

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-8-488-496>

УДК 616.24.036.12-057:613.632.4/.633

© Коллектив авторов, 2021

Зенкова М.А.<sup>1</sup>, Сапрыкин А.И.<sup>2</sup>, Логашенко Е.Б.<sup>1</sup>, Шпагин И.С.<sup>3</sup>, Котова О.С.<sup>3</sup>, Цыганкова А.Р.<sup>2</sup>, Кузнецова Г.В.<sup>3</sup>, Аникина Е.В.<sup>3</sup>, Камнева Н.В.<sup>3</sup>, Герасименко Д.А.<sup>3</sup>**Хроническая обструктивная болезнь лёгких в условиях воздействия промышленных аэрозолей, содержащих наночастицы: особенности воспаления и фенотип**<sup>1</sup>ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СОРАН, пр-т Ак. Лаврентьева, 8, Новосибирск, Россия, 630090;<sup>2</sup>ФГБУН Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СОРАН, пр-т Ак. Лаврентьева, 3, Новосибирск, Россия, 630090;<sup>3</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, ул. Ползунова, 21, Новосибирск, Россия, 630051

**Введение.** Влияние наночастиц промышленных аэрозолей на развитие профессиональной бронхолегочной патологии все ещё изучено недостаточно. Свойства наночастиц индуцировать воспаление и фиброз позволяют предполагать их влияние на фенотип профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких (ПХОБА).

**Цель исследования** — определить распределение субпопуляций моноцитов, клеточный тип воспаления, клинико-функциональные особенности профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких в условиях воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования — одноцентровое проспективное когортное наблюдательное. Включены больные ПХОБА (критерии GOLD 2011–2021), работавшие в условиях воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы ( $n=50$ ). Группа сравнения — ХОБА вследствие курения табака ( $n=50$ ), контроль — условно здоровые ( $n=50$ ). Группы были сопоставимы по демографическим показателям, длительности ХОБА. Наночастицы воздуха рабочей зоны определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (АЭС ИСП) и методом сканирующей электронной микроскопии. На рабочих местах 26 наблюдаемых наибольшей была массовая концентрация наночастиц металлов, 24 — наночастиц кремния. Проведены спирография, бодиплетизмография, оценка диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}/Va$ ), доплер-эхокардиография, цитологическое исследование индуцированной мокроты, оценка обострений, исследование субпопуляций моноцитов крови методом проточной цитометрии. Взаимосвязи определяли методом линейной регрессии.

**Результаты.** У больных ПХОБА в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов выявлены: наибольшая тяжесть бронхообструкции, легочной гиперинфляции, легочной гипертензии, наименьшие значения  $DL_{CO}/Va$ , частые обострения, воспаление с эозинофилией. Определены наибольшая частота «классических»  $CD14+CD16-$  моноцитов, 96,4% (90,3%; 97,2%), высокий уровень экспрессии CCR5. У больных ПХОБА от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния наблюдали значительное снижение  $DL_{CO}/Va$ , наименьшую тяжесть бронхообструкции, лёгкое увеличение объёмных показателей, редкие обострения, пауцигрануоцитарное воспаление. Выявлена наибольшая доля «неклассических»  $CD14^{Dim}CD16+$  моноцитов — 20,1% (16,1%; 22,5%), значительный уровень экспрессии CCR2. Определены достоверные взаимосвязи массовой концентрации наночастиц металлов и «классических моноцитов» ( $B=1,5$ ), наночастиц кремния и «неклассических моноцитов» ( $B=1,4$ ). При этом «классические моноциты» были достоверными предикторами  $DL_{CO}$  ( $B=-1,6$ ), функциональной остаточной емкости лёгких ( $B=1,2$ ), среднего давления в легочной артерии ( $B=-1,4$ ), воспаления с эозинофилией ( $B=1,3$ ), «неклассические» моноциты —  $DL_{CO}$  ( $B=-1,5$ ), пауцигрануоцитарного воспаления ( $B=1,2$ ),  $p<0,015$ .

**Выводы.** Воздействие наночастиц промышленных аэрозолей ассоциировано с распределением субпопуляций циркулирующих моноцитов, клеточным типом воспаления и фенотипом ПХОБА.

**Этика.** Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и в соответствии с этическими нормами и правилами, предусмотренными Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

**Ключевые слова:** наночастицы; промышленный аэрозоль; профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких; субпопуляции моноцитов

**Для цитирования:** Зенкова М.А., Сапрыкин А.И., Логашенко Е.Б., Шпагин И.С., Котова О.С., Цыганкова А.Р., Кузнецова Г.В., Аникина Е.В., Камнева Н.В., Герасименко Д.А. Хроническая обструктивная болезнь лёгких в условиях воздействия промышленных аэрозолей, содержащих наночастицы: особенности воспаления и фенотип. *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 61(8): 488–496. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-8-488-496>

**Для корреспонденции:** Зенкова Марина Аркадьевна, зав. лабораторией биохимии нуклеиновых кислот, гл. науч. сотр., д-р биол. наук., профессор. E-mail: marzen@niboch.nsc.ru

**Участие авторов:**

Зенкова М.А., Сапрыкин А.И., Шпагин И.С., Логашенко Е.Б., Котова О.С., Аникина Е.В. — концепция и дизайн исследования;

Зенкова М.А., Сапрыкин А.И., Логашенко Е.Б., Шпагин И.С., Котова О.С., Цыганкова А.Р., Кузнецова Г.В., Аникина Е.В., Камнева Н.В., Герасименко Д.А. — сбор, анализ и интерпретация данных;

Логашенко Е.Б., Шпагин И.С., Котова О.С., Аникина Е.В. — написание текста.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 19-74-30011).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Дата поступления: 07.09.2021 / Дата принятия к печати: 15.09.2021 / Дата публикации: 30.09.2021

Marina A. Zenkova<sup>1</sup>, Anatoly I. Saprykin<sup>2</sup>, Evgeniya B. Logashenko<sup>1</sup>, Ilya S. Shpagin<sup>3</sup>, Olga S. Kotova<sup>3</sup>,  
Alfiya R. Tsygankova<sup>2</sup>, Galina V. Kuznetsova<sup>3</sup>, Ekaterina V. Anikina<sup>3</sup>, Natalya V. Kamneva<sup>3</sup>, Dmitriy A. Gerasimenko<sup>3</sup>

## Chronic obstructive pulmonary disease due to aerosols containing nanoparticles: inflammation and phenotype features

<sup>1</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS, 8, Lavrentiev's Ave, Novosibirsk, Russian Federation, 630090;

<sup>2</sup>Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry of SB RAS, 3, Lavrentiev's Ave, Novosibirsk, Russian Federation, 630090;

<sup>3</sup>Novosibirsk State Medical University MOH Russia, 21, Polzunov's street, Novosibirsk, Russian Federation, 630051

**Introduction.** Influence of incidental nanoparticles of industrial aerosols on occupational lung diseases development is not studied enough. As nanoparticles has properties to induce inflammation and fibrosis, it is hypothesized that they affect occupational chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotype.

