9 (31,0)	0,036 ²
Стаж работы, лет	25 (18; 28)	22 (19; 31)	Не применимо		0,520
Стаж курения, лет	22 (20; 28)	21 (19; 23)	24 (19; 25)	21 (16,8)	0,250
ОФВ1/ФЖЕЛ%	63,2±2,34	63,2±2,34	58,7±3,10	92±2,1	0,520
ОФВ1, %	45±1,4	61,3±1,6	50±1,4	98±1,6	0,001 ¹
Длительность болезни, лет	13,5 (11; 15)	14 (12; 16)	12 (11; 15)	Не применимо	0,520
Индекс пачка-лет	12,7±1,13	13,7±1,15	14,3±0,36	Не применимо	0,250

Примечание: ¹ различия достоверны между всеми группами, ² различия достоверны по отношению к группе ХОБЛ вследствие табакокурения

Note: ¹ differences are significant between all groups; ² differences are significant in relation to the group of COPD due to smoking.

Пропорции субпопуляций моноцитов в крови исследуемых групп
Proportions of monocytes subpopulations

Субпопуляция моноцитов	ХОБЛ у литейщиков (воздействие наночастиц металлов) (n=14)	ХОБЛ у шлифовщиков (воздействие наночастиц диоксида кремния) (n=18)	ХОБЛ вследствие табакокурения (n=35)	Контрольная группа (n=29)	p
CD14 ⁺ CD16 ⁻ (%) «классические»	84,3±6,3	76,5±1,5	79,2±1,4	77,4±5,4	0,002 ¹
CD14 ⁺ CD16 ⁺ (%) «промежуточные»	3,2±1,2	3,1±1,2	6,1±1,5	4,9±1,4	0,002 ²
CD14 ^{dim} CD16 ⁺ (%) «неклассические»	12,5±5,2	20,45±0,25	14,7±4,5	17,7±1,2	0,001 ³

Примечание: ¹ достоверны различия между группами профессионально обусловленной ХОБЛ, группой ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов и группами сравнения и контроля, группой ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния и группы сравнения, между группами сравнения и контроля; ² достоверны различия по отношению к группам сравнения и контроля; ³ достоверны различия между всеми группами.

Note: ¹ differences are significant between the groups professionally due to the COPD, group of COPD from exposure to metal nanoparticles and comparison groups and control, group COPD from exposure to nanoparticles of silicon and group comparisons, between groups comparisons and control; ² differences are significant to the comparison groups and control; ³ differences are significant between all groups.

тодом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой с использованием спектрометра высокого разрешения и методом сканирующей электронной микроскопии в сочетании с энергодисперсионным анализатором при 2000–8000 кратном увеличении. Измерения выполнены сотрудниками ФГБУН Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН Сапрыкиным А.И., Цыганковой А.Р. Химический состав фракции наноразмерных частиц включал: на рабочих местах литейщиков — *Va, S, O, Ca, Na, Pb, Fe, Cr*, преобладали частицы металлов, на рабочих местах шлифовщиков — *Va, S, O, Ca, Na, W, Si*, наибольшей была концентрация диоксида кремния. Концентрации наночастиц варьировались от 5 до 635 мкг/м³.

Основные характеристики исследуемых представлены в **таблице 1**. У всех больных оценивали условия труда, статус курения, выполняли спирографию. Субпопуляции моноцитов в периферической крови определяли с помощью прочной цитофлуорометрии.

Статистический анализ — средняя и ее стандартная ошибка ($M \pm m$) при нормальном распределении (метод Колмогорова-Смирнова), медиана и межквартильный интервал при других видах распределения данных, определение долей. Сравнение групп — метод Крускала-Уоллиса. Взаимосвязи определяли методом многофакторной линейной регрессии, $p=0,05$. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Результаты и обсуждение. В сравнении с показателями здоровых лиц у больных ХОБЛ, работавших в условиях контакта с ПА, содержащими наночастицы металлов, были повышены показатели «классических» моноцитов, снижены — «промежуточных» и «неклассических» (**табл. 2**). У подвергавшихся воздействию преимущественно наночастиц кремния была увеличена доля «неклассических»

моноцитов, снижена — «промежуточных». У больных ХОБЛ вследствие курения табака были повышены субпопуляции «классических» и «промежуточных» клеток, снижены — «неклассических».

При этом у больных ХОБЛ доля CD14⁺CD16⁻ моноцитов была наибольшей у рабочих, подвергавшихся воздействию ПА с наночастицами металлов, наименьшей — при воздействии наночастиц кремния. Процент «промежуточных» моноцитов в подгруппах ПХОБЛ не различался. Наибольшая доля «неклассических» моноцитов определена в подгруппе контакта с наночастицами диоксида кремния. Таким образом, ХОБЛ при воздействии наночастиц металлов отличалась от ХОБЛ у курильщиков табака увеличением доли «классических» моноцитов, в условиях воздействия наночастиц диоксида кремния — увеличением доли «неклассических» моноцитов.

Методом многофакторной линейной регрессии установлено, что доля «классических» моноцитов взаимосвязана с концентрацией в воздухе рабочей зоны наночастиц металлов ($B=1,7, p=0,002$), доля «неклассических» — с уровнем наночастиц диоксида кремния ($B=1,5, p=0,003$).

Согласно литературным данным, у больных ХОБЛ, курильщиков табака, преобладают «классические» моноциты [4], такие же результаты получены в данном исследовании в подгруппе сравнения. Дополнительно были установлены отличия субпопуляций моноцитов у больных ПХОБЛ и взаимосвязи с концентрацией и химическим составом наночастиц ПА.

Заключение. ХОБЛ в условиях воздействия промышленного аэрозоля, содержащего наночастицы металлов, характеризуется увеличением доли «классических» моноцитов, наночастицы диоксида кремния — «неклассических». Уровень моноцитов крови является перспективным маркером профессионально обусловленной ХОБЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чучалин А.Г. *Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких. Профессиональные заболевания органов дыхания: Национальное руководство*. ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. М.: GEOTAR; 2015.
2. Фатхутдинова Л.М., Халиуллин Т.О., Залялов Р.Р., Ткачëв А.Г., Бирч М.Э., Шведова А.А. Гигиеническая оценка аэрозоля многослойных углеродных нанотрубок в производственных условиях. *Российские нанотехнологии*. 2016 11(1–2): 85–90
3. Шпагина Л.А. Котова О.С., Шпагин И.С., Герасименко О.Н.

Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких: фенотипические характеристики. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; (3): 47–53.

4. Kapellos T.S., Bonaguro L., Gemünd I. et al. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019; 10: 2035.

REFERENCES

1. Chuchalin A.G. (2015). *Occupational chronic obstructive pulmonary disease. In Occupational Re-spiratory Diseases: National Guidelines* (eds. N.F. Izmerov, A.G. Chuchalin). Moscow: GEOTAR: 293–338 (in Russian).
 2. Fatkhutdinova L.M., Khaliullin T.O., Zalyalov R.R., Tkachev A.G., Birch M.E., Shvedova A.A. Assessment of airborne multiwalled carbon nanotubes in a manufacturing environment. *Rossijskie nanotekhnologii.* 2016; 11(1): 110–6 (in Russian).
 3. Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Gerasimenko O.N. Occupational chronic obstructive lung disease: phenotypic characteristics. *Med. truda i prom. ekol.* 2017; 3: 47–53 (in Russian).
 4. Kapellos T.S., Bonaguro L., Gemünd I. et al. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019; 10: 2035.
-