**The aim** was to establish monocyte subsets, airway inflammation, clinical and functional features in occupational COPD due to aerosols containing nanoparticles exposure.

**Materials and methods.** Study design was a single center prospective cohort observational. Subjects with occupational COPD (GOLD 2011–2021 criteria) exposed to aerosols containing nanoparticles (n=50) enrolled. Comparison group — COPD in tobacco smokers (n=50), control group — healthy people (n=50). Groups were matched by demographics and COPD duration. Nanoparticles at workplaces air were measured by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry and by scanning electron microscopy. Of participants 26 were exposed to maximal concentrations of metal nanoparticles and 24 — of silica nanoparticles. Spirography, body pletysmography, lung diffusing capacity (DLco/Va), Doppler-echocardiography, induced sputum cytology, COPD exacerbations assessment were done. Monocyte subsets were determined by flow cytometry. Linear regression model was used to explore relationships.

**Results.** COPD due to aerosols containing metal nanoparticles was characterized by most severe airflow limitation, lung hyperinflation, pulmonary hypertension, most prominent decrease in DLco/Va, frequent and severe COPD exacerbations, eosinophilic inflammation. The largest proportion of «classical» CD14+CD16– monocytes subset, 96,4% (90,3%; 97,2%), high level of CCR5 expression were seen in this group. The features of COPD due to aerosols containing silica nanoparticles were substantial decrease in DLco/Va, the least airflow limitation, mild lung hyperinflation, rare COPD exacerbations, paucigranulocytic inflammation. The largest proportion of «non-classical» CD14<sup>dim</sup>CD16+ monocytes with high level of CCR2 expression revealed. Mass concentration of metal nanoparticles was associated with «classical» monocytes, (B=1,5), silica nanoparticles — with «non-classical» monocytes (B=1,4). On their turn, «classical» monocytes were associated with DLco (B=-1,6), functional residual volume (B=1,2), mean pulmonary artery pressure (B=-1,4), eosinophilic inflammation. «Non-classical» monocytes were associated with DLco (B=-1,5) and paucigranulocytic inflammation (B=1,2), p<0,015.

**Conclusions.** Exposure of incidental nanoparticles was associated with circulated monocyte subsets, airway inflammation and occupational COPD phenotype.

**Ethics.** The study was carried out in compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects stated by Declaration of Helsinki and in accordance with the ethical standards and rules prescribed by the Bulletin of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education of Russia No. 3 of 2002 "On the procedure for conducting biomedical research in a human". Institutional Review Board approval was obtained from the Novosibirsk State Medical University Institutional Review Board.

**Keywords:** nanoparticles; occupational air pollutants; occupational chronic obstructive pulmonary disease; monocyte subsets

**For citation:** Zenkova M.A., Saprykin A.I., Logashenko E.B., Shpagin I.S., Kotova O.S., Tsygankova A.R., Kuznetsova G.V., Anikina E.V., Kamneva N.V., Gerasimenko D.A. Chronic obstructive pulmonary disease due to aerosols containing nanoparticles: inflammation and phenotype features. *Med. truda i prom. ekol.* 2021; 61(8): 488–496. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-8-488-496>

**For correspondence:** Marina A. Zenkova, Head of the Laboratory of Biochemistry of Nucleic Acids, Chief Researcher, Dr. of Sci. (Biol.), professor. E-mail: marzen@niboch.nsc.ru

**Information about authors:** Zenkova M.A. <https://orcid.org/0000-0003-4044-1049>  
Saprykin A.I. <https://orcid.org/0000-0002-8999-8457>  
Logashenko E.B. <https://orcid.org/0000-0001-8977-5395>  
Shpagin I.S. <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>  
Kotova O.S. <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>  
Tsygankova A.R. <https://orcid.org/0000-0001-7126-276X>  
Anikina E.V. <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>  
Kamneva N.V. <https://orcid.org/0000-0003-3251-0315>  
Gerasimenko D.A. <https://orcid.org/0000-0001-5694-2206>

### Contribution:

Zenkova M.A., Saprykin A.I., Shpagin I.S., Logashenko E.B., Kotova O.S., Anikina E.V. — concept and design;  
Zenkova M.A., Saprykin A.I., Logashenko E.B., Shpagin I.S., Kotova O.S., Tsygankova A.R., Kuznetsova G.V., Anikina E.V., Kamneva N.V., Gerasimenko D.A. — data collection analysis and interpretation;  
Logashenko E.B., Shpagin I.S., Kotova O.S., Anikina E.V. — preparation of manuscript.

**Funding.** The study was founded by Russian Science Foundation, grant № 19-74-30011.

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

Received: 07.09.2021 / Accepted: 15.09.2021 / Published: 30.09.2021

**Введение.** Достижения гигиены и медицины труда позволили значительно снизить интенсивность воздействия на работающих промышленных аэрозолей. По данным Роспотребнадзора, за последние 10 лет доля проб воздуха рабочей зоны на пары и газы с превышением предельно допустимых концентраций (ПДК) уменьшилась

на 33,6%, доля проб на пыль с превышением ПДК — на 61,5%. Вместе с тем распространённость профессиональных заболеваний органов дыхания остаётся достаточно высокой. В структуре профессиональной патологии болезни от воздействия промышленных аэрозолей занимают 3–4-й ранг [1, 2]. Отсутствие эквивалентного снижения

заболеваемости может быть связано с эффектами ранее малоизученных и, как следствие, не нормируемых и не контролируемых компонентов. В этой связи представляет интерес изучение частиц, один из размеров которых менее 100 нм. Ненамеренные наночастицы входят в состав многих промышленных аэрозолей. Они образуются при сгорании дизельного топлива, сварочных работах, плазменных процессах, дроблении камня и других [3, 4]. Физические и химические свойства наночастиц, отличные от более крупных структур, обуславливают особенности их взаимодействия с организмом человека. Наночастицы обладают очень высокой проникающей способностью и реактогенностью [5]. Известна их способность индуцировать процессы воспаления и оксидативного стресса, что определяет возможность участия в патогенезе профессиональной бронхолегочной патологии [6–8]. В частности, персистирующее воспаление составляет основу биомеханизма профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких (ПХОБЛ). Это одно из наиболее тяжёлых заболеваний, связанных с воздействием промышленных аэрозолей. Воспаление при ПХОБЛ приводит к необратимым морфологическим и функциональным изменениям системы органов дыхания, что ограничивает трудоспособность и снижает продолжительность жизни больных [9, 10]. Понимание влияния наночастиц на клеточно-молекулярные механизмы и клинико-функциональные особенности ПХОБЛ позволит в дальнейшем оптимизировать диагностику и лечение.

**Цель исследования** — определить распределение субпопуляций моноцитов, клеточный тип воспаления, клинико-функциональные особенности профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких в условиях воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование. Включены больные ПХОБЛ, работавшие в условиях воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы ( $n=50$ ). Группу сравнения составили больные хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), курильщики табака, без профессиональных рисков здоровью ( $n=50$ ), контрольную группу для оценки результатов лабораторных исследований — условно здоровые лица ( $n=50$ ). Диагноз ХОБЛ был достоверен на основании критериев GOLD 2011–2021 — отношение объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) после ингаляции бронхолитика большее или равное 0,7 [9]. Критерии включения и не включения больных в исследование представлены в **таблице 1**.

Больные основной группы работали на предприятии машиностроения (код ОКВЭД 30.30.32). Экспертиза связи заболевания с профессией проведена в центре профессиональной патологии г. Новосибирска (ГБУЗ НСО ГКБ 2).

Отбор проб воздуха на рабочих местах обследуемых проводили электрическим аспиратором ПУ-4Э. Объём

Таблица 1 / Table 1

### Критерии включения и невключения Inclusion and exclusion criteria

I. Критерии включения
1. Информированное согласие больного на участие в исследовании
2. С марта 2020 года действовал критерий — отрицательный результат ПЦР мазков из носо- и ротоглотки на РНК SARS-CoV-2 на момент включения в исследование и перед каждым запланированным визитом, отрицательный результат ИФА сыворотки на IgG к спайк белкам SARS-CoV-2 на момент включения в исследование.
3. Мужчины и женщины в возрасте 45–65 лет
4. В группу профессиональной ХОБЛ:
4.1. Диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD 2011–2021
4.2. Документированный контакт с неорганической пылью и/или токсичными газами (парами) с превышением ПДК в 3 раза и более на рабочем месте и наличие наночастиц в промышленном аэрозоле, обусловленное характеристиками технологических процессов
4.3. Стаж работы в вышеперечисленных условиях не менее 10 лет
4.4. Появление симптомов ХОБЛ при стаже работы в данных условиях не менее 5 лет.
II. Критерии невключения
1. Отсутствие информированного согласия больного на участие в исследовании
2. Другие заболевания бронхолегочной системы (допускали наличие простого бронхита)
3. Резекция лёгких или другое хирургическое вмешательство с уменьшением объёма лёгких в анамнезе
4. Заболевания и состояния, кроме ХОБЛ, сопровождающиеся развитием эозинофилии
5. Другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания, включая аутоиммунные и инфекционные
6. Злокачественные новообразования
7. Левожелудочковая хроническая сердечная недостаточность стадии IIА, IIВ, III
8. Хроническая болезнь почек С5
9. Цирроз печени класс В-С по Чайлд–Пью
10. Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования
11. Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования

пробы 200–600 л. На протяжении 10–40 минут пропускали воздух через поглотительный раствор (деионизованная вода объёмом 50 мл для предотвращения растворения твёрдых частиц аэрозоля). Далее выполняли физико-химические исследования полученного раствора. Общий химический (элементный) состав твёрдых аэрозолей воздуха рабочей зоны определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (АЭС ИСП) с использованием спектрометра высокого разрешения iCAP-6500 фирмы «Thermo Scientific». Исследование размеров частиц и их элементный состав проводили методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) в сочетании с энергодисперсионным анализатором (сканирующий электронный микроскоп Zeiss EVO MA 15 фирмы «Carl Zeiss», увеличение в 2000–8000 раз).

Концентрация наночастиц в воздухе рабочей зоны составила от 5 до 625 нг/л. На рабочих местах плавильщиков ( $n=17$ ) и сварщиков ( $n=9$ ) преобладали наночастицы металлов (наибольшая массовая концентрация алюминия была 0,0031 мкг/мл, железа — 0,0042 мкг/мл, хрома — 0,00021 мкг/мл), концентрация наночастиц кремния была наименьшей. В дальнейшем для расчётов брали суммарную концентрацию наночастиц в воздухе рабочей зоны. На рабочих местах шихтовщиков ( $n=2$ ), формовщиков ( $n=6$ ), обрубщиков ( $n=5$ ), шлифовщиков ( $n=11$ ) наибольшей была массовая концентрация наночастиц кремния — 0,035 мкг/мл, концентрация наночастиц металлов была наименьшей.

По результатам исследования содержания наночастиц в воздухе рабочей зоны группа ПХОБЛ была стратифицирована на подгруппы воздействия наночастиц металлов ( $n=26$ ) и кремния ( $n=24$ ).

Исходные характеристики больных представлены в **таблице 2**. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности ХОБЛ. Подгруппы ПХОБЛ не различались по стажу работы.

Для оценки фенотипа ХОБЛ выполнены: спирография с пробой с бронхолитиком (спирограф МАС2-С, Белинтелмед, Республика Беларусь) [11, 12], бодиплетизмография [13], исследование диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха (бодиплетизмограф PowerCube Body, Shiller, Германия) [14], 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, Лта, КНР).

Воспаление с эозинофилией диагностировали, когда доля эозинофилов составляла 3% и более от всех лейкоцитов мокроты или абсолютное число эозинофилов крови было равно или больше 300 клеток в мкл [15]. Воспаление с нейтрофилезом устанавливали при доле нейтрофилов в мокроте 64% и более [16]. При содержании эозинофилов в мокроте менее 3% (или в крови менее 300 клеток в мкл), нейтрофилов в мокроте менее 64% констатировали пауцигранулоцитарный тип воспаления.

При проспективном наблюдении в течение 12 месяцев оценивали скорость снижения ОФВ1 и частоту обострений [9].

Определение субпопуляций моноцитов периферической крови проводили методом проточной цитометрии на аппарате NovoCyte, Agilent, США. Клетки крови

Таблица 2 / Table 2

### Основные характеристики больных Baseline characteristics

Параметр	ПХОБЛ ( $n=50$ )		ХОБЛ в условиях курения табака ( $n=50$ )	Условно здоровые лица ( $n=50$ )	$p$
	Воздействие наночастиц металлов ( $n=26$ )	Воздействие наночастиц кремния ( $n=24$ )			
Пол					
Мужчин, $n$ (%)	24 (92,3)	23 (95,8)	46 (92,0)	46 (92,0)	0,458
Женщин, $n$ (%)	2 (7,7)	1 (4,2)	4 (8,0)	4 (8,0)	0,458
Возраст, лет ( $Me$ , $IQR$ )	57 (55; 62)	58 (54; 63)	60 (55; 62)	57 (54; 59)	0,322
Доля курящих, $n$ (%)	8 (30,8)	8 (33,3)	50 (100)	17 (34,0)	0,001 <sup>2,3</sup>
Индекс пачка-лет ( $Me$ , $IQR$ )	15 (11; 18)	14 (12; 15)	17 (13; 19)	17 (12; 19)	0,155
Стаж работы, лет ( $Me$ , $IQR$ )	22 (19; 25)	21 (20; 25)	Не применимо	Не применимо	0,316
Длительность курения, лет ( $Me$ , $IQR$ )	24 (20; 26)	23 (21; 24)	25 (21; 26)	24 (20; 26)	0,239
Длительность ХОБЛ, лет ( $Me$ , $IQR$ )	12 (8; 15)	13 (9; 15)	14 (10; 16)	Не применимо	0,520
Стаж работы на момент дебюта хронических респираторных симптомов, лет ( $Me$ , $IQR$ )	11 (10; 14,5)	10 (10; 13)	Не применимо	Не применимо	0,208
ОФВ1, %	38 (35; 42)	58 (55; 61)	50 (45; 56)	101 (95; 108)	0,002 <sup>1,2,3,4</sup>
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	66 (63; 67)	69 (66; 68)	62 (58; 68)	100 (94; 108)	0,011 <sup>1,2,3,4</sup>

Примечание: достоверность различий между группами <sup>1</sup> — ПХОБЛ, <sup>2</sup> — ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ табакокурения, <sup>3</sup> — ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния и ХОБЛ табакокурения, <sup>4</sup> — по отношению к контрольной группе.

Note: the significance of differences between groups <sup>1</sup> — occupational COPD, <sup>2</sup> — occupational COPD under conditions of exposure to metal nanoparticles and COPD from tobacco smoking, <sup>3</sup> — occupational COPD under conditions of exposure to silicon nanoparticles and COPD from tobacco smoking, <sup>4</sup> — in relation to the control group.

окрашивали антителами CD14, CD16, HLA-DR на фоне линеаспецифического коктейля антител (CD3, CD19 и CD56) для выявления популяции моноцитов. Суспензию клеток дополнительно окрашивали антителами CCR, CCR2, IL13Ra1.

**Статистический анализ** проведён с использованием программ SPSS 24 и Statistica 9. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы  $p=0,05$ . Применяли стандартные методы описательной статистики, результаты представлены медианой и межквартильным интервалом для непрерывных переменных и определением долей для ординальных. Сравнение групп по непрерывным переменным проводили при помощи критерия Крускала–Уоллиса, по ординальным — критерия  $\chi^2$ , если общее количество наблюдений было не менее 50 и количество наблюдений каждого варианта значений не менее 5. Взаимосвязи определяли методом линейной регрессии. Определяли регрессионный коэффициент, коэффициент корреляции фактического и прогнозируемого значений параметра, квадрат коэффициента корреляции фактического и прогнозируемого значений, определяли достоверность отличия коэффициента от нуля. Для исключения влияния вмешивающихся факторов в модели включали параметры: ОФВ1 (за исключением оценок данного параметра), статус курения.

**Результаты.** При формировании ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов вентилационная функция лёгких отличалась наибольшей тяже-

стью бронхообструкции (наибольшие показатели бронхиального сопротивления ( $R_{aw}$ ) и наименьшие — ОФВ1) и скоростью снижения ОФВ1 за год (табл. 3). У этих больных наблюдали значительное увеличение лёгочных объёмов (наибольшие значения функциональной остаточной ёмкости (ФОЕ), доли остаточного объёма лёгких (ООЛ) к общей ёмкости лёгких (ОЕЛ)) и снижение диффузионной способности лёгких (показатель диффузионной способности лёгких с поправкой на альвеолярный объём ( $DL_{CO}/V_a$ ) был наименьшим). В этой же группе наблюдали наибольший прирост ОФВ1 после ингаляции бронхолитика, но значения коэффициента бронходилатации не достигали диагностических критериев астмы. При развитии ПХОБЛ в результате воздействия аэрозолей с наночастицами кремния наблюдали значительное снижение  $DL_{CO}/V_a$  при наименьшей тяжести бронхообструкции и статической лёгочной гиперинфляции. Обратимость бронхообструкции была нехарактерна. Динамика изменения ОФВ1 также была наименьшей.

Значения среднего давления в лёгочной артерии (СДЛА) были наибольшими при ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов.

Развившаяся в условиях контакта с наночастицами металлов ПХОБЛ отличалась также частыми и тяжёлыми обострениями. При воздействии аэрозолей с наночастицами кремния частота обострений была наименьшей из исследуемых групп.

Таблица 3 / Table 3

**Фенотипические характеристики ПХОБЛ  
COPD phenotype characteristics**

Параметр	ПХОБЛ (n=50)		ХОБЛ вследствие табакокурения (n=50)	p
	Воздействие наночастиц металлов (n=26)	Воздействие наночастиц кремния (n=24)		
ОФВ1, %	38 (35; 42)	58 (55; 61)	50 (45; 56)	0,002 <sup>1,2,3</sup>
Снижение ОФВ1 в течение года, мл	71 (68; 75)	59 (55; 63)	65 (61; 67)	0,001 <sup>1,2,3</sup>
ФЖЕЛ, %	57 (55; 64)	83 (79; 88)	81 (78; 84)	0,001 <sup>1,2</sup>
$DL_{CO}/V_a$ , %	34 (31; 38)	48 (42; 54)	55 (52; 65)	0,001 <sup>1,2,3</sup>
ООЛ, %	189 (184; 195)	162 (158; 166)	173 (170; 178)	0,001 <sup>1,2,3</sup>
ООЛ/ОЕЛ, %	64 (62; 71)	56 (53; 60)	60 (58; 63)	0,008 <sup>1,2,3</sup>
ФОЕ, %	192 (184; 203)	160 (157; 171)	170 (168; 176)	0,005 <sup>1,2,3</sup>
$R_{aw}$ выдоха, кПАхс/л	0,65 (0,64; 0,66)	0,51 (0,50; 0,52)	0,61 (0,61; 0,63)	0,001 <sup>1,2,3</sup>
Изменение ОФВ1 в пробе с бронхолитиками, % от исходного значения	10 (9;10)	4 (3; 6)	5 (4; 6)	0,001 <sup>1,2</sup>
СДЛА, мм рт. ст.	35 (29; 38)	24 (22; 26)	19 (17; 23)	0,005 <sup>1,2,3</sup>
Обострения ХОБЛ, на пациента в год	2,5 (2; 3)	1 (0; 1)	1 (1; 2)	0,009 <sup>1,2,3</sup>
Обострения ХОБЛ с госпитализацией, на пациента в год	2 (2; 3)	0,5 (0; 1)	1 (1; 1)	0,009 <sup>1,2,3</sup>
Воспаление с эозинофилией, n (%)	14 (53,8)	5 (20,8)	17 (34,0)	0,048
Воспаление с нейтрофилезом, n (%)	5 (19,2)	7 (29,2)	26 (52,0)	0,012
Пауцигранулоцитарное воспаление, n (%)	6 (23,1)	11 (45,8)	5 (10,0)	0,002
Воспаление с эозинофилией и нейтрофилезом, n (%)	1 (3,8)	1 (4,2)	2 (4,0)	—

Примечание: достоверность различий между группами <sup>1</sup> — ПХОБЛ, <sup>2</sup> — ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов и ХОБЛ табакокурения, <sup>3</sup> — ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния и ХОБЛ табакокурения.

Note: the significance of differences between groups <sup>1</sup> — occupational COPD, <sup>2</sup> — occupational COPD under conditions of exposure to metal nanoparticles and COPD from tobacco smoking, <sup>3</sup> — occupational COPD under conditions of exposure to silicon nanoparticles and COPD from tobacco smoking.

Частота случаев воспаления с эозинофилией была больше при ПХОБА в условиях воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы металлов, пауцигранулоцитарного воспаления — при ПХОБА в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами кремния, воспаления с нейтрофилезом — при ХОБА табакокурения (табл. 3).

Оценка распределения субпопуляций моноцитов периферической крови (табл. 4) показала, что частота «классических»  $CD14+CD16^-$  клеток была наибольшей при ПХОБА в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов, «неклассических»  $CD14^{Dim}CD16+$  — при ПХОБА от аэрозолей с наночастицами кремния. Доля «промежуточных»  $CD14+CD16+$  моноцитов у больных ПХОБА была значимо меньше, чем при ХОБА табакокурения, при этом их содержание было больше при воздействии наночастиц кремния.

В сравнении с контролем доля «классических» моноцитов была больше при ПХОБА в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов и ХОБА табакокурения, меньше — при ПХОБА от аэрозолей с наночастицами кремния, «промежуточных» — меньше при ПХОБА и не отличалась при ХОБА табакокурения. Доля «неклассических» моноцитов была больше при воздействии аэро-

золей с наночастицами кремния и курения табака, меньше — аэрозолей с наночастицами металлов.

При ПХОБА от воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы металлов, наблюдали наибольшую экспрессию  $CCR5$ , наименьшую —  $CCR2$  и высокий уровень экспрессии  $IL13Ra1$  моноцитами  $CD14+CD16^-$ . В группе ПХОБА от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния установлен наибольший уровень экспрессии  $CCR2$  преобладающей субпопуляцией моноцитов  $CD14^{Dim}CD16+$  и «классическими»  $CD14+CD16^-$  клетками.

«Промежуточные» моноциты у больных ПХОБА характеризовались снижением в сравнении с контролем уровня экспрессии  $CCR2$  (наименьший — при воздействии наночастиц металлов),  $CCR5$  (наименьший — при воздействии наночастиц кремния) и увеличением выработки  $IL13Ra1$  при воздействии наночастиц кремния.

Исследованы взаимосвязи фенотипа ПХОБА, особенностей воспаления и воздействия наночастиц (табл. 5).

По данным однофакторного регрессионного анализа массовая концентрация наночастиц металлов была взаимосвязана с долей «классических» моноцитов, экспрессией  $CCR5$  и с фенотипическими характеристиками ПХОБА. В свою очередь, «классические» моноциты были

Таблица 4 / Table 4

#### Субпопуляции моноцитов при ПХОБА Monocyte subsets in occupational COPD

Параметр	ПХОБА (n=50)		ХОБА вследствие табакокурения (n=50)	Контроль (n=50)	p
	Воздействие наночастиц металлов (n=26)	Воздействие наночастиц кремния (n=24)			
<b>Субпопуляции моноцитов</b>					
Моноциты $CD14+CD16^-$ %	96,4 (90,3; 97,2)	66,0 (61,5; 72,4)	82,3 (79,8; 85,2)	79,1 (74; 84,2)	0,001 <sup>1,2,3,4,5,6</sup>
Моноциты $CD14^{Dim}CD16+$ %	3,5 (2,9; 4,2)	20,1 (16,1; 22,5)	7,2 (7,0; 8,5)	6,7 (6,0; 7,5)	0,002 <sup>1,2,3,4,5,6</sup>
Моноциты $CD14+CD16+$ %	0,9 (0,6; 1,2)	6,2 (5,7; 8,1)	5,4 (3,2; 6,4)	5,6 (3,4; 7,8)	0,009 <sup>1,2,3,4,5</sup>
<b>Экспрессия моноцитами <math>CD14+CD16^-</math></b>					
$CCR2$ , %	0,26 (0,23; 0,28)	1,22 (1,03; 1,37)	0,42 (0,35; 0,48)	0,41 (0,35; 0,50)	0,002 <sup>1,2,3,4,5</sup>
$CCR5$ , %	20,77 (9,31; 21,44)	16,78 (14,82; 17,98)	16,27 (14,39; 18,12)	7,56 (6,83; 9,02)	0,001 <sup>1,2,4,5,6</sup>
$IL13Ra1$ , %	3,16 (2,05; 5,21)	3,67 (2,78; 4,32)	2,02 (0,98; 3,26)	2,01 (0,99; 3,18)	0,005 <sup>2,3,4,5</sup>
<b>Экспрессия моноцитами <math>CD14^{Dim}CD16+</math></b>					
$CCR2$ , %	1,15 (0,81; 2,14)	11,02 (9,51; 12,38)	3,37 (2,47; 5,12)	3,42 (2,29; 5,08)	0,001 <sup>1,2,3,4,5</sup>
$CCR5$ , %	5,77 (4,95; 7,31)	7,28 (5,01; 7,35)	6,55 (5,03; 7,34)	1,71 (1,65; 1,89)	0,002 <sup>4,5,6</sup>
$IL13Ra1$ , %	0,46 (0,39; 0,52)	0,67 (0,59; 0,72)	0,55 (0,50; 0,61)	1,94 (1,65; 2,13)	0,001 <sup>1,2,3,4,5,6</sup>
<b>Экспрессия моноцитами <math>CD14+CD16+</math></b>					
$CCR2$ , %	0,92 (0,90; 0,95)	2,13 (1,98; 2,57)	3,25 (3,01; 3,78)	4,09 (3,85; 4,18)	0,001 <sup>1,2,3,4,5,6</sup>
$CCR5$ , %	12,84 (10,36; 13,65)	9,71 (8,06; 10,02)	40,15 (35,47; 42,64)	46,5 (34,12; 48,01)	0,001 <sup>1,2,3,4,5</sup>
$IL13Ra1$ , %	0,93 (0,72; 0,98)	6,46 (4,21; 7,06)	0,94 (0,70; 0,99)	0,94 (0,73; 0,98)	0,001 <sup>1,3,5</sup>

Примечание: достоверность различий между группами <sup>1</sup> — ПХОБА, <sup>2</sup> — ПХОБА в условиях воздействия наночастиц металлов и ХОБА табакокурения, <sup>3</sup> — ПХОБА в условиях воздействия наночастиц кремния и ХОБА табакокурения, <sup>4</sup> — ПХОБА в условиях воздействия наночастиц металлов и контроля, <sup>5</sup> — ПХОБА в условиях воздействия наночастиц кремния и контроля, <sup>6</sup> — ПХОБА табакокурения и контроля.

Note: the significance of differences between groups <sup>1</sup> — occupational COPD, <sup>2</sup> — occupational COPD under conditions of exposure to metal nanoparticles and COPD from tobacco smoking, <sup>3</sup> — occupational COPD under conditions of exposure to silicon nanoparticles and COPD from tobacco smoking, <sup>4</sup> — occupational COPD under conditions of exposure to metal nanoparticles and control, <sup>5</sup> — occupational COPD under conditions of exposure to silicon nanoparticles and control, <sup>6</sup> — occupational COPD of tobacco smoking and control.

**Однофакторный регрессионный анализ: взаимосвязи массовой концентрации наночастиц, субпопуляций моноцитов и фенотипа ПХОБА****Simple regression results: relationships between nanoparticles mass concentration, monocyte subsets and COPD phenotype**

Предиктор	Прогнозируемый параметр	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>p</i>
Массовая концентрация наночастиц металлов, мкг/мл	Моноциты CD14+CD16-	1,5	0,93	0,85	0,001
	CCR5, %	1,3	0,89	0,81	0,002
	DLco, %	-1,2	0,85	0,80	0,002
	ОФВ1, %	-0,8	0,75	0,70	0,015
	ФОЕ, %	1,5	0,91	0,86	0,001
	СДЛА, мм рт. ст.	1,8	0,88	0,83	0,001
	Воспаление с эозинофилией	1,2	0,92	0,89	0,001
Массовая концентрация наночастиц кремния, мкг/мл	Моноциты CD14 <sup>Dim</sup> CD16+, %	1,4	0,95	0,93	0,001
	CCR2, %	1,2	0,85	0,80	0,002
	DLco, %	-1,6	0,90	0,87	0,001
	ОФВ1, %	-0,8	0,85	0,79	0,005
	Пауцигранулоцитарное воспаление	1,4	0,92	0,88	0,001
Моноциты CD14+CD16- %	DLco, %	-1,6	0,95	0,90	0,001
	ФОЕ, %	1,2	0,92	0,89	0,001
	СДЛА, мм рт. ст.	-1,4	0,89	0,81	0,002
	Воспаление с эозинофилией	1,3	0,96	0,92	0,001
Моноциты CD14 <sup>Dim</sup> CD16+ %	DLco, %	-1,5	0,94	0,89	0,001
	Пауцигранулоцитарное воспаление	1,2	0,91	0,86	0,001

достоверными предикторами DLco, ФОЕ, СДЛА, воспаления с эозинофилией.

Массовая концентрация наночастиц кремния была взаимосвязана с долей «неклассических моноцитов», экспрессией CCR2, фенотипом ХОБА. Одновременно «неклассические» моноциты были взаимосвязаны с DLco, ОФВ1 и пауцигранулоцитарным воспалением.

**Обсуждение.** Полученные результаты показали влияние наночастиц промышленных аэрозолей, их химического состава и массовой концентрации на эндотип и фенотип ПХОБА. В наибольшей степени наночастицы были взаимосвязаны с параметрами фенотипа, отражающими ремоделирование лёгочной паренхимы — диффузионной способностью лёгких, показателями лёгочных объёмов. Определены ассоциации с клеточным типом воспаления. В целом воздействие наночастиц было ассоциировано с развитием тяжёлого варианта течения ПХОБА. Данные о взаимосвязи этиологического фактора с тяжестью вентилиационных нарушений, вероятностью воспаления с эозинофилией значимы для определения терапевтической стратегии. Как известно, увеличение числа эозинофилов в крови/мокроте является показанием для назначения ингаляционных глюкокортикоидов [9, 10, 15].

В доступной литературе данные о роли наночастиц в развитии фенотипа ПХОБА ограничены. Известны результаты пилотных клинических исследований, показавшие, что наночастицы могут быть причиной бронхообструктивных заболеваний лёгких [17, 18]. Так, наблюдение группы работающих в условиях контакта с нанокерамическими материалами показало, что в завершении рабочей смены снижается ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, в конденсате выдыхаемого воздуха увеличивается концентрация медиаторов воспаления — фактора некроза опухо-

лей альфа, лейкотриенов B4, D4, E4 [18]. По результатам экспериментальных исследований известна способность наночастиц модифицировать аллергическое воспаление и увеличивать тяжесть течения бронхиальной астмы [19]. Также наночастицы вызывают воспаление, оксидативный стресс, индуцируют фиброобразование [7, 8, 20], что может объяснять полученные нами данные о преимущественном влиянии наночастиц при ПХОБА на изменения лёгочной паренхимы.

Исходя из полученных результатов можно предположить, что одним из возможных механизмов влияния наночастиц на фенотип ПХОБА является изменение субпопуляций моноцитов. Как известно, «классические» моноциты являются преимущественно провоспалительными клетками, тогда как «промежуточные» участвуют в процессах репарации и в условиях патологии могут оказывать профиброзный эффект [21]. 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. При исследовании общей популяции ХОБА ранее установлено увеличение доли «неклассических» моноцитов, особенно при тяжёлой степени бронхообструкции [22]. Результаты группы сравнения соответствуют ранее известным данным.

Увеличение экспрессии «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 ПХОБА [23]. Исследования общей популяции ХОБА выявляли повыше-

ние экспрессии *CCR5* (но не *CCR2*) различными воспалительными клетками, в том числе моноцитами. Повышение экспрессии *CCR5*, *IL13Ra1* связывают с дальнейшей дифференцировкой моноцитов в M2 макрофаги, участвующие в фиброобразовании [24].

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.** В условиях воздействия промышленных аэрозолей, содержащих наночастицы металлов, ПХОБЛ отличается тяжёлой бронхообструкцией и статической лёгочной гиперинфляцией, снижением диффузионной способности лёгких, обратимостью бронхообструкции, лёгочной гипертензией, частыми и тяжёлыми обострениями, воспалением с эозинофилией, увеличением доли моноцитов CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>. При контакте с промышленными аэрозолями, содержащими наночастицы кремния ПХОБЛ характеризуется значительным снижением диффузионной способности лёгких при наименьшей тяжести бронхообструкции и лёгочной гиперинфляции, редкими обострениями, пауцигранулоцитарным воспалением, увеличением доли моноцитов CD14<sup>Dim</sup>CD16<sup>+</sup>.

### Список литературы

1. Бухтияров И.В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(9): 527–32. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-527-532>
2. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад*. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2021: 256.
3. Фатхутдинова Л.М., Халиуллин Т.О., Залялов Р.Р., Ткачёв 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. <https://doi.org/10.1134/S1995078016010055>
4. Sarwar F, Malik R.N., Chow C.W., Alam K. Occupational exposure and consequent health impairments due to potential incidental nanoparticles in leather tanneries: An evidential appraisal of south Asian developing countries. *Environ Int*. 2018; 117: 164–74. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.051>
5. Zhang S., Gao H., Bao G. Physical Principles of Nanoparticle Cellular Endocytosis. *ACS Nano*. 2015; 9(9): 8655–71. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b03184>
6. Shvedova A.A., Yamamala N., Kisin E.R., Khailullin T.O., Birch M.E., Fatkhutdinova L.M. Integrated Analysis of Dysregulated ncRNA and mRNA Expression Profiles in Humans Exposed to Carbon Nanotubes. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0150628. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150628>
7. Mo Y., Jiang M., Zhang Y., Wan R., Li J., Zhong C.J. et al. Comparative mouse lung injury by nickel nanoparticles with differential surface modification. *J Nanobiotechnology*. 2019; 17(1): 2. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0436-0>
8. Gliga A.R., Di Bucchianico S., Lindvall J., Fadeel B., Karlsson H.L. RNA-sequencing reveals long-term effects of silver nanoparticles on human lung cells. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 6668. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25085-5>
9. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2021 report. Available from URL.: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMv.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMv.pdf) Assessed 13.07.2021
10. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27(1): 13–20. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>
11. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–24. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>
12. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L. et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(8): e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
13. Савушкина О.И., Черняк А.В. Клиническое применение метода бодиплетизмографии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; 2: 38–41.
14. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017 Jan 3; 49(1): 1600016.
15. Pavord I.D., Lettis S., Anzueto A., Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(9): 731–41. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30148-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30148-5)
16. Haldar P., Pavord I.D. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(5): 1043–52. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.02.042>
17. Луценко Л.А., Ракитский В.Н., Ильницкая А.В., Егорова А.М., Гвоздева Л.А. Особенности действия наноразмерных аэрозолей и меры безопасности. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016; 3: 6–11.
18. Pelclova D., Zdimal V., Komarc M., Vlckova S., Fenclova Z., Ondracek J. et al. Deep Airway Inflammation and Respiratory Disorders in Nanocomposite Workers. *Nanomaterials (Basel)*. 2018; 8(9): 731. <https://doi.org/10.3390/nano8090731>
19. Han H., Park Y.H., Park H.J., Lee K., Um K., Park J.W. et al. Toxic and adjuvant effects of silica nanoparticles on ovalbumin-induced allergic airway inflammation in mice. *Respir Res*. 2016; 17(1): 60. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0376-x>
20. Afroz T., Hiraku Y., Ma N., Ahmed S., Oikawa S., Kawanishi S. et al. Nitrate DNA damage in cultured macrophages exposed to indium oxide. *J Occup Health*. 2018; 60(2): 148–55. <https://doi.org/10.1539/joh.17-0146-OA>
21. Kapellos T.S., Bonaguro L., Gemünd I., Reusch N., Saglam A., Hinkley E.R. et al. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2019; 10: 2035. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02035>
22. Cornwell W.D., Kim V., Fan X., Vega M.E., Ramsey F.V., Criner G.J. et al. Activation and polarization of circulating monocytes in severe chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2018; 18(1): 101. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0664-y>
23. Шпагина Л.А., Котова О.С., Сараскина Л.Е., Ермакова М.А. Особенности клеточно-молекулярных механизмов профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018; 2(110): 37–45.

<https://doi.org/10.20333/2500136-2018-2-37-45>

24. Costa C., Traves S.L., Tudhope S.J., Fenwick P.S., Belchamber K.B., Russell R.E. et al. Enhanced monocyte

migration to CXCR3 and CCR5 chemokines in COPD. *Eur Respir J.* 2016 Apr; 47(4): 1093–102. <https://doi.org/10.1183/13993003.01642-2015>

## References

- Bukhtiyarov I.V. Current state and main directions of preservation and strengthening of health of the working population of Russia. *Med. truda i prom ekol.* 2019; (9): 527–532. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-527-532> (in Russian).
- On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in the year 2020: State Report. Moscow, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2021 (in Russian).
- 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. *Nanotechnol Russ.* 2016; 11(1): 110–16. <https://doi.org/10.1134/S1995078016010055> (in Russian).
- Sarwar F., Malik R.N., Chow C.W., Alam K. Occupational exposure and consequent health impairments due to potential incidental nanoparticles in leather tanneries: An evidential appraisal of south Asian developing countries. *Environ Int.* 2018; 117: 164–174. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.051>
- Zhang S., Gao H., Bao G. Physical Principles of Nanoparticle Cellular Endocytosis. *ACS Nano.* 2015; 9(9): 8655–71. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b03184>
- Shvedova A.A., Yanamala N., Kisin E.R., Khailullin T.O., Birch M.E., Fatkhutdinova L.M. Integrated Analysis of Dysregulated ncRNA and mRNA Expression Profiles in Humans Exposed to Carbon Nanotubes. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0150628. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150628>
- Mo Y., Jiang M., Zhang Y., Wan R., Li J., Zhong C.J. et al. Comparative mouse lung injury by nickel nanoparticles with differential surface modification. *J Nanobiotechnology.* 2019; 17(1): 2. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0436-0>
- Gliga A.R., Di Bucchianico S., Lindvall J., Fadeel B., Karlsson H.L. RNA-sequencing reveals long-term effects of silver nanoparticles on human lung cells. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 6668. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25085-5>
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2021 report. Available from URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf) Assessed 13.07.2021
- Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I., Chuchalin A.G. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pulmonologiya.* 2017; 27(1): 13–20. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20> (in Russian).
- Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya.* 2014; (6): 11–24. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24> (in Russian).
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L. et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(8): e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
- Savushkina O.I., Chernyak A.V. Clinical utility of body plethysmography. *Atmosfera. Pulmonologiya i allergologiya.* 2013; 2: 38–41.
- Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017 Jan 3; 49(1): 1600016.
- Pavord I.D., Lettis S., Anzueto A., Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(9): 731–741. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30148-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30148-5)
- Haldar P., Pavord I.D. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(5): 1043–52. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.02.042>
- Lutsenko L.A., Rakitskiy V.N., Il'nitskaya A.V., Egorova A.M., Gvozdeva L.L. Features of nano aerosols action and safety measures. *Med. truda i prom ekol.* 2016; (3): 6–11 (in Russian).
- Pelclova D., Zdimal V., Komarc M., Vlckova S., Fenclova Z., Ondracek J. et al. Deep Airway Inflammation and Respiratory Disorders in Nanocomposite Workers. *Nanomaterials (Basel).* 2018; 8(9): 731. <https://doi.org/10.3390/nano8090731>
- Han H., Park Y.H., Park H.J., Lee K., Um K., Park J.W. et al. Toxic and adjuvant effects of silica nanoparticles on ovalbumin-induced allergic airway inflammation in mice. *Respir Res.* 2016; 17(1): 60. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0376-x>
- Afroz T., Hiraku Y., Ma N., Ahmed S., Oikawa S., Kawanishi S. et al. Nitrate DNA damage in cultured macrophages exposed to indium oxide. *J Occup Health.* 2018; 60(2): 148–155. <https://doi.org/10.1539/joh.17-0146-OA>
- Kapellos T.S., Bonaguro L., Gemünd I., Reusch N., Saglam A., Hinkley E.R. et al. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019; 10: 2035. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02035>
- Cornwell W.D., Kim V., Fan X., Vega M.E., Ramsey F.V., Criner G.J. et al. Activation and polarization of circulating monocytes in severe chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2018; 18(1): 101. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0664-y>
- Shpagina L.A., Kotova O.S., Saraskina L.E., Ermakova M.A. Peculiarities of cellular and molecular mechanisms of occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskoe medicinskoye obozrenie.* 2018; 2(110): 37–45. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-2-37-4524> (in Russian).
- Costa C., Traves S.L., Tudhope S.J., Fenwick P.S., Belchamber K.B., Russell R.E. et al. Enhanced monocyte migration to CXCR3 and CCR5 chemokines in COPD. *Eur Respir J.* 2016 Apr; 47(4): 1093–102. <https://doi.org/10.1183/13993003.01642-2015